

Soziale Auswirkungen

CAPS können die täglichen Aktivitäten in Bereichen wie Schule und Arbeit, persönlichen Beziehungen und sozialen Aktivitäten einschränken. Sowohl die Anwesenheit als auch die Leistung werden durch die Unvorhersehbarkeit von Symptomen und Schüben beeinträchtigt, was zu zusätzlichem Stress führen kann, der sich auf das körperliche und emotionale Wohlbefinden des Patienten auswirkt. Weitere Probleme sind Angstzustände, Depressionen, Müdigkeit, und kognitive Beeinträchtigungen wie Konzentrationsstörungen oder brain fog.

Dokumentation der Symptome

Den Patienten wird empfohlen, täglich ein Symptom-Tagebuch mit detaillierten Notizen zu allen betroffenen Organen/Körperteilen zu führen. Diese Art der Dokumentation kann sehr hilfreich sein, um den Krankheitsverlauf im Einzelfall nachzuvollziehen und darzustellen. Die Aufzeichnung von Fieber, Urtikaria, Kopfschmerzen, Augenproblemen, Magen-Darm-Beschwerden, Gelenkschwellungen, Knochenschmerzen, Müdigkeitsstatus/Aktivitätslevel, Schmerzen, kann dem Arzt helfen, einen klaren Überblick über die während eines Schubs auftretenden Symptome zu erhalten. Darüber hinaus ist es hilfreich, Hautausschläge, Gelenkschwellungen, Augenrötungen und andere sichtbare Manifestationen fotografisch zu dokumentieren. Dies kann bei der Validierung der Symptome helfen.

Verlaufskontrollen

EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) empfiehlt, dass Patienten alle sechs Monate eine Kontrolluntersuchung bekommen, um die Wirksamkeit der Behandlung zu beurteilen, Schübe zu erkennen und die Akute-Phase-Proteine/Entzündungswerte zu überwachen. Zur Überwachung der Leberenzyme, des großen Blutbildes, der Nierenfunktion, der Kreatininphosphokinase (CPK) und zur Erkennung einer Proteinurie werden Labortests empfohlen. Die bevorzugten Laborparameter sind CRP, BSG und SAA.

Genetik und Epidemiologie

Diese Krankheiten stehen im Zusammenhang mit Defekten im Cryopyrin-Gen, früher bekannt als CIAS1 oder NALP3. CAPS werden durch eine Genmutation in NLRP3 verursacht und autosomal-dominant vererbt. Das heißt sie können von einem oder beiden Elternteilen vererbt werden. In NLRP3 sind heute mehr als 240 Varianten identifiziert. CINCA/NOMID wird durch spontane De-novo-Varianten verursacht, die während der Embryogenese auftreten. CAPS sind seltene Erkrankungen, die bei Männern und Frauen gleichermaßen häufig vorkommen. Die Prävalenz beträgt 2,5 bis 5,5 pro 1.000.000 und kann aufgrund nicht diagnostizierter Fälle sogar noch höher sein. FCAS wird auch durch Mutationen in den Genen NLRP12, NLRC4, PLCG2 und F12 verursacht.



Foto von DIGITALE auf Unsplash

FMF & AID Global Association

CH-registrierte gemeinnützige Organisation

CHE-400.064.574

www.fmfandaid.org

E-Mail: info@fmfandaid.org

facebook.com/FMFandAID

Die Broschüre wurde von Prof. Dr. med. habil. Jürgen Rech, Oberarzt und Leiter des Spezialzentrums (B-Zentrum) für periodische systemische autoinflammatorische Erkrankungen am Uniklinikum Erlangen, geprüft und gutgeheißen.



FMF & AID Global Association

Familiäres Mittelmeerfieber u. autoinflammatorische Erkrankungen

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS)



Foto von Cherry Laithang auf Unsplash

DEUTSCH

Einführung

Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS) sind eine Gruppe seltener erblicher entzündlicher Erkrankungen, die durch einen Defekt im NLRP3-Gen verursacht werden.

Es werden drei Phänotypen unterschieden :

Leicht: Familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS)

Mittelschwer: Muckle-Wells-Syndrom (MWS)

Schwer: Neonatal beginnende entzündliche Systemerkrankung (NOMID) und Chronisches infantiles neurokutaneo-artikuläres Syndrom (CINCA)

**Leicht
FCAS**

**Mittelschwer
MWS**

**Schwer
NOMID/CINCA**

Krankheitsbild

Die Patienten erleben häufig sich überschneidende Symptome, die sich in urtikariellem Ausschlag, Muskuloskelettalen Anomalien, Konjunktivitis, Schallleitungs-schwerhörigkeit und neurologischen Problemen (Kopfschmerzen usw.) in Kombination mit chronischen systemischen Entzündungen zeigen. CAPS beginnen häufig im Kindesalter, wobei die Krankheiten auch bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden.

FCAS manifestiert sich typischerweise innerhalb der ersten 6 Lebensmonate mit wiederkehrenden Fieberschüben, Arthralgien, Müdigkeit und Urtikaria (in der Regel ohne Juckreiz), die nach Kälteexposition auftreten. Zudem können Symptome wie Konjunktivitis, Myalgien, Schüttelfrost, Übelkeit, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und Abgeschlagenheit auftreten. Es besteht das Risiko einer Amyloidose. Die Symptome beginnen 10 Minuten bis 8 Stunden nach der Kälteexposition und klingen im Allgemeinen innerhalb von 24 Stunden ab. Bei längerer Kälteexposition können die Symptome jedoch auch länger anhalten.

Es können gastrointestinale Symptome auftreten, die von leicht bis schwerwiegend reichen können. Es wird empfohlen, einen Gastroenterologen zu konsultieren, insbesondere wenn Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit und Gewichtsverlust auftreten, um eine Endoskopie und Koloskopie durchführen zu lassen*.

* Raymond, K.N. and Martin, J.E.D. (2021), Cryopyrin-associated periodic syndrome with inflammatory bowel disease: A case study. *JGH Open*, 5: 629-631. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12523>

MWS verläuft moderater und beginnt in den ersten Lebensjahren. MWS ist gekennzeichnet durch episodisches Fieber, Schüttelfrost, Konjunktivitis, Gelenkschmerzen und starke Kopfschmerzen (aseptische Meningitis) mit Erbrechen, selbst wenn keine generalisierte Kälteexposition vorliegt. Urtikaria-Quaddeln können schmerzhaft sein und bis zu 24 Stunden anhalten. Die meisten Schüben dauern weniger als 36 Stunden, können aber bis zu 5 Tage anhalten.

Die muskuloskelettalen Manifestationen können Arthralgie, Arthritis und erhebliche Myalgie umfassen. Taubheit oder teilweiser Hörverlust treten oft schon im Teenageralter auf. Unbehandelt besteht bei MWS-Patienten ein Risiko von nahezu 25 %, eine renale Amyloidose zu entwickeln, die zu einer Nierenfunktionsstörung führt. Neben einer Konjunktivitis können auch Augenentzündungen wie eine Uveitis auftreten. Patienten können an Lymphadenopathie (geschwollene oder vergrößerte Lymphknoten) und/oder Hepatosplenomegalie (Schwellung oder Vergrößerung von Leber und Milz) leiden. Außerdem tritt bei 70 % der Patienten eine fortschreitende Schallleitungsschwerhörigkeit auf.

Es können gastrointestinale Symptome auftreten, die von leicht bis schwerwiegend reichen können. Es wird empfohlen, einen Gastroenterologen zu konsultieren, insbesondere wenn Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit und Gewichtsverlust auftreten, um eine Endoskopie und Koloskopie durchführen zu lassen*.

* Raymond, K.N. and Martin, J.E.D. (2021), Cryopyrin-associated periodic syndrome with inflammatory bowel disease: A case study. *JGH Open*, 5: 629-631. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12523>

NOMID/CINCA äußert sich bereits bei Neugeborenen durch eine schwere Entzündung des zentralen Nervensystems (ZNS), Urtikaria, chronische Kopfschmerzen, Hörverlust, geistige Behinderung, aseptische chronische Meningitis und möglicherweise Krampfanfälle. Andere Symptome sind Erblindung aufgrund von Veränderungen der Papille, Wachstumsverzögerung, ausgeprägte Osteoarthropathie mit Auswirkungen auf die großen Gelenke und ein übermäßiges Wachstum des proximalen tibialen epimetaphysären Knorpels. Ein Drittel der Patienten weist eine Gesichtsmorphologie auf, zu der eine prominente Stirn, eine Sattelnase und eine Hypoplasie des Gesichts gehören.

Diagnosekriterien

Die Patienten müssen mindestens 2 der 6 klinischen Merkmale aufweisen:

- Urtikaria
- Durch Kälte/Stress ausgelöste Schübe
- Chronische aseptische Meningitis
- Schallleitungsschwerhörigkeit
- Muskuloskelettale Symptome (Arthralgie, Arthritis, Myalgie)
- Skelettanomalien (Epiphysenüberwucherung, prominente Stirn, usw.)

Obligatorisch: erhöhte Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, Serum-Amyloid A)*

*In seltenen Fällen sind keine erhöhte Entzündungsmarker nachweisbar.



Urtikaria am Rumpf eines Säuglings mit NOMID.

Referenzen:

Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and Management of the Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): What Do We Know Today? *J Clin Med*. 2021 Jan 1;10(1):128. doi: 10.3390/jcm10010128. PMID: 33401496; PMCID: PMC7794776.

*Kuemmerle-Deschner JB, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):942-947. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209686. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27707729.

Diagnose von CAPS

Die Diagnose von CAPS wird in der Regel von Rheumatologen oder Immunologen gestellt, doch häufig benötigen Patienten ein multidisziplinäres Team, um sicherzustellen, dass alle klinischen Symptome validiert werden.

Es sollte eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, um alle relevanten Symptome zu erfassen, einschließlich Gewicht, Größe, Gelenkschwellung, Hautausschläge, Augenmanifestationen usw. Zusätzliche Tests können erforderlich sein, darunter Hörtests, Augen-/Netzhautuntersuchungen, Hautbiopsien, Röntgenaufnahmen oder MRTs des Gehirns, der Knochen/Gelenke/Wirbelsäule und eine Lumbalpunktion.

Eine Überprüfung der Familienanamnese ist unbedingt erforderlich, da auch andere Familienmitglieder urtikaria-ähnliche Symptome oder Fieberschübe haben können. Dies kann wichtig sein, um Risikofaktoren für die Vererbung von NLRP3 zu bestimmen, da die Erkrankung von den Eltern an die Kinder weitergegeben werden kann.

Laboruntersuchungen sollten während eines Schubs/einer Attacke und auch zwischendurch durchgeführt und wiederholt werden, um möglicherweise eine Erhöhung der Akute-Phase-Proteine (APR)/Entzündungsmarker, CRP, BSG und SAA zu erfassen. Zusätzlich sollten Proteinurie, Nierenfunktion, Blutbild, Leber- und Muskelenzyme, Calprotectin, Ferritin/Speichereisen, Zytokine und Immunglobuline untersucht werden, um ein umfassendes Bild des Entzündungsstatus des Patienten zu erhalten.

Zur Bestätigung der klinischen Diagnose werden Gentests empfohlen.

Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung können irreversible Schäden an Knochen, Gehirn, Augen und Gehör verhindern. Physiotherapie und Orthesen können Kindern mit Gelenkdeformationen helfen. Gelegentlich ist eine Operation erforderlich. Kinder mit Hörverlust benötigen möglicherweise Hörgeräte. Die Schlafqualität kann bei CAPS -Patienten beeinträchtigt sein und es sollte eine Untersuchung im Schlaflabor angeordnet werden, um eine Schlafapnoe auszuschließen.

Behandlung

Therapie der ersten Wahl sind Interleukin-1-Inhibitoren (IL-1): Kineret (Anakinra), Ilaris (Canakinumab) und Arcalyst (Rilonacept – nur USA).

Dabei handelt es sich um Biologika, die als subkutane Injektionen angeboten werden. Patienten, die nicht auf Kineret (IL-1 α) ansprechen, sollte Ilaris (IL-1 β) angeboten werden und umgekehrt, da die Medikamente unterschiedlich wirken.

Alle Patienten, die Biologika einnehmen, müssen regelmäßig überwacht und auf Infektionen, Hautreaktionen und Lungenprobleme untersucht werden. Vor Beginn der Behandlung sollte der Impfstatus überprüft werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Lebendimpfstoffen mit allen IL-1-Inhibitoren soll vermieden werden. Es ist wichtig zu wissen, dass jede Impfung, die während der Einnahme dieser Medikamente verabreicht wird, möglicherweise weniger wirksam ist.

Ilaris (Canakinumab)

Ilaris blockiert die biologische Aktivität von IL-1b. Es kann bei Kindern ab 2 Jahren angewendet werden. Bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 40 kg berechnet der Arzt die Medikamentendosis entsprechend dem Gewicht des Patienten. Bei Patienten mit einem Gewicht über 40 kg beträgt die Anfangsdosis 150 mg pro Injektion.

Je nach individueller klinischer Beurteilung kann In schwereren Fällen eine höhere und häufigere Dosierung von Ilaris erforderlich sein. Diese kann schrittweise auf 300 mg (2 Injektionen) oder 600 mg (4 Injektionen) erhöht werden. Die Abstände zwischen den Injektionen liegen bei 2 bis 8 Wochen. Ziel ist die Kontrolle der Krankheitsaktivität und die Prävention von Komplikationen.

https://www.novartis.com/at-de/sites/novartis_at/files/FI_Ilaris_InjLoe_150mg.pdf

Kineret (Anakinra)

Kineret blockiert die biologische Aktivität von IL-1a und -b und verhindert die Interaktion mit Zelloberflächenrezeptoren. Es wird täglich injiziert und kann bei Kindern ab 8 Monaten und einem Mindestgewicht von 10 kg angewendet werden. Bei Patienten mit einem Gewicht von weniger als 40 kg berechnet der Arzt die Medikamentendosis entsprechend dem Gewicht des Patienten. Bei Patienten mit einem Gewicht über 40 kg beträgt die Anfangsdosis 100 mg pro Injektion. In schwereren Fällen können höhere und häufigere Kineret-Dosen erforderlich sein, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren und Komplikationen vorzubeugen. Die Medikamentendosis kann je nach individueller klinischer Beurteilung schrittweise auf bis zu 600 mg (6 Injektionen täglich) erhöht werden.

https://pro.sobi.com/system/files/DE-%20AT-Fachinformation-Kineret_Juli-2023.pdf

ARCALYST (Rilonacept)

Arcalyst blockiert die biologische Aktivität von IL-1a und -b und verhindert die Interaktion mit Zelloberflächenrezeptoren. Es kann bei Kindern ab 12 Jahren angewendet werden und wird wöchentlich verabreicht. Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren wird eine Initialdosis von 4,4 mg/kg in 1 oder 2 Injektionen bis zu einem Maximum von 320 mg verabreicht.

Anschließend wird eine wöchentliche Erhaltungsdosis von 2,2 mg/kg als wöchentliche Injektion verabreicht, bis zu einem Maximum von 160 mg. Bei Erwachsenen ab 18 Jahren beträgt die Initialdosis 320 mg in zwei Injektionen zu je 160 mg. Die Erhaltungsdosis von 160 mg wird einmal wöchentlich als Injektion verabreicht. https://www.arcalyst.com/sites/default/files/2023-11/PI_IFU.pdf

Trigger

Die Auslöser für CAPS-Schübe können unterschiedlich sein und umfassen Kälteeinwirkung und plötzliche Schwankungen der Umgebungstemperatur, emotionalen und körperlichen Stress, Krankheit/Infektionen, Schlafmangel, körperliche Aktivität und Unfälle/Trauma.



Foto von Kateryna Hliznitsova auf Unsplash

Schübe

Bei CAPS-Patienten kann es vorkommen, dass sich ihre Symptome in den Abend- oder Nachtstunden verschlimmern. Die Dauer des Schubs kann intermittierend oder kontinuierlich sein und mehrere Tage dauern.

Labortests und –ergebnisse

CAPS-Patienten weisen erhöhte Werte von Akute-Phase-Proteinen wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktivem Protein (CRP) und Serumamyloid A (SAA) (auch zwischen Schüben) sowie Leukozytose (erhöhte Anzahl der weißen Blutkörperchen (insbesondere Neutrophile) im Blutbild/Differentialblutbild) auf. Erhöhte Serum-Amyloid-A-Spiegel (SAA) werden häufig beim Muckle-Wells-Syndrom (MWS) beobachtet. Bei NOMID findet sich aufgrund einer aseptischen Meningitis oft eine Liquor-Leukozytose. Darüber hinaus kann das große Blutbild leicht erniedrigte Hämatokritwerte und eine leichte Neutrophilie zeigen. Es kann eine Anämie (verursacht durch die chronische Entzündung) vorhanden sein.



Foto vom National Cancer Institute auf Unsplash

Seltene Nebenwirkungen von IL-1-Inhibitoren

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von KINERET gehören: Hautreaktionen an der Injektionsstelle, einschließlich Rötung, Schwellung, Blutergüsse, Juckreiz und Stechen. Die meisten Reaktionen an der Injektionsstelle sind mild, treten zu Beginn der Behandlung auf und dauern etwa 14 bis 28 Tage. Kineret kann außerdem Folgendes verursachen: Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gelenkschmerzen, Fieber, grippeähnliche Symptome, Halsschmerzen oder laufende Nase, Nebenhöhlenentzündung, Bauchschmerzen.

Quelle: <https://www.kineretrx.com/>

Die häufigsten Nebenwirkungen von ILARIS bei der Behandlung von CAPS sind: Nasopharyngitis, Durchfall, Grippe, Rhinitis, Übelkeit, Kopfschmerzen, Bronchitis, Gastroenteritis, Pharyngitis, Gewichtszunahme, Schmerzen des Bewegungsapparates und Schwindel.

Quelle: https://www.novartis.com/us-en/sites/novartis_us/files/ilaris.pdf

Abgesehen davon können bei Patienten, die diese Medikamente einnehmen, auch Gewichtszunahme (trotz unveränderter Ernährung), geschwollene Lymphknoten, Flüssigkeitsansammlungen, postnasaler Drip, Synovitis, Lungenprobleme usw. auftreten.

Schwangerschaft

CAPS-Patienten haben vor, während und nach ihrer Schwangerschaft erfolgreich IL-1-Biologika wie verordnet eingenommen*. Den klinischen Daten zufolge wurden keine größeren geburtshilflichen Komplikationen gemeldet. Daher werden diese Medikamente als vorteilhaft erachtet. Für Patientinnen ist es wichtig, die laufende Behandlung während der Schwangerschaft nicht abzubrechen.

* Chang Z, Spong CY, Jesus AA, Davis MA, Plass N, Stone DL, Chapelle D, Hoffmann P, Kastner DL, Barron K, Goldbach-Mansky RT, Stratton P. Anakinra use during pregnancy in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):3227-32. doi: 10.1002/art.38811. PMID: 25223501; PMCID: PMC4323990.

* Brien ME, Gaudreault V, Hughes K, Hayes DJL, Heazell AEP, Girard S. A Systematic Review of the Safety of Blocking the IL-1 System in Human Pregnancy. *J Clin Med.* 2021 Dec 31;11(1):225. doi: 10.3390/jcm11010225. PMID: 35011965; PMCID: PMC8745599.



Foto von Brooke Clage auf Unsplash

Notfallset

Patienten, die Biologika einnehmen, sind aufgrund der Unterdrückung des Immunsystems anfälliger für Infektionen, Pilzbefall und andere immunologische Probleme. Trotz der Behandlung kann es bei Patienten aufgrund erhöhter Entzündungswerte gelegentlich zu Durchbruchsschüben kommen. Es wird empfohlen, vor der Behandlung mit Biologika Notfallmedikamente bereitzustellen, um proaktiv vorbereitet zu sein.

Das Notfallset sollte Steroide, Antibiotika, Antihistaminika und Schmerzmittel enthalten. Patienten sollten darüber informiert werden, wann und wie sie sie anwenden sollen, um unvorhergesehene Komplikationen zu kontrollieren. Patienten sollten immer Rücksprache mit ihrem behandelnden Arzt halten, wenn sie Medikamente aus dem Notfallset benötigen.



Foto von Ploegerson auf Unsplash

DRN - Autoinflammation: Deutsches Referenznetzwerk – Autoinflammation

Das DRN ist ein wissenschaftlich-fachliches Netzwerk, das sich aus derzeit 7 Zentren für Seltene Erkrankungen (Erwachsenen- und pädiatrischen Rheumatologie), in Zusammenarbeit mit ärztlichen Experten sowie Patientenselbsthilfeorganisationen (z.B. FMF & AID Global Association [www.fmfandaidd.org]), zusammensetzt.

Kontakt für Ärzte:

PD Dr. med. Jürgen Rech

Tel. 09131 8543014 , E-Mail: Juergen.Rech@uk-erlangen.de

Kontakt für Patienten:

Malena Vetterli, E-Mail: info@fmfandaidd.org