

Seltene Nebenwirkungen von Biologika

Zu den Nebenwirkungen, die bei MKD-Patienten auftreten, gehören Reaktionen an der Injektionsstelle und Nasopharyngitis. Bei einigen Patienten kann es zu einer Gewichtszunahme kommen (auch ohne Änderung der Ernährungsgewohnheiten).

Labor

Blutuntersuchung: Während eines Schubes können sich im Blutbild eine Leukozytose mit Neutrophilie (Erhöhung der Granulozyten) und erhöhte Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein (CRP), Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und/oder Serum-Amyloid-A-Protein (SAA) zeigen. Bei manchen Patienten finden sich hohe Blutspiegel von Immunglobulin D (IgD) und Immunglobulin A (IgA).

Urintest: Im Urin können während eines Schubes hohe Spiegel von Mevalonsäure nachgewiesen werden.

Erkrankungsalter

Die meisten Symptome treten im ersten Lebensjahr auf, wobei die ersten Symptome im Alter von 6 Monaten auftreten.

Notfallmedikation

Durch die Überaktivität des angeborenen Immunsystems bei MKD-Patienten, sind diese anfälliger für Infektionen, Pilzkrankungen und andere immunologische Probleme. Dazu kommen Schübe der Grunderkrankung. Patienten sollten daher bei der Verordnung von Biologika mit Notfallmedikamenten ausgestattet werden, um entsprechend vorbereitet zu sein. Das Notfallset sollte Steroide, Antibiotika, Antihistaminika und Schmerzmittel enthalten. Die Patienten sollten aufgeklärt werden, wie sie die Medikamente anwenden müssen, um unvorhergesehene Komplikationen zu vermeiden. Die Patienten sollten sich immer mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, wenn sie Notfallmedikamente einnehmen müssen.



Verlaufskontrollen

Es wird empfohlen, im Abstand von 6 Monaten Verlaufskontrollen durchzuführen. Dabei werden die Wirksamkeit der Behandlung, das Auftreten von Schüben beurteilt und die Entzündungswerte kontrolliert. Außerdem sollten folgende Laborparameter erhoben werden: ein großes Blutbild, Leberenzyme, Nierenfunktion, Kreatininphosphokinase (CK). Zudem sollte eine Proteinurie ausgeschlossen werden. Als Entzündungsmarker werden CRP, BSG und SAA empfohlen.

Soziale Auswirkungen

MKD kann den Alltag in vielen Bereichen einschränken. Darunter Schule und Arbeit, persönliche Beziehungen und soziale Aktivitäten. Sowohl die Teilnahme 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. Die Schlafqualität ist ein häufiges Problem bei MKD-Patienten und sie sollten auf komorbide Schlafapnoe untersucht werden. Weitere Probleme sind Angstzustände, Depressionen, Müdigkeit, und kognitive Beeinträchtigungen wie Konzentrationsstörungen oder brain fog.

Dokumentation der Symptome

Patienten sollten täglich ein Symptom-Tagebuch mit detaillierten Notizen zu allen Beschwerden führen. Diese Art der Dokumentation kann sehr hilfreich sein, um den Krankheitsverlauf im Einzelfall nachzuvollziehen und darzustellen. Die Aufzeichnung von Fieber (morgens/nachmittags), Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Müdigkeit/Aktivitätslevel, Hautausschlägen, Gelenkproblemen, Schmerzlevel (jeweils pro Körperteil/Organ), kann dem Arzt helfen, einen klaren Überblick über die während eines Schubs auftretenden Symptome zu erhalten. Wenn Sie dieses Tagebuch über einen längeren Zeitraum führen, können Patienten auch Trends erkennen und zusätzliche gezielte Fragen stellen. Darüber hinaus ist es hilfreich, Hautausschläge, Gelenkschwellungen, Augenrötungen und andere sichtbare Manifestationen fotografisch zu dokumentieren. Dies kann bei der Validierung der Symptome helfen.

FMF & AID Global Association

CH-registrierte gemeinnützige Organisation (CHE-400.064.574)

www.fmfandaid.org E-Mail: info@fmfandaid.org

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 und
autoinflammatorische Erkrankungen

MEVALONATKINASE-DEFIZIENZ (MKD) / HYPER-IGD SYNDROM (HIDS)



DEUTSCH

Einführung

Mevalonatkinase-Defizienz (MKD), auch bekannt als Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), ist ein autosomal-rezessiv vererbtes autoinflammatorisches Syndrom, das durch Organ- und systemische Entzündungen gekennzeichnet ist. Eine seltene Komplikation von MKD ist die Amyloidose, bei der es aufgrund der chronischen Entzündung zu Proteinablagerungen in verschiedenen Organen, einschließlich der Nieren, kommt.

MKD kann auch in einer schwereren Form auftreten, die als Mevalonatazidurie (MVA) bezeichnet wird und neben den Entzündungssymptomen durch eine neurologische Beteiligung mit psychomotorischer/geistiger Retardierung, Katarakten, Kleinhirnataxie, Hirnatrophie, Gesichtsdysmorphie, muskulärer Hypotonus und Gedeihstörung gekennzeichnet ist. Seltene Symptome wie zyklische Neutropenie und Retinitis pigmentosa (eine schwere Komplikation) wurden ebenfalls berichtet.

Diagnostische Kriterien

Gemäß den PFS Eurofever/PRINTO-Klassifizierungskriterien: Vorhandensein eines bestätigten MVK-Genotyps und mindestens einer der folgenden Punkte:

- Aphthöse Stomatitis
- Zervikale Lymphadenitis
- Gastrointestinale Symptome

Referenz Gattorno M, Hofer M, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019;78(8):1025-1032. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215048

Diagnose von MKD/MVA

Die Diagnose von MKD und MVA sollte auf den klinischen Symptomen beruhen und durch molekulargenetische Untersuchungen bestätigt werden.

In seltenen Fällen wird bei einem Patienten mit MKD nur eine heterozygote Variante nachgewiesen.

Referenz: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11590122/>

Genetik und Epidemiologie

MKD wird durch Lost-of-function-Mutationen im Mevalonatkinase-Gen (MVK) verursacht. Bisher sind gut 160 MVK-Varianten bekannt wovon mehr als 30 als krankheitsverursachend gelten. Ein Großteil der MKD-Patienten ist Träger einer Kopie der Mutation V377I oder I268T. Ungefähr 10 % der Patienten haben nur eine einzige identifizierbare MVK-Mutation. Die meisten MKD-Patienten sind kaukasischer Abstammung und die Krankheit betrifft alle Geschlechter gleichermaßen.

Symptome

Die Patienten zeigen wiederkehrende Episoden von unerklärlichem Fieber, das von Schwellungen der Halslymphknoten (Lymphadenopathie), Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Schüttelfrost, schmerzhaften Aphthen im Mund- und Genitalbereich, Gelenkentzündungen (Arthritis), Gelenkschmerzen (Arthralgie), grippeähnlichen Symptomen, Unwohlsein, Müdigkeit, Appetitlosigkeit sowie Blutungen im Verdauungstrakt begleitet sein kann. Die Hauterscheinungen äußern sich in erster Linie in Form von erythematösen Flecken und Papeln, Urtikaria, Exanthem, erythematösen subkutanen Knötchen, Petechien und verschiedenen Arten von Hautausschlägen, die in der Regel nicht wandern. Weitere Symptome können Husten und eine Entzündung im hinteren Teil des Rachens (Pharyngitis) sein. Starke Bauchschmerzen mit Fieberschüben sind aufgrund der Serositis ein Hauptmerkmal der MKD.

Arthralgien und Arthritis treten bei den meisten Patienten auf und betreffen häufig die großen Gelenke in einer polyartikulären Form (≥ 4 Gelenke sind gleichzeitig betroffen), wobei auch Tendinitis (Entzündung der Sehnen) auftreten kann. Organentzündungen der Leber und der Milz (damit verbunden die Vergrößerung dieser Organe) kommen ebenfalls vor.

Die Mevalonatazidurie (MVA) ist durch schwerere und häufigere Episoden der oben genannten Symptome gekennzeichnet. Sie kann aber auch Wachstumsstörungen vor und nach der Geburt, mangelnde Gewichtszunahme (Gedeihstörung) sowie abnorme und auffällige Gesichtszüge umfassen. Bei einigen Säuglingen tritt eine Mikrozephalie auf, ein Zustand, bei dem der Kopfumfang kleiner ist als zu erwarten wäre.

Es können auch Entwicklungsverzögerungen und psychomotorische Störungen auftreten. Weitere Probleme können geistige Behinderung, Störung der Muskelkontrolle (Ataxie), Krampfanfälle, verminderter Muskeltonus (Hypotonus) und Katarakte sein. Manche Patienten sind anfällig für Infekte. Mevalonatazidurie (MVA) kann zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

Schübe

Die Schübe sind durch ununterbrochenes Fieber $\geq 38,5$ °C gekennzeichnet, das 3-7 Tage lang anhält und alle 4-8 Wochen wiederkehrt. Sie treten häufiger im Kindes- und Jugendalter auf, können aber auch bis ins Erwachsenenalter andauern. Die Häufigkeit der Schübe und die klinischen Symptome variieren in ihrer Schwere und sind bei jedem Patienten unterschiedlich ausgeprägt.

Auslöser

Faktoren, die bekanntermaßen einen Schub auslösen können, sind Infektionen, Traumata, Impfungen, Operationen sowie körperlicher und emotionaler Stress.

Behandlung

Therapie der ersten Wahl sind Interleukin-1-Inhibitoren (IL-1). Je nach Verfügbarkeit Anakinra (Kineret) oder Canakinumab (Ilaris). Hierbei handelt es sich um Biologika, die als subkutane Injektionen verabreicht werden. NSAIDs (nichtsteroidale Antirheumatika) und Steroide werden ebenfalls verschrieben, um die Entzündung zu kontrollieren. Obwohl es keine Heilung gibt, können die Symptome durch Medikamente gut behandelt werden.

Patienten, die Biologika einnehmen, müssen zusätzlich überwacht werden. Besonderes Augenmerk liegt auf Laborwertveränderungen, Infektionen, Hautreaktionen und Lungenprobleme, welche frühzeitig behandelt werden müssen. Patienten sollten vor Beginn der Therapie über alle empfohlenen Impfungen informiert werden. Es ist wichtig zu wissen, dass jede Impfung, die während der Einnahme dieser Medikamente verabreicht wird, möglicherweise weniger wirksam ist. Vermieden werden soll die gleichzeitige Verabreichung von Lebendimpfstoffen mit allen IL-1-Inhibitoren.

Dosierung von Ilaris

Kinder mit einem Gewicht unter 40 kg erhalten die Dosis entsprechend ihrem Körpergewicht mit einer empfohlenen Dosis von 2 mg/kg alle 4 Wochen durch subkutane Injektion. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen, kann die Dosierung alle 4 Wochen auf 4 mg/kg erhöht werden. Kindern und Erwachsenen mit einem Gewicht von 40 kg oder mehr sollten alle 4 Wochen 150 mg durch subkutane Injektion verabreicht werden. Bei Patienten, die nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen, kann die Dosierung alle 4 Wochen auf 300 mg erhöht werden.

Quellen:

https://www.novartis.com/at-de/sites/novartis_at/files/FI_Ilaris_InjLoe_150mg.pdf
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.: https://dgrh.de/dam/jcr:b934d9db-53a7-4215-b043-b049dd283686/Canakinumab%20ARZT_06_17.pdf