

Informationen zum Familiären Mittelmeerfieber

Der folgende Text soll vor allem **Patienten**, die an Familiärem Mittelmeerfieber erkrankt sind, und deren **Angehörigen** auf häufig gestellte Fragen eine Antwort geben.

Durch Anklicken der folgenden Fragen können Sie die Antwort direkt nachlesen:

1. Welche Krankheitserscheinungen haben Patienten mit Familiärem Mittelmeerfieber?
2. Was ist das größte Problem beim Familiären Mittelmeerfieber?
3. Weshalb sind häufig mehrere Mitglieder einer Familie an Familiären Mittelmeerfieber erkrankt?
4. In welchem Gen liegen Veränderungen, die zur Erkrankung des Familiären Mittelmeerfiebers führen?
5. Warum ist man beim Familiären Mittelmeerfieber krank?
6. Was hat das Familiäre Mittelmeerfieber mit dem Meer zu tun?
7. Kann man das Familiäre Mittelmeerfieber heilen?
8. Wie behandelt man das Familiäre Mittelmeerfieber?
9. Welche Nebenwirkungen hat die Behandlung mit Colchizin?
10. Weshalb muss man Colchizin ein Leben lang einnehmen?
11. Weshalb muss man als Patient häufiger zur Blutuntersuchung, auch wenn man zur Zeit keine Beschwerden hat?
12. Kann man Kinder bekommen, wenn man am Familiären Mittelmeerfieber erkrankt ist?
13. Gibt es etwas, das man nicht machen darf, wenn man am Familiären Mittelmeerfieber erkrankt ist?

1. Welche Krankheitserscheinungen haben Patienten mit Familiären Mittelmeerfieber (FMF)?

Patienten, die am FMF erkrankt sind, leiden an immer wieder auftretenden **Fieberattacken**, welche häufig mit **heftigen Bauch- und Brustschmerzen** verbunden sind. Bei über der Hälfte der Patienten tritt entweder zusätzlich oder auch ohne andere Beschwerden eine **schmerzhafte Schwellung meist eines einzelnen Gelenkes** auf. Am häufigsten betroffen sind dabei die Gelenke der Beine. Seltener kommt es zu einer rötlich Schwellung der Haut - am ehesten unterhalb des Knies -, einer Beteiligung der Herzhäute oder bei jungen Männern zu einer schmerzhaften Schwellung der Hoden.

Diese anfallsartigen Episoden dauern in der Regel drei Tage; danach haben die Patienten keinerlei Beschwerden mehr. Die Häufigkeit der Attacken ist sehr unterschiedlich und schwankt zwischen mehreren Wochen, Monaten bis zu Abständen von mehreren Jahren.

Ursache der Schmerzen ist eine **Entzündungsreaktion der einzelnen Organhäute** (Serositis). So wie die oberflächlich gelegene Haut das darunterliegende Fettgewebe von der Außenwelt abgrenzt, sind auch die inneren Organe durch Häute voneinander getrennt. Dadurch kann es zu einer Entzündung des Bauchfells (umhüllt die Organe

des Bauchraums), des Brustfells (umhüllt die Lunge), der Innenfläche der Gelenkkapsel, des Herzbeutels (umhüllt das Herz) sowie der Haut, welche den Hoden umkleidet, kommen.

Weshalb es beim Familiären Mittelmeerfieber überhaupt zu einer solchen Entzündung kommen kann, versuchen wir an anderer Stelle zu beantworten (Frage 5).

2. Was ist das größte Problem beim Familiären Mittelmeerfieber?

Chronische Entzündungsreaktionen, wie z.B. das FMF, führen zu einer Produktion von Eiweißen (Proteinen), welche normalerweise im Körper nicht oder nur in sehr kleinen Mengen vorkommen. Unter anderem wird so die Substanz **Amyloid** gebildet. Dieses Eiweiß lagert sich über einen langen Zeitraum in den unterschiedlichsten Organen ab und stört deren Funktion.

Beim FMF kommt es besonders häufig zu einer **Ablagerung in den Nieren**. Hält dieser Prozess lange an, kann es zu einem vollständigen Verlust der Nierenfunktion kommen. Eine solche Zerstörung der Organfunktion kann nur durch eine lebenslange Dialyse oder eine Nierentransplantation behandelt werden.

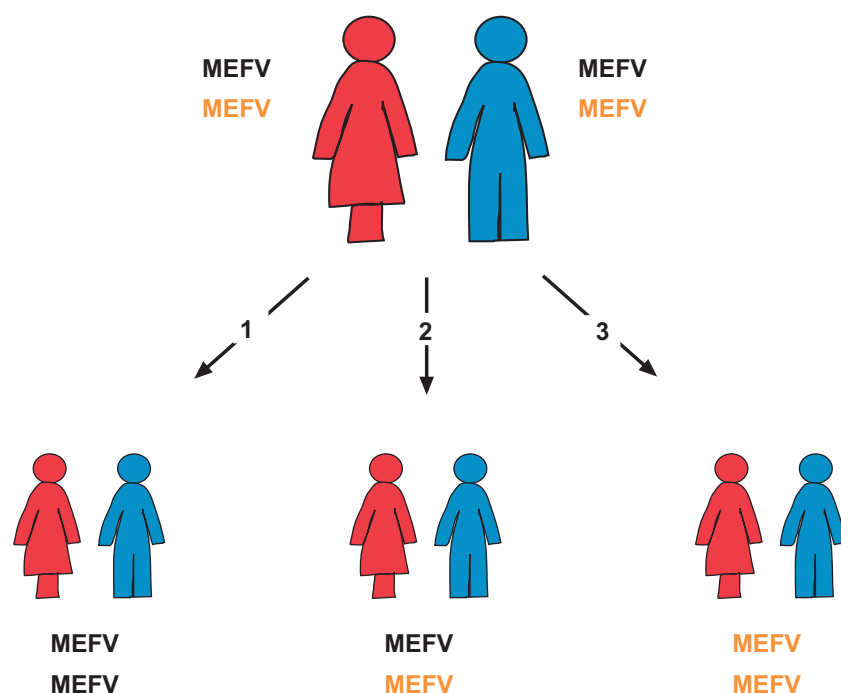
Wie man die Ausbildung einer Nierenamyloidose wirksam verhindern kann wird spät beantwortet (Frage 10).

3. Weshalb sind häufig mehrere Mitglieder einer Familie an Familiären Mittelmeerfieber erkrankt?

Das FMF ist eine vererbte Erkrankung.

Jeder Mensch hat für alle seine Bausteine (Eiweiße) zwei Erbanlagen (Gene), eine von der Mutter und eine vom Vater. Diese Gene können verändert sein; solche Veränderungen nennt man **Mutationen**. Hat nun ein Kind ein verändertes „FMF-Gen“ geerbt, so erkrankt es nicht an dieser Krankheit, da das zweite unveränderte Gen die volle Funktion übernehmen kann. Dabei kommt das veränderte Gen gleich häufig von der Mutter oder vom Vater. Erbt das Kind aber zwei veränderte Versionen des Gens, das heißt eines vom Vater und eines von Mutter, so ist keine „Reserve“ mehr vorhanden und das Gen kann seine volle Funktion nicht mehr ausführen – der Patient leidet an FMF.

Nun kann ein Geschwister eines FMF-Patienten entweder ebenfalls (1) zwei unveränderte „FMF-Gene“ vererbt bekommen haben oder aber nur (2) ein verändertes und ein unverändertes oder aber auch (3) zwei veränderte. In den beiden ersten Fällen hat das Kind keine FMF. Einen solchen Typ der Vererbung nennt man einen **autosomal rezessiven Erbgang**. Diesen Zusammenhang versucht die Abbildung zu erklären.



Die Abbildung soll die Möglichkeiten, wie das FMF vererbt werden kann, veranschaulichen: Mutter und Vater haben in dem dargestellten Fall je ein unverändertes (MEFV) sowie ein verändertes „FMF-Gen“ (MEFV). Sie sind gesunde Träger der Erkrankung. Bei ihren Kindern treten nun drei mögliche Fälle auf:

1. Die Kinder erben zwei unveränderte „FMF-Gene“ (MEFV/MEFV). Sie erkranken nicht an dieser Erkrankung.
2. Die Kinder erben ein unverändertes sowie ein verändertes „FMF-Gen“ (MEFV/MEFV). Diese Nachfahren sind gesunde Träger der Erkrankung.
3. Die Kinder erben zwei veränderte „FMF-Gene“ (MEFV/MEFV). Diese Kinder erkranken an FMF.

Wichtig ist zu wissen, dass Kinder einer Familie gesund sein können (Fall 1 und 2) während ein oder mehrere Geschwister erkrankt sind (Fall 3).

4. In welchem Gen liegen Veränderungen, die zur Erkrankung des Familiären Mittelmeerfiebers führen?

1997 identifizierten zwei Arbeitsgruppen nach jahrelanger Anstrengung das Gen, welches beim FMF verändert ist. Es existieren mehrere Namen für dieses Gen: **Pyrin, Marenstrin oder MEFV**. Seit diesem Zeitpunkt können mit Hilfe von genetischen Testverfahren Mutationen innerhalb dieses Genes bei Patienten identifiziert werden.

5. Warum ist man beim Familiären Mittelmeerfieber krank?

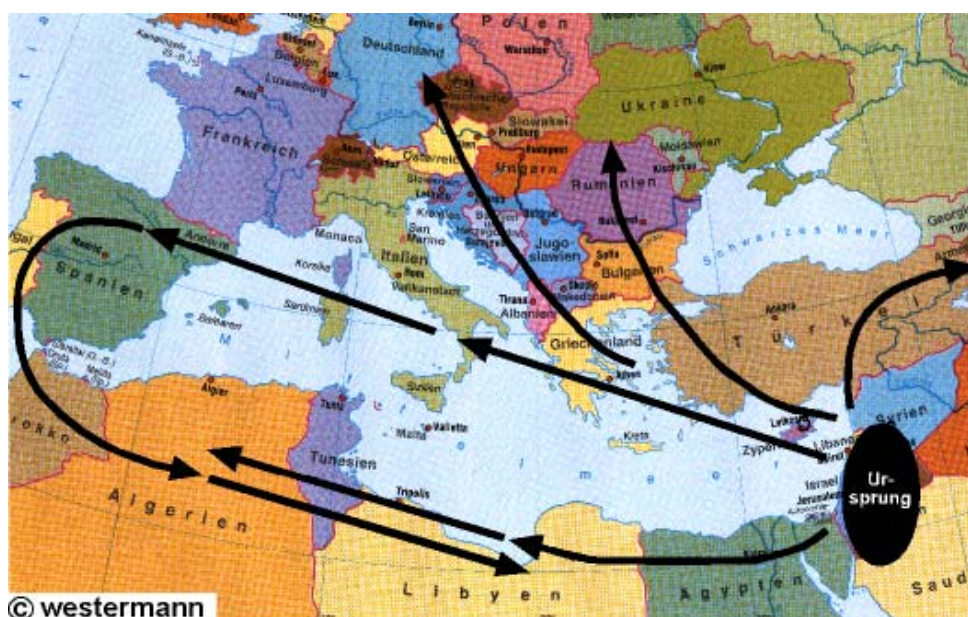
Obwohl bereits die genetische Veränderung bekannt ist, welche zu der Erkrankung FMF führt, sind die genauen Mechanismen noch unklar. Daher können an dieser Stelle nur Vermutungen geäußert werden.

Das „FMF-Gen“ ist vor allem in bestimmten Zellen unseres Abwehrsystems (Immunsystem) aktiv: den **Granulozyten**. Diese Zellen schwimmen im Blut und kommen immer dann zum Einsatz, wenn eine Entzündungsreaktion abläuft. Solche Reaktionen werden zum Beispiel durch Bakterien und Viren aber auch durch kleinere Verletzungen ausgelöst. Das „FMF-Gen“ scheint die Aktivität der Granulozyten zu steuern und zu verhindern, dass die Reaktion zu heftig abläuft. Ist die Funktion dieses Gens eingeschränkt, wie beim FMF, führen schon kleinste Veränderungen zu einer Entzündungsreaktion, die mit Veränderung des Gewebes und demzufolge Schmerzen einhergehen. Das Abwehrsystem bekämpft in einer solchen Situation etwas, was nicht da ist und schädigt so den Organismus. Das führt dann zu Beschwerden und der Erkrankung. Allerdings werden nur die starken Attacken wahrgenommen, leichtere Reaktionen verlaufen oft vom Patienten ungemerkt. Diese können aber trotzdem zu Veränderung im Körper führen. Daher spricht man auch von einer **chronischen Entzündung**.

6. Was hat das Familiäre Mittelmeerfieber mit dem Meer zu tun?

Das FMF ist eine sehr alte Erkrankung: anhand von genetischen Untersuchungen über die Art der Veränderung innerhalb des „FMF-Genes“ und der Häufigkeit der Erkrankungen innerhalb unterschiedlicher Volksstämme konnte man den Ursprung der Erkrankung im Nahen Osten, dem heutigen Libanon, Syrien, Jordanien und Israel lokalisieren. Zu Hilfe kamen historische Erkenntnisse über die einzelnen Völkerbewegungen in den letzten 3 Jahrtausenden. Nimmt man all diese Erkenntnisse zusammen, so kann man davon ausgehen, dass diese Erkrankung bereits seit mindestens 2500 Jahren existiert. Aufgrund der Wanderbewegungen und der ausgedehnten Seeschifffahrt hat sich die Erkrankung vor allem in Ländern, welche an das Mittelmeer angrenzen, ausgebreitet. Allerdings findet man das FMF auch in Ländern wie Armenien und dem Irak. In Nordwesteuropa oder den USA sind bisher nur Patienten bekannt, deren Vorfahren in jüngster Zeit aus dem Mittelmeerraum zugezogen sind.

Das FMF hat also nicht unmittelbar etwas mit dem Mittelmeer zu tun, sondern vielmehr mit den ausgedehnten (geschichtlichen) Wanderbewegungen der Menschen in diesem geographischen Raum.



Dargestellt sind Ausbreitungsbewegungen des Familiären Mittelmeerfiebers im Mittelmeerraum (Modifiziert nach Ben-Chetrit und Levy, Lancet, 1998, 351:659-664).

7. Kann man das Familiäre Mittelmeerfieber heilen?

Das FMF ist derzeit nicht heilbar. Wie bereits beschrieben, ist das FMF durch eine Veränderung innerhalb eines Gens begründet. Derzeit existieren keine Möglichkeiten diesen Defekt zu reparieren. Dass aber dennoch etwas gegen die Auswirkungen dieser Erkrankung unternommen werden kann, beschreibt der nächste Abschnitt.

8. Wie behandelt man das Familiäre Mittelmeerfieber?

Seit 1974 ist bewiesen, dass **Colchizin die akuten Beschwerden beim FMF wirksam unterdrückt.** Patienten, die dieses Mittel einnahmen, hatte in dieser Untersuchung deutlich weniger Schmerzattacken als diejenigen, welche mit einem Scheinmedikament (Placebo) behandelt wurden.

Der Wirkstoff Colchizin entstammt der Herbstzeitlosen und ist seit Jahrhunderten als Arzneimittel zur Behandlung der Gicht bekannt. Er wirkt, in dem es die Zellteilung der Granulozyten (siehe Frage 5) verhindert und damit die Wirkung des Zelltyps blockiert, der die Beschwerden beim FMF auslöst.

9. Welche Nebenwirkungen hat die Behandlung mit Colchizin?

Wie alle Medikamente hat auch Colchizin **Nebenwirkungen:**

Am häufigsten treten als Folge der Colchizineinnahme **Beschwerden des Magen-Darm-Traktes** auf, das heißt Durchfall, Erbrechen, Bauchschmerzen und Übelkeit. In den meisten Fällen bessern sich diese Beschwerden, weil man sich an das Medikament gewöhnt. Bisweilen hilft es auch den Verzehr von Milchprodukten (Käse,

Quark) vorübergehen einzuschränken. Gegebenenfalls muss die Dosierung oder die Häufigkeit der Tabletteneinnahme geändert werden. Diese Probleme sind nur sehr selten ein Grund, dass die Behandlung abgebrochen werden muss. Selten kann es zu Veränderungen des Blutbildes, der Haut oder zu Haarausfall kommen. Daher sind unter anderem regelmässige Blutentnahmen erforderlich (Frage 11).

In hohen Dosen eingenommen ist Colchizin (wie die Herbstzeitlose selbst) ein Gift!

Ändern Sie daher nie die verordnete Dosis! Die Tabletten sollten daher auch von Kindern ferngehalten werden.

Falls es zu einem Schmerzanfall kommen sollte, muss dieser mit anderen, zusätzlichen Mitteln behandelt werden.

10. Weshalb muss man Colchizin ein Leben lang einnehmen?

Wie oben beschrieben, hilft Colchizin, die Häufigkeit der Schmerzattacken deutlich zu verringern. Dieses Medikament hat aber eine zweite, sehr wesentliche Wirkung: **dauerhaft eingenommen verhindert es die Entwicklung einer Nierenamyloidose** (Frage 2).

Dabei sind zwei Punkte wichtig:

1. Bei einigen Patienten ist die Ausprägung der Schmerzattacken durch Colchizin alleine nicht ausreichend behandelt. Trotzdem reduziert die regelmässige Einnahme dieses Medikaments das Risiko einer Nierenamyloidose deutlich.
2. Andere Patienten erleiden auch ohne Colchizinbehandlung nur sehr selten eine Schmerzattacke. Trotzdem besteht auch bei Ihnen das Risiko einer Nierenamyloidose. Auch sie müssen dieses Medikament ein Leben lang einnehmen.

Der Schutz vor der Ausbildung einer Nierenamyloidose ist allerdings nur dann gegeben, wenn das Medikament auch im beschwerdefreien Intervall täglich in der verordneten Dosis eingenommen wird.

Die gesamte Tagesdosis, also meist 2-3 Tabletten, kann auch verteilt über den Tag eingenommen werden.

Das Medikament ist relativ preisgünstig in allen Ländern erhältlich.

11. Weshalb muss man als Patient häufiger zur Blutuntersuchung, auch wenn man zur Zeit keine Beschwerden hat?

Wie oben aufgeführt (Frage 5), handelt es sich beim FMF um eine **chronische Entzündungsreaktion**. Dass heißt, neben den akuten Attacken, welche der Patient als schmerzhafte Einschnitte erfährt, kann die Entzündungsreaktion auch in den beschwerdefreien Intervalle unbemerkt fortschreiten. Eine solche „versteckte“ Reaktion lässt sich an Hand von bestimmten Werten im Blut untersuchen. Um den Krankheitsprozess wirksam zu kontrollieren, kann bei Erhöhung dieser Werte eine Änderung der Therapie nötig sein.

Da sich im Blut darüber hinaus auch seltene Nebenwirkungen einer Colchizinbehandlung zeigen, **müssen regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt werden.**

Wie ebenfalls bereits erwähnt, kann die chronische Entzündung beim FMF zu einer Schädigung der Nieren führen (Frage 2). Die Funktion dieses Organs kann ebenfalls durch eine Blutuntersuchung beurteilt werden. Darüber hinaus lassen die Analyse des Urins und die Bestimmung des Blutdrucks Rückschlüsse auf die Nierenfunktion zu. **Daher müssen auch diese beiden Untersuchungen in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.**

Die Ausbildungen einer Amyloidose ist ein großes Problem beim FMF (Frage 2). Um die Entwicklung einer solchen sicher nachweisen zu können, kann in seltenen Fällen die Untersuchung von Proben aus dem Fettgewebe oder der Niere nötig sein.

12. Kann man Kinder bekommen, wenn man am Familiären Mittelmeerfieber erkrankt ist?

Ja, Patienten, die an einem FMF erkrankt sind können gesunde Kinder bekommen.

Wichtig kann es allerdings sein, zu wissen, ob der Partner bzw. die Partnerin Träger für eine veränderte Form des „FMF-Gens“ ist, dies ist allerdings in manchen Ländern jeder 5. Einwohner.

Kinder von Paaren, bei denen ein Teil erkrankt ist, der andere jedoch aus einem Land kommt, in dem das FMF nicht vorkommt, sind immer gesund. Hierzu sind zwei Dinge zu bemerken: zum einen muss sichergestellt sein, dass auch die Vorfahren des gesunden Partners nicht aus einem Land stammen, in dem das FMF vorkommt. Zum anderen sind die Kinder Träger eines veränderten „FMF-Gens“ und müssen dies wissen, bevor sie ihrerseits Kinder bekommen.

Bei Paaren, bei denen ein Partner erkrankt ist und der andere aus einem Land kommt, in dem das FMF vorkommt, aber selber nicht daran erkrankt ist, könnte ein Gentest bei dem gesunden Partner durchgeführt werden. Findet sich bei einem solchen Test keine Veränderung des „FMF-Gens“ so werden die Kinder diesbezüglich gesund sein. Allerdings ist auch hier zu bedenken, dass sie Träger der Erkrankung werden. Findet sich bei dem gesunden Partner eine Veränderung in einer Kopie des „FMF-Gens“, so kann ein Kind mit einer 50%-igen Wahrscheinlichkeit erkranken.

Da sich diese Zusammenhänge nur schwer in Kürze darstellen lassen, ist es in jedem Fall empfohlen, bei Kinderwunsch eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen oder ein beratendes Gespräch mit dem behandelndem Arzt zu führen.

13. Gibt es etwas, was man nicht machen darf, wenn man am Familiären Mittelmeerfieber erkrankt ist?

Prinzipiell gibt es für Patienten, die am Familiären Mittelmeerfieber erkrankt sind, keine Einschränkungen in Ihrer Lebensführung.

Da jedoch der Verlauf der Erkrankung bei jedem Patienten unterschiedlich ist, kann es ratsam sein, dass einige Patienten bestimmte Situationen meiden. So gibt es Patienten, bei denen Schmerzattacken durch Kälte ausgelöst werden. Diese Personen sollten es z.B. unterlassen, in kaltem Wasser zu schwimmen. Bei anderen

kann die Erkrankung zu einer Beeinträchtigung der Gelenke führen. Diese Patienten sollten schwere körperliche Arbeit oder gelenkbelastenden Sport meiden. Da sich das FMF bei jedem Patienten anders auswirkt, sollten Sie diese Frage nochmals mit Ihrem behandelndem Arzt besprechen.

Stand: Mai 2002

Dieses Informationsblatt wurde erstellt von Dr. T. Kallinich.
Otto-Heubner-Centrum für Kinder- und Jugendmedizin
Charité – Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin
Kinder- und Jugendmedizin – Klinik mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
Arbeitsgruppe Rheumatologie, Leitung: Dr. R. Keitzer
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Die Informationsschrift ist auch im Internet zugänglich unter:
<http://www.charite.de/ppi/de/content/download/mittelmeerfieber.pdf>
http://www.charite.de/ppi/de/content/download/mittelmeerfieber_tk.pdf