

Seltene Fiebersyndrome liefern Erklärungsmodell für neue antientzündlich wirkende Therapien

Es gibt Menschen, die leiden zeit ihres Lebens unter regelmäßig auftretenden Fieber- und Entzündungsschüben, ohne dass dafür ein nachvollziehbarer Auslöser erkennbar wäre. Diese periodischen Fiebersyndrome gaben den Ärzten lange große Rätsel auf. Doch mit der Klärung der genetischen Ursache gelang nicht nur die Identifizierung des verantwortlichen Stoffwechselwegs, sondern auch die Etablierung einer zielgerichteten Therapie. Diese hat inzwischen zu einer dramatischen Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen geführt. Aber auch für die Behandlung des Diabetes mellitus oder der Gicht ergeben sich jetzt neue, vielversprechende Ansätze.

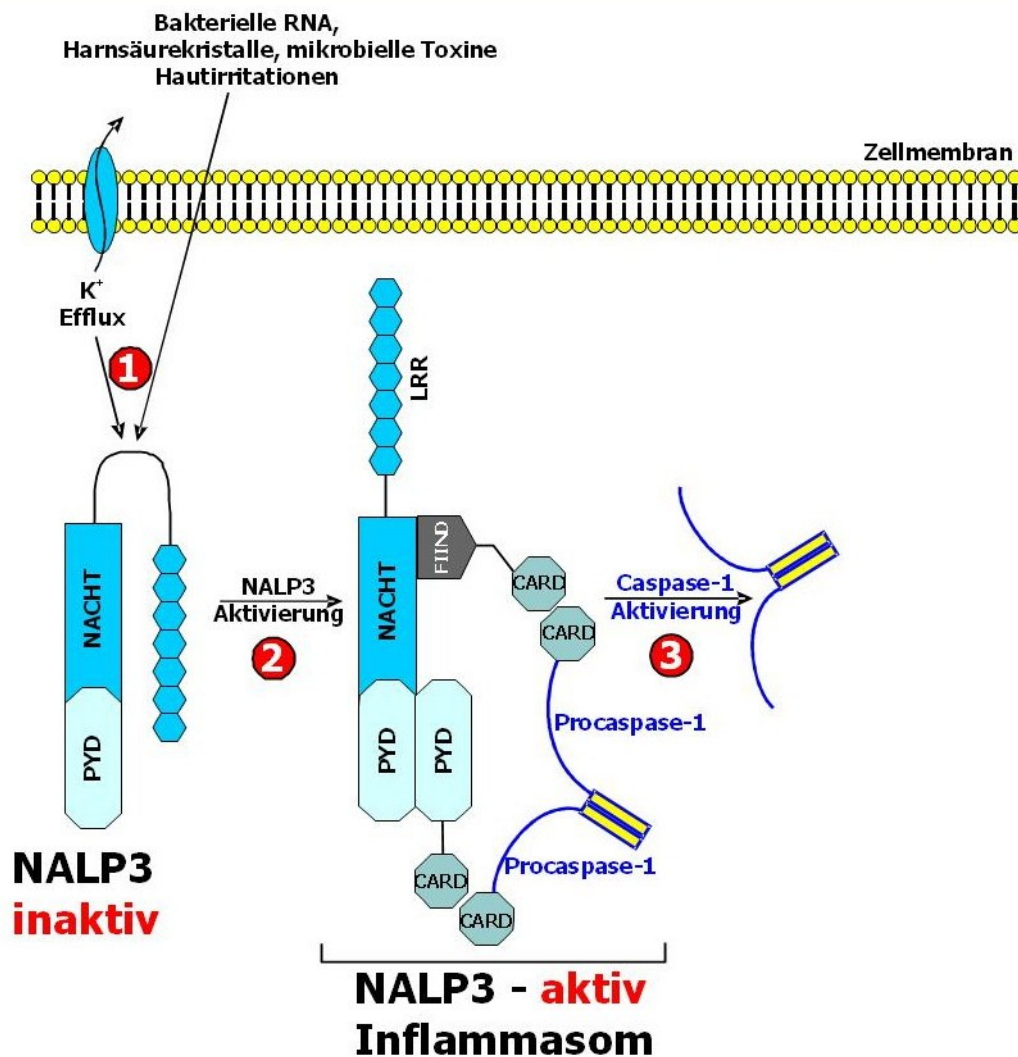
An die erste Patientin, bei der Dr. med. Jasmin Kümmerle-Deschner das seltene Muckle-Wells-Syndrom (MWS) diagnostizierte, erinnert sich die Oberärztin an der Universitätskinderklinik in Tübingen noch sehr genau. Das Mädchen litt immer wieder an unklaren Fieberschüben, Hautausschlägen, Bindehautentzündungen und wechselnden Gelenkschmerzen. Der anfängliche Verdacht auf ein rheumatisches Fieber bestätigte sich nicht. Dafür zeigte die Patientin, wie auch zahlreiche andere Familienmitglieder, eine ausgeprägte Schwerhörigkeit – und dieses Symptom brachte die Leiterin der pädiatrischen Rheuma-Ambulanz schließlich auf die richtige Fährte.

„Nachdem wir bei dem Mädchen das Muckle-Wells-Syndrom molekulargenetisch gesichert hatten, konnten wir die Erkrankung gleich bei zwölf weiteren Verwandten nachweisen“, so Kümmerle-Deschner. Denn das zur Gruppe der periodischen autoinflammatorischen Fiebersyndrome gehörende MWS wird autosomal-dominant vererbt. Für die Betroffenen ging damit eine zum Teil jahrzehntelange Leidenszeit zu Ende, denn die Fieber- und Entzündungsschübe, die im Falle des MWS durch unspezifische Faktoren wie Kälte oder Stress ausgelöst werden, beginnen typischerweise bereits im Kindesalter. „Die Patienten fühlen sich, als würden sie ständig an einem grippalen Infekt leiden“, so die Kinderrheumatologin, „das beeinträchtigt die Lebensqualität natürlich enorm.“ Im weiteren Verlauf kommt es zudem bei vielen zu einer fortschreitenden Schwerhörigkeit sowie einer schleichenden Verschlechterung der Nierenfunktion. „Manche der Betroffenen müssen bereits in jungen Jahren an die Dialyse, weil die Nieren ihrer Entgiftungsfunktion nicht mehr nachkommen“, berichtet die Medizinerin.

Genetik liefert entscheidenden Hinweis



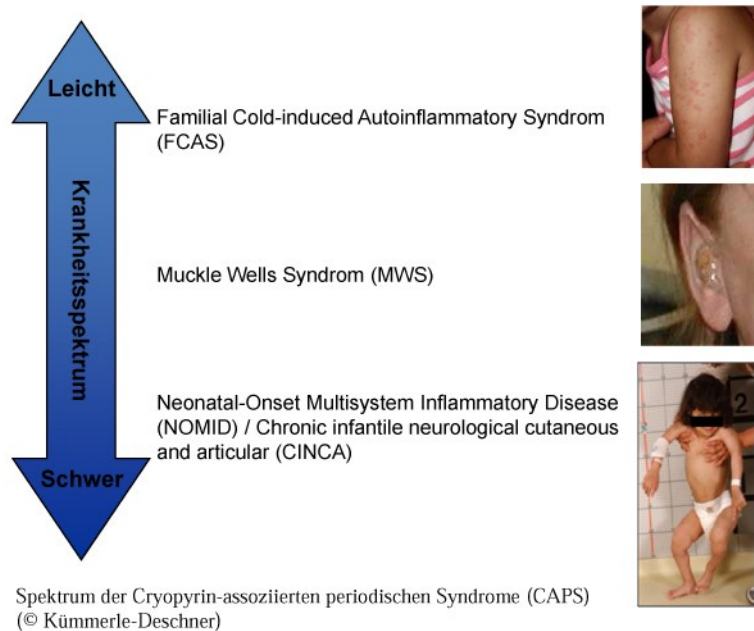
Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner leitet an der Universitätskinderklinik Tübingen die pädiatrische Rheuma-Ambulanz
© privat



Das NALP3-Inflammasom spielt bei der Entstehung der Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS) eine zentrale Rolle
 © Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner

Mithilfe einer neuartigen Therapie lassen sich seit einiger Zeit sowohl die Fieberschübe als auch die entzündungsbedingten Langzeitfolgen erfolgreich verhindern. Möglich wurde dies durch die Klärung der genetischen Ursachen des Muckle-Wells-Syndroms. Im Jahr 2001 entdeckte eine amerikanische Arbeitsgruppe, dass bei MWS-Patienten eine Mutation im CIAS-1 („cold-induced autoinflammatory syndrome-1“) -Gen für die Erkrankung verantwortlich ist. Dadurch kommt es zur fehlerhaften Bildung des Eiweißes Cryopyrin, das als Bestandteil eines intrazellulären Proteinkomplexes – dem sogenannten NALP3-Inflammasom - an der Regulation von Interleukin (IL-)1 β beteiligt ist. „Dabei handelt es sich um einen der am stärksten entzündungsfördernden Botenstoffe im menschlichen Körper“, so Kümmerle-Deschner. Normalerweise werden Inflammasome als Teil des angeborenen Immunsystems durch Bakterien oder beim Zelluntergang entstehende Abbauprodukte aktiviert. Liegt eine Mutation im CIAS-1-Gen vor, ermöglichen aber bereits relativ unspezifische äußere Reize wie etwa eine kalte Dusche eine Aktivierung des NALP3-Inflammasoms - und damit eine überschießende Produktion von IL-1 β , das beim Muckle-Wells-Syndrom für die Entzündungssymptomatik verantwortlich ist. Mit einer gezielten gegen IL-1 β gerichteten Therapie gelingt es inzwischen, die Symptome des MWS rasch und dauerhaft verschwinden zu lassen. „Wir haben bei unseren Patienten sehr gute Erfahrungen mit dem humanen monoklonalen Antikörper Canakinumab gemacht“, berichtet Kümmerle-Deschner, die an der internationalen Zulassungsstudie für diesen Wirkstoff beteiligt war. Sowohl die Fieberschübe als auch die Gelenkbeschwerden verschwanden unter der Therapie mit Canakinumab fast vollständig, ohne dass nennenswerte Nebenwirkungen auftraten. „Bei einigen Patienten kam es sogar zu einer Verbesserung des bereits eingeschränkten Hörvermögens“, berichtet die Kinderärztin, „und auch die Nierenfunktion scheint sich stabilisieren zu lassen.“ Doch auch andere IL-1 β -Antagonisten kommen seit einiger Zeit erfolgreich zum Einsatz – so zum Beispiel der IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra, der jedoch für diese Erkrankung noch nicht zugelassen ist, und Rilonacept, ein Fusionsprotein, das aus Teilen des humanen IL-1-Rezeptors aufgebaut ist, momentan in Europa aber noch nicht erhältlich ist.

Komplexe Krankheitsbilder



Spektrum der Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrome (CAPS)
© Dr. Jasmin Kümmerle-Deschner

Neben dem MWS gibt es noch zwei weitere Erkrankungen mit überlappender klinischer Symptomatik, denen eine Mutation im CIAS-1-Gen als Ursache zugrunde liegt. Alle drei Erkrankungen, die man inzwischen als Cryopyrin assoziierte periodische Syndrome (CAPS) zusammenfasst, lassen sich mit IL-1-Antagonisten erfolgreich behandeln. Die mildeste Form der CAPS ist die familiäre Kälteurtikaria („familial cold autoinflammatory syndrome“, FCAS), bei der es wenige Stunden nach einem Kältereiz zu grippeähnlichen Symptomen mit Fieber, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen kommt. „Die Symptome klingen meist sehr schnell wieder ab, was die Diagnose schwierig macht“, so Kümmerle-Deschner, „denn bis die Patienten zum Arzt kommen, sind die Schübe oft schon wieder vorbei.“ Die schwerste Form der CAPS ist das NOMID/CINCA-Syndrom, das vor allem durch den frühen Krankheitsbeginn unmittelbar nach der Geburt gekennzeichnet ist. Es kommt zu häufigen hochfieberhaften Episoden, die mit schmerzhaften, zur Deformation führenden Gelenkentzündungen einhergehen. Auch Veränderungen des zentralen Nervensystems mit epileptischen Krampfanfällen sowie eine fortschreitende Schwerhörigkeit und entzündliche Augenveränderungen, die zur Erblindung führen können, sind Teil des komplexen Krankheitsbildes. „Ursprünglich betrachtete man das FCAS, das MWS und das NOMID/CINCA-Syndrom als drei separate Erkrankungen“, berichtet Kümmerle-Deschner. Erst seit der Klärung der Genetik firmieren sie unter dem Oberbegriff CAPS. So selten wie ursprünglich vermutet scheinen diese aber gar nicht zu sein, denn allein in Tübingen werden inzwischen annähernd 50 CAPS-Patienten betreut. „Wenn man einmal das Muster kennt, dann fischt man immer wieder Betroffene heraus, bei denen die richtige Diagnose bisher einfach noch nicht gestellt wurde“, weiß die Kinderrheumatologin aus eigener Erfahrung. Oft dauert es viele Jahre, ehe die Symptome richtig gedeutet werden – und das, obwohl sich die meisten Betroffenen aufgrund ihrer Beschwerden regelmäßig in ärztlicher Behandlung befinden. „Das zeigt, wie wichtig es ist, als Arzt immer das ganze Krankheitsbild zu sehen“, so Kümmerle-Deschner, „es reicht nicht, sich nur auf die Symptome aus dem eigenen Fachgebiet zu konzentrieren.“

Interleukin-1 spielt zentrale Rolle

Interleukin-1 β -vermittelte Entzündungsreaktionen scheinen aber auch bei vielen anderen Erkrankungen wie beispielsweise der Gicht oder dem Diabetes mellitus Typ 2 eine zentrale Rolle zu spielen. „Offensichtlich können auch Harnsäurekristalle oder ein erhöhter Blutzuckerspiegel eine verstärkte IL-1-Produktion in Gang setzen“, berichtet Kümmerle-Deschner. Erste Studien haben inzwischen gezeigt, dass die Blockade von IL-1 β bei Patienten mit einer schweren Gicht eine deutliche Besserung der Beschwerden bewirkt. Bei Diabetikern scheinen die neuen Wirkstoffe nicht nur die Kontrolle des Blutzuckerspiegels positiv zu beeinflussen, sondern auch die sekretorische Funktion der insulinproduzierenden Zellen zu verbessern. Somit bestehen vielversprechende Aussichten, dass die antientzündlich wirkenden IL-1-Antagonisten auch die Therapie dieser klassischen Volkskrankheiten bald maßgeblich verändern könnten.