

Soziale Auswirkungen

TRAPS schränkt die täglichen Aktivitäten sowohl von Kindern als auch von erwachsenen Patienten in vielen Bereichen ein, darunter Schule und Arbeit, persönliche Beziehungen und soziale Aktivitäten. Sowohl die Teilnahme als auch die Leistung werden durch die Unvorhersehbarkeit der Symptome und langanhaltenden Schübe beeinträchtigt, was zu zusätzlichem Stress führen kann, der sich wiederum auf das körperliche und emotionale Wohlbefinden des Patienten auswirkt.

Die Schlafqualität ist ein häufiges Problem bei TRAPS-Patienten und sie sollten auf komorbide Schlafapnoe untersucht werden. Andere Probleme können Angstzustände, Depressionen und Müdigkeit sein.

Genetik und Epidemiologie

TRAPS wird mit Varianten im TNFRSF1A-Gen in Verbindung gebracht. Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt, d. h. jedes Kind eines Betroffenen erbt die Krankheit mit einer Wahrscheinlichkeit von 50%. Die Krankheit wird durch heterozygote pathogene Keimbahnvarianten im TNF-Rezeptor-Superfamilienmitglied 1A verursacht.

Die Prävalenz von TRAPS wird weltweit auf eine von einer Million Personen geschätzt. Die meisten Fälle werden aus der kaukasischen und asiatischen Bevölkerung gemeldet, doch wurde TRAPS in einer Vielzahl von ethnischen Gruppen festgestellt, wobei alle Geschlechter gleichermaßen betroffen sind.

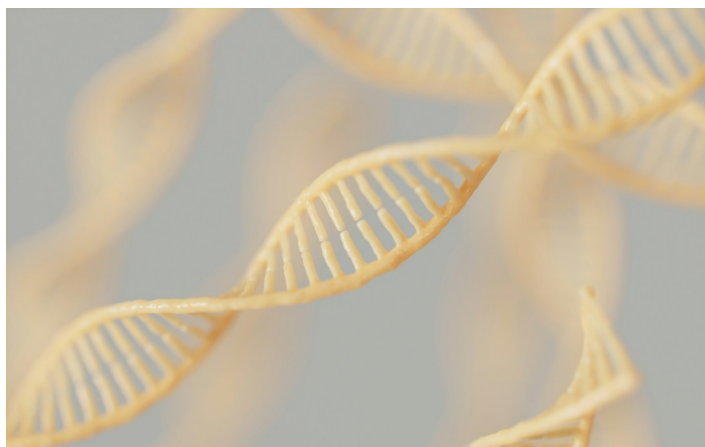


Foto von Planet Volumes auf Unsplash

Dokumentation der Symptome

Patienten sollten ein Symptomtagebuch mit detaillierten Notizen zu allen betroffenen Organen/Körperteilen vor, während und nach dem Schub führen. Diese Art der Dokumentation kann sehr hilfreich sein, um den Krankheitsverlauf im Einzelfall nachzuvollziehen und darzustellen.

Die Aufzeichnung von Fieber, Bauchschmerzen, Mundgeschwüren, Muskelschmerzen, Müdigkeitsstatus/Aktivität, Hautausschlägen, Schmerzbewertung - alles pro spezifischem Körperteil - 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.

Eine weitere Möglichkeit, ein Krankheitstagebuch zu erstellen, besteht darin, Hautausschläge, rote Augen und andere sichtbare Symptome zu fotografieren.



Foto von Getty images 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 PD Dr. med. habil Jürgen Rech, Oberarzt und Leiter des Spezialzentrums (B-Zentrum) für periodische systemische Autoinflammatorische Erkrankung am Uniklinikum Erlangen geprüft und gutgeheißen.



FMF & AID Global Association

Familiäres Mittelmeerfieber u. autoinflammatorische Erkrankungen

TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fiebersyndrom (TRAPS)



Foto von Brooke Cagle auf Unsplash

DEUTSCH

Einführung

TRAPS ist ein autosomal-dominant vererbtes autoinflammatorisches Syndrom, das durch Mutationen im TNFRSF1A-Gen verursacht wird und durch anhaltende und wiederkehrende Episoden von Fieber, Bauchschmerzen, Brustbeschwerden, Arthralgie, Myalgie und erythematösem Ausschlag gekennzeichnet ist. Die Krankheit kann weltweit alle Bevölkerungsgruppen betreffen.

Es besteht das Risiko der Entwicklung einer SAA-Amyloidose, die eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei TRAPS ist. Daher müssen die Patienten unbedingt mit geeigneten biologischen Medikamenten behandelt werden.

Erkrankungsalter

Das durchschnittliche Alter, in dem die Symptome auftreten, liegt im frühen Kindesalter (Durchschnittsalter 3 bis 10 Jahre), wobei einige Patienten erst im Teenageralter vorstellig werden. Zehn Prozent der Fälle können auch bei Personen über 30 Jahren auftreten. Bei einigen dieser erwachsenen Patienten können somatische Varianten auftreten, was zu einem späten Auftreten der Symptome führt.

Symptome

Zu den klinischen Symptomen gehören wiederkehrendes Fieber, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, Bauchschmerzen, Durchfall, Verstopfung, Erbrechen, Splenomegalie, Hepatomegalie, aseptische Peritonitis, GI-Blutungen, Konjunktivitis, periorbitale Ödeme und Schmerzen, Pharyngitis, Mundgeschwüre, Gelenkschmerzen (Arthralgie und Arthritis), Muskelschmerzen (Myalgie/Myositis), Gelenksteifigkeit und -schwellung (Oligoarthritis), Fasziiitis, Monoarthritis (Entzündung eines Gelenks), Polyarthritis (mindestens 5 Gelenke betroffen), Knochenschmerzen, wandernder makulopapulöser Ausschlag, urtikarieller Ausschlag, Erysipelartiges Erythem, Brustschmerzen, Perikarditis, anhaltender Husten, Lungenentzündung, vergrößerte und schmerzhafte Halslymphknoten, generalisierte Lymphadenopathie, Amyloidose und Gonadenschmerzen.

Schübe

Schübe treten typischerweise alle vier bis sechs Wochen auf und dauern zwischen 5 und 25 Tagen. Die Häufigkeit der Episoden und die klinischen Symptome variieren in ihrer Schwere und sind bei jedem Patienten individuell.

Amyloidose-Risiko

Amyloidose wird in etwa 25 % der Fälle berichtet, wobei das Risiko bei Patienten, die Träger bestimmter Genvarianten sind, höher ist. Die AA-Amyloidose ist eine wichtige Ursache für Morbidität und Mortalität bei TRAPS, die bei angemessener und rechtzeitiger Behandlung vermieden werden kann. Proteinurie und Nierenversagen treten bei 80-90 % der betroffenen Personen mit Amyloidose auf, während Ablagerungen im Darm, in der Schilddrüse, im Herzmuskel, in der Leber und in der Milz weniger häufig sind.

Diagnosekriterien

Gemäß den PFS Eurofever/PRINTO-Klassifizierungskriterien:

Ein bestätigender TNFRSF1A-Genotyp und mindestens einer der folgenden:

- Dauer der Episoden ≥ 7 Tage
- Myalgie
- Wanderausschlag
- Periorbitales Ödem
- Angehörige betroffen

oder

Vorliegen eines nicht bestätigenden TNFRSF1A-Genotyps und mindestens zwei der folgenden:

- Dauer der Episoden ≥ 7 Tage.
- Myalgie
- Wanderausschlag
- Periorbitales Ödem
- Angehörige betroffen

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



Vom Patienten bereitgestelltes Bild.

Auslöser

Faktoren, von denen bekannt ist, dass sie Schübe auslösen, sind positiver und negativer Stress, Unfälle/Trauma, Krankheit/Infektion, anstrengende körperliche Betätigung, hormonelle Veränderungen, Müdigkeit, Impfungen. Weitere auslösende Faktoren bleiben unbekannt.

Diagnose von TRAPS

Eine Diagnose von TRAPS sollte auf den klinischen Symptomen basieren, sofern die diagnostischen Kriterien erfüllt sind, und durch molekulargenetische Tests bestätigt werden.

Laborbefunde

Während eines Schubes sind Akute-Phase-Proteine wie C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Serumamyloid A (SAA) typischerweise erhöht. Häufig kommt es zu einer erhöhten Zahl von Neutrophilen (Neutrophilie) wie auch zu erhöhten polyklonalen Immunglobulinspiegeln, insbesondere IgA. Im Allgemeinen stabilisieren sich die Akute-Phase-Proteine zwischen den Schüben, können aber auch ohne klinische Symptome leicht erhöht bleiben.

Behandlung

Insbesondere Interleukin-1-(IL-1)-Inhibitoren haben sich als sehr wirksam bei der Kontrolle der Krankheitsaktivität und der Vorbeugung von SAA-Amyloidose erwiesen. Weitere häufig in Verbindung mit Biologika eingesetzte Therapieoptionen umfassen Colchicin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Kortikosteroide, die häufig zur Linderung der Symptome bei Krankheitsschüben eingesetzt werden. Das Hauptziel der Behandlung besteht darin, die Symptome zu kontrollieren, systemische Entzündungen zu lindern und Langzeitkomplikationen zu verhindern.

Die erste Wahl von Biologika für TRAPS-Patienten, sind Interleukin-1-Inhibitoren (IL-1): Ilaris (Canakinumab) und Kineret (Anakinra). Patienten, die nicht auf Kineret (IL-1 α) ansprechen, sollte Ilaris (IL-1 β) angeboten werden und umgekehrt, da jedes Medikament anders wirkt. Die Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren (i.e. Enbrel/Etanercept) hat eine unterschiedliche Wirksamkeit gezeigt, während die Wirksamkeit von IL-6-Blockern (Tocilizumab/Actemra/RoActemra) vielversprechender ist.

Alle Patienten, die Biologika einnehmen, müssen überwacht und auf Infektionen, Hautreaktionen und Lungenprobleme behandelt werden. Kortikosteroide können die Entzündung wirksam kontrollieren, sie können jedoch keinen Ersatz für eine biologische Behandlung bei TRAPS darstellen.

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.

Quelle:

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

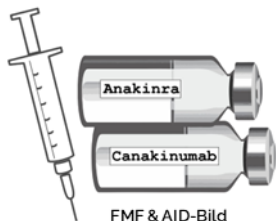
Überwachung nach der Behandlung

Den Patienten wird empfohlen, alle 6 Monate eine Verlaufskontrolle durchzuführen, um die Wirksamkeit der Behandlung zu bewerten, Schübe zu erkennen und die APP (Akute-Phase-Proteine) zu überwachen.

Es werden Labortests zur Überwachung der Leberenzyme, des großen Blutbildes, der Nierenfunktion, der Kreatinkinase (CK) und ein großes Blutbild sowie die Abklärung einer Proteinurie empfohlen. Die bevorzugten Entzündungsmarker sind CRP, BSG und SAA.

Seltene Nebenwirkungen von Biologika

Zu den Nebenwirkungen, die bei TRAPS-Patienten auftreten, gehören Reaktionen an der Injektionsstelle und Nasopharyngitis. Abgesehen von diesen Nebenwirkungen kann es bei Patienten, die diese Medikamente einnehmen, auch zu einer Gewichtszunahme (auch ohne Ernährungsumstellung) und zu Infektionen kommen.



Notfallset

TRAPS-Patienten, insbesondere solche, die Biologika einnehmen, sind aufgrund des hohen Ausmaßes angeborener Entzündungen anfälliger für Infektionen, Pilzbefall, Durchbruchschübe und andere immunologische Probleme. Daher wird empfohlen, den Patienten vor der Einnahme biologischer Medikamente Notfallmedikamente zur Verfügung zu stellen, um proaktiv vorbereitet zu sein. Das Notfallset sollte Steroide, Antibiotika, Antihistaminika und Schmerzmittel enthalten. Patienten sollten in die Anwendung aller Medikamente eingewiesen werden, um unvorhergesehene Komplikationen zu kontrollieren. Die Patienten sollten sich immer an ihren behandelnden Arzt wenden, wenn sie diese Medikamente einnehmen müssen.

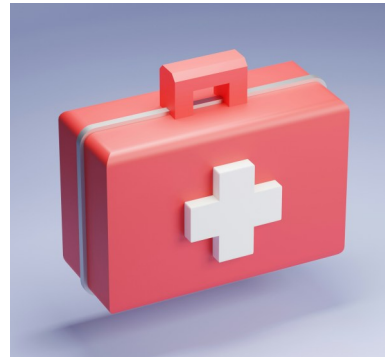


Photo von Valeria Nikitida auf Unsplash

Referenzen

Marco Gattorno, Laura Obici, Inmaculada Calvo Penadés et al. Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome: Results From a Phase III Trial. *Arthritis & Rheumatology*, Volume 76, Issue 2, February 2024, Pages 304-312. <https://doi.org/10.1002/art.42695>

Hansmann, S., Lainka, E., Horneff, G. et al. Consensus protocols for the diagnosis and management of the hereditary autoinflammatory syndromes CAPS, TRAPS and MKD/HIDS: a German PRO-KIND initiative. *Pediatric Rheumatology* 18, 17 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12969-020-0409-3>

Cudrici C, Deutch N, Aksentijevich I. Revisiting TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS): Current Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 May 5;21(9):3263. doi: [10.3390/ijms21093263](https://doi.org/10.3390/ijms21093263). PMID: [32380704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380704/); PMCID: [PMC7246474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC7246474/).



TRAPS- Warnsignale

- ✓ Die Schübe dauern zwischen 5 - 25 Tage
- ✓ Wiederkehrendes Fieber u. Schüttelfrost
- ✓ Bauchschmerzen
- ✓ Kopfschmerzen
- ✓ Durchfall, Verstopfung, Erbrechen
- ✓ Makulopapulöser/wandernder Ausschlag
- ✓ Muskelschmerzen (Myalgie)
- ✓ Periorbitale Ödeme und Konjunktivitis
- ✓ Mundgeschwüre
- ✓ Geschwollene Halslymphknoten
- ✓ Gelenkschmerzen (Arthralgie u. Arthritis)
- ✓ Halsschmerzen (Pharyngitis)
- ✓ Perikarditis
- ✓ Erschöpfung