

MFSH

Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e.V.



Morbus Fabry

Informationen für
Patienten und Angehörige

Das Titelbild zeigt Teilnehmerinnen und Teilnehmer
des 2. Internationalen Fabry-Patiententreffens
in Sitges/Spanien 2003

IMPRESSUM



Herausgeber:

MFSH e.V.
Guilleaumestraße 13, D-51065 Köln
Telefon + Telefax: +49 (0) 2 21- 2 22 73 93
E-Mail: info@fabry-selbsthilfegruppe.de
Internet: www.fabry-selbsthilfegruppe.de

Druckvorlagenherstellung:

Becker Satz GmbH
Rösrather Straße 220, D-51107 Köln
Telefon: +49 (0) 2 21- 98 97-0
Telefax: +49 (0) 2 21- 98 97-020
E-Mail: beckersatz@netcologne.de
Internet: www.beckersatz.de

Druck

Druckerei Drewke
Rösrather Straße 220, D-51107 Köln
Telefon: +49 (0) 2 21- 89 53 19
Telefax: +49 (0) 2 21- 8 90 33 59

© MFSH e.V., Köln 2004

*Das vorliegende Werk ist in all seinen Teilen
urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten,
insbesondere das Recht der Übersetzung, des
Vortrags, der Reproduktion, der Vervielfältigung
auf fotomechanischem oder anderen Wegen und
der Speicherung in elektronischen Medien.*

Inhaltsverzeichnis

Grußwort	6
Geleitwort	7
Wie entsteht der Morbus Fabry und wie wird er vererbt?	8
Diagnostik	8
Humangenetische Beratung	8
Molekulargenetische Beratung	9
Vorgeburtliche Diagnostik (Pränataldiagnostik)	9
Klinische Symptome	9
Schmerzen bei Morbus Fabry	9
Knochen und Muskeln	10
Auge	10
Ohr	11
Haut	11
Lymphsystem	12
Lunge	12
Magen-Darm-Trakt	12
Nierenbeteiligung bei Morbus Fabry	13
Wie merke ich nun, dass die Niere betroffen ist?	13
Peripheres und Zentrales Nervensystem	14
Psychische Auswirkungen	14
Lebensqualität	15
Frauen mit Morbus Fabry	15
Kinder und Jugendliche	16
Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e.V. (MFSH e.V.) – unser Selbstverständnis	17
Bericht einer Ehefrau und Mutter	18
Krankenbiografie eines männlichen Patienten bis hin zur richtigen Diagnose	19
Schmerzen bei Morbus Fabry – Ein persönlicher Bericht einer Patientin	20
Wir haben die Technologie – Sie haben die Wahl!	21
Enzymersatztherapie bei Morbus Fabry	23
Klinische Studien	23
Vergleich der beiden Enzymersatztherapien	25
Internationales Patiententreffen – Ein kurzer Rückblick	26
Danksagung/Autoren	29
Literaturverzeichnis	30

Sehr geehrte Leserin, Sehr geehrter Leser,

als Präsident der Deutschen Morbus Fabry Selbsthilfegruppe, MFSH e.V., ist es mir eine besondere Freude, die vorliegende Broschüre mit ein paar einleitenden Worten vorzustellen. Der Morbus Fabry ist eine lysosomale Stoffwechselerkrankung, die aufgrund der vielen, oft unspezifischen Symptome nicht leicht zu diagnostizieren und aufgrund der Seltenheit vielen Menschen nicht geläufig ist. Wir Patienten und Patientinnen mit Morbus Fabry mussten viele negative Erfahrungen hinnehmen, weil uns häufig Fehldiagnosen gestellt worden sind und wir somit auch nur symptomatisch mit Medikamenten behandelt wurden, die für unser Krankheitsbild wirkungslos und unsinnig waren.

Schwierigkeiten im Umgang mit dieser Erbkrankheit innerhalb der Familie sind nur einige Aspekte, mit denen wir umgehen müssen.

Seit Gründung der MFSH am 16. März 2002 hat das Bedürfnis nach Information und Erfahrungsaustausch stetig zugenommen. Dies ist auch dem enormen medizinischen Erkenntnisgewinn zu verdanken, den die seit 2001 in Europa verfügbare Enzymersatztherapie verursacht hat.

Ein zentrales Thema unserer Arbeit war dabei immer ein Maximum an Informationen zu erhalten, diese aufzuarbeiten und patientengerecht weiterzugeben. Wie groß das Interesse und die Neugierde an diesem Thema ist, hat uns die rege Teilnahme an den nationalen und internationalen Patiententreffen der letzten Jahre eindrucksvoll vor Augen geführt. Es ist mir eine ganz besondere Freude, dass die ganze Bandbreite der Erkrankung Morbus Fabry in der nun vorliegenden Patientenbroschüre übersichtlich dargestellt ist. Sie wird damit hoffentlich ein Ratgeber, der sowohl Patienten und ihren Familienangehörigen, aber auch Ärzten und anderen Interessierten das Thema näher bringen wird.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle den vielen Spezialisten aus den unterschiedlichsten ärztlichen Fachgruppen, die mit ihren Beiträgen diese Broschüre mitgestaltet haben. Dies unterstreicht eindrucksvoll, wie facettenreich und komplex die Erkrankung Morbus Fabry ist; auch bei ihnen möchte ich mich an dieser Stelle recht herzlich bedanken, dass sie sich bereit erklärt haben, diese Broschüre mit ihren Beiträgen zu gestalten!



Ich hoffe, dass diese Broschüre offene Fragen beantwortet, das Interesse am Thema weckt und zu einem besseren Verständnis dieser Erkrankung beiträgt.

Ich möchte Sie ermuntern und weiß aus eigener Erfahrung, dass es ungemein wichtig ist, diese Erkrankung in der Familie zu diskutieren und gemeinsam einen Familienstammbaum aufzuzeichnen. Mit dieser Methode sind Sie selbst in der Lage festzustellen, ob eventuell noch andere Familienmitglieder an Morbus Fabry erkrankt sind bzw. erkrankt sein könnten.

Wenn ich beispielsweise auf meine eigene Verwandtschaft schaue, bin ich fest davon überzeugt, dass die Dunkelziffer der an Morbus Fabry erkrankten Menschen größer ist, als wir uns das vorstellen können.

Morbus Fabry ist zwar eine chronische Erkrankung, die jedoch mit einer Enzymersatztherapie lebenswert ist, das spüre ich aus eigener Erfahrung.

Über einen Kontakt und Ihre Anregungen würden wir uns sehr freuen - bitte zögern Sie nicht, sich mit uns in Verbindung zu setzen.

Allen Patienten und Patientinnen wünsche ich eine symptomfreie Zeit und alles Gute.

A handwritten signature in black ink that reads "Ditmar Basalla". The script is cursive and fluid.

Ditmar Basalla
Präsident der MFSH e.V.

Geleitwort:



Die Geschichte des Morbus Fabry / alpha-Galaktosidasemangels spiegelt einen Triumph der modernen Medizin.

Seit der Erstbeschreibung 1898 durch Fabry und Anderson ist es innerhalb von weniger als 100 Jahren gelungen, durch Ersatz des fehlenden Enzyms die tödliche Bedrohung von den Kranken abzuwenden.

Dieser Erfolg ist der Zusammenarbeit vieler Zweige der Medizin und dem restlosen Einsatz zahlreicher Ärzte und Forscher zu danken.

Klinische Medizin, pathologische Anatomie, Genetik, Biochemie und Molekularbiologie haben Schritt für Schritt die Hintergründe der Krankheit geklärt, das fehlende Enzym alpha-Galaktosidase dargestellt und dessen Herstellung ermöglicht. Heute steht allen Kranken eine ursächliche Behandlung durch Enzym-Ersatz zur Verfügung, die ihnen zwar keine Heilung, aber doch ein sorgenfreies und gesundes Leben gestattet.

Noch aber sind nicht alle Probleme gelöst.

Der Weg zur Gen-Therapie ist lang und voller Hindernisse.

Alpha-Galaktosidasemangel ist eine nicht sehr häufige, unbehandelt früh tödlich endende, erbliche Krankheit.

Es gilt darum, Ärzte, Kranke und deren Familien aufzuklären, die Überlebenschancen zu erörtern, den Weg zur Behandlung zu ebnen,

kinderwillige Kranke zu beraten, Kranken Kontakte zu Ärzten, Kliniken und Versicherungsträgern herzustellen und zu erleichtern,

ihnen Kontakte untereinander zu schaffen und sie auf dem Weg in ein gesundes Leben zu begleiten.

Hierin liegt die unersetzbare und lebenswichtige Aufgabe der Selbsthilfe,

die – weltweit – vom selbstlosen und aufopfernden Einsatz ihrer Organisatoren getragen wird und darum jede Unterstützung verdient.

*Prof. Dr. med. H. Fabry
(Ehrenmitglied/MFSH e.V.)*

Wie entsteht der Morbus Fabry und wie wird er vererbt?

Bei dem Morbus Fabry, auch Anderson-Fabry genannt, handelt es sich um eine angeborene seltene Stoffwechselerkrankung, die durch das Fehlen/Mangel eines Enzyms (der alpha-Galaktosidase A) hervorgerufen wird. Das Enzym befindet sich in fast allen menschlichen Zellen in den sog. Lysosomen. Die alpha-Galaktosidase reguliert speziell den Abbau von Galaktose (Zucker) und Laktosylceramid (eine Fettsubstanz). Fehlt das Enzym oder besteht ein Enzymmangel, kommt es zu einer Anreicherung von Speichersubstanzen in diesen Zellen. In erster Linie handelt es sich hierbei um das Speicherfett Globotriaosylceramid (GB₃) oder auch Ceramidtrihexosid genannt.

Der Aufbau und die Funktion der alpha-Galaktosidase werden durch ein Gen (ein kleiner Abschnitt in der DNA (Erbsubstanz), dem GALA-Gen, bestimmt. Wird das Gen durch Mutationen (Änderungen der Reihenfolge der Genbausteine) verändert, kann der Aufbau und die Funktion des Enzyms (Enzymmangel) verändert werden. Werden Veränderungen in dem Gen gefunden (Genotyp), so wird die Person klinische Symptome eines Morbus Fabry (Phänotyp) aufweisen. Heute weiß man, dass Männer und Frauen an Morbus Fabry erkranken können. Eine Aussage über die individuelle klinische Ausprägung und Prognose ist zur Zeit durch die Mutations-Analyse nicht möglich.

Das GALA-Gen ist auf dem X-Chromosom (Geschlechtschromosom) lokalisiert. Daher folgt der Morbus Fabry den Gesetzmäßigkeiten eines X-chromosomalen Erbganges. Männer haben ein X-Chromosom und ein GALA-Gen und Frauen zwei.

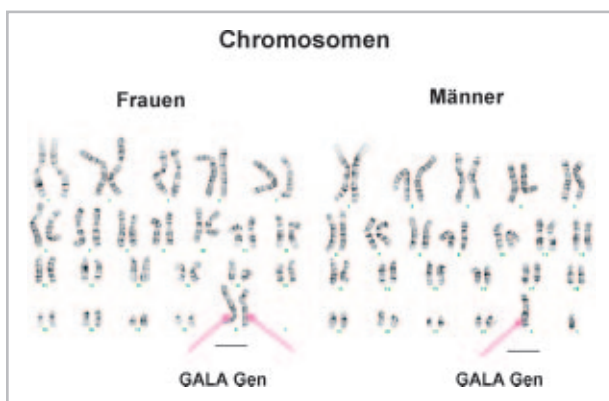


Abb.1 Chromosomen

Da wir bei der Vererbung einen Teil unserer Gene an Nachkommen weitergeben, ist es möglich, dass auch veränderte Gene vererbt werden. Ist ein Mann betroffen, so werden alle seine Töchter Trägerinnen der Genveränderung sein. Seine Söhne erben von ihren Vätern das Y-Chromosom und somit nicht die Genveränderung. Ist eine Frau Trägerin einer Mutation, so werden statistisch 50% ihrer Töchter und Söhne Träger der Mutation sein.



Abb. 2 Stammbäume

Diagnostik

Besteht nach klinischen Untersuchungen bei Männern der Verdacht auf einen Morbus Fabry, so ist in der Regel durch die Bestimmung der alpha-Galaktosidase-Aktivität (biochemisch, in der Regel aus Zellen des Blutes) eine Bestätigung oder ein Ausschluss der klinischen Verdachtsdiagnose möglich. Bei einem betroffenen Mann ist die Enzymaktivität immer reduziert oder nicht nachweisbar. Frauen mit Morbus Fabry weisen häufig in den Zellen des Blutes eine normale Enzymaktivität auf. Daher ist in der Regel eine Mutations-Analyse notwendig, um den klinischen Verdacht bei Frauen zu bestätigen bzw. sicher auszuschließen. Die Bestimmung des Speicherfettes, GB₃, in Blut und Urin ergänzt die Diagnostik.

Bausteine zur Diagnosefindung:

- Ausführliches Gespräch und klinische Untersuchung
- Familienstammbaum
- Bestimmung der Enzymaktivität (kann bei Frauen normal sein)
- Genetische Analyse
- Speicherfett-Nachweis

Humangenetische Beratung

Wird die Diagnose einer genetischen Erkrankung gestellt, stehen verschiedenste Probleme und Ängste im Vordergrund. Dennoch ist es häufig, dass während der Auseinandersetzung mit der Erkrankung genetische Fragen auftauchen können, auf die nicht immer individuell eine Antwort (z.B. in Broschüren, im Internet oder bei den behandelnden Ärzten) gefunden werden kann.

Mögliche Fragen könnten sein:

- Warum habe ich die Erkrankung?
- Was bedeutet eine Genveränderung?
- Hat mein Partner das auch?
- Muss ich meine Familie informieren? Will ich das?
- Kann ich Kinder haben?
- Haben alle Nachkommen die Erkrankung? Und dann noch schlimmer als ich?
- Ist eine vorgeburtliche Diagnostik möglich? Wie hoch ist dabei mein Risiko?
- Was mache ich, wenn mein Kind betroffen ist?

Die Humangenetik beschäftigt sich speziell mit genetischen Erkrankungen, den Problemen von genetischen Erkrankungen und mit den Möglichkeiten der Diagnostik. Gene, Chromosomen und Vererbung erscheinen für einige Menschen als etwas sehr Kompliziertes. Im Rahmen einer humangenetischen Beratung wird versucht, die genetischen Zusammenhänge der Erkrankung zu erläutern, um individuelle Fragen zu klären und Entscheidungen um und mit der Erkrankung treffen zu können.

Molekulargenetische Diagnostik

Nach einer Blutentnahme wird aus bestimmten Zellen die DNA isoliert. Jedes Nukleotid (Bausteine der DNA) des Gens wird angeschaut. Bei Männern werden mit dieser Methode ca. 98% der krankheitsverursachenden Mutationen im GALA-Gen gefunden. Bei Frauen kann die molekulargenetische Diagnostik erschwert sein, da Frauen zusätzlich ein nicht verändertes GALA-Gen haben. Daher empfehlen wir, wenn möglich, zunächst eine molekulargenetische Untersuchung eines betroffenen männlichen Familienmitgliedes durchführen zu lassen.

Vorgeburtliche Diagnostik (Pränataldiagnostik)

Grundsätzlich ist eine vorgeburtliche Diagnostik im Hinblick auf eine Mutation im GALA-Gen möglich. Ist in einer Familie eine Genveränderung bekannt, sollte im Vorfeld einer Schwangerschaft oder zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft eine humangenetische Beratung erfolgen. Damit die Erwartungen und Fragen geklärt und das praktische Vorgehen, sollte eine vorgeburtliche Diagnostik gewünscht werden, ausführlich besprochen werden können. Mit Hilfe von invasiven (eingreifenden) Verfahren kann Material des ungeborenen Kindes gewonnen werden,

welches für eine molekulargenetische Diagnostik genutzt werden kann. Zu den invasiven Verfahren (Punktion durch die Bauchdecke unter Ultraschallkontrolle) zählen die Chorionzottenbiopsie oder Amniocentese (Fruchtwasserpunktion). Auf molekularer Ebene kann in dem Punktionsmaterial die Genveränderung diagnostiziert bzw. ausgeschlossen werden. Eine Präimplantationsdiagnostik (vorgeburtliche Einpflanzungsuntersuchung) ist in Deutschland nicht erlaubt.

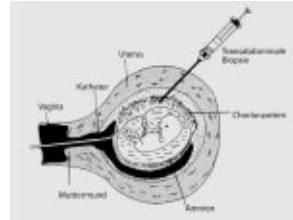


Abb 3: Chorionzottenbiopsie

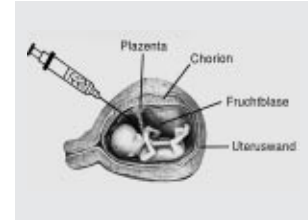


Abb 4: Fruchtwasserpunktion

Klinische Symptome

Betroffene mit Morbus Fabry weisen in der Regel seit der Kindheit Symptome der Erkrankung auf. An diese Erkrankung wird bei Kindern häufig nicht gedacht. Der Morbus Fabry ist eine seltene Erkrankung und vom klinischen Erscheinungsbild sehr variabel, so dass bei vielen Betroffenen die Diagnose Morbus Fabry erst im Erwachsenenalter gestellt wird. Eine Voraussage über den individuellen Krankheitsverlauf ist zur Zeit nicht möglich. Die Erkrankung verläuft bei jedem Betroffenen anders und beeinträchtigt das Leben auf unterschiedliche Art. In jedem Lebensjahr können unterschiedliche Symptome im Alltag im Vordergrund stehen. Daher sind auch die damit verbundenen individuellen Probleme in jedem Lebensalter anders.

Aufgrund der Vielzahl dieser Symptome müssen wir uns darüber bewusst werden, dass bei manchen Betroffenen dieses zu einer starken psychischen Belastung bis hin zu Depressionen führen kann. Es ist daher von außerordentlicher Wichtigkeit, dass Betroffene mit ihrem behandelnden Arzt über alle Veränderungen ihres Gesundheitszustandes und auch über psychische Probleme sprechen. Die Enzymersatztherapie ermöglicht es vielen Betroffenen, ein relativ normales Leben zu führen. Bei frühzeitigem Therapiebeginn kann unter Umständen das Risiko von auftretenden Spätkomplikationen, wie sie im folgenden erwähnt werden, reduziert werden.

Schmerzen bei Morbus Fabry

Der Schmerz ist meist das früheste Symptom bei Morbus Fabry, hervorgerufen durch die Einlagerung der Glykosphingolipide in die Nervenzellen, die dadurch geschädigt werden. Man bezeichnet die Schmerzen als „neuropathische Schmerzen“ (= durch Nervenschaden bedingt). Diese neuropathischen Schmerzen treten in verschiedenen Formen auf:

Akut, als sogenannte Schmerzkrisen (Minuten bis einige Tage), chronisch (dauerhafter Schmerz) oder in kurzen Attacken. Hauptsächlich verspüren die Betroffenen die Schmerzen in Händen und Füßen, was in der Fachsprache auch als Akroparästhesien bezeichnet wird. Sie können sich jedoch auch auf andere Körperteile ausweiten. Neuropathische Schmerzen sind brennend oder einschießend und von Missempfindungen wie Kribbeln und Ameisenlaufen begleitet. Diese Schmerzen werden häufig durch Temperaturveränderungen, Stress, körperliche Anstrengung und psychische Belastung ausgelöst oder verstärkt. Der Neurologe erkennt neuropathische Schmerzen daran, dass sie auch in Ruhe (nicht nur bei Bewegung!) vorhanden sind und dass gleichzeitig Hautgebiete mit Taubheit vorliegen. Durch intensive Forschung der letzten Jahre gelang es, die Entstehungsmechanismen neuropathischer Schmerzen aufzuklären. Da es mindestens 3 verschiedene Mechanismen gibt, die für Schmerzen bei M. Fabry verantwortlich sein können, gilt die Grundregel „Schmerz ist nicht gleich Schmerz“. Wenn einschießende Schmerzen oder brennende Schmerzen im Vordergrund stehen, bestand die Therapie bisher in der Regel aus Medikamenten gegen Epilepsien (Carbamazepin oder Gabapentin) oder Depressionen (z.B. Amitriptylin). Diese Medikamente sind in etwa gleich wirksam, haben unterschiedliche Nebenwirkungen, werden aber im Großen und Ganzen gut vertragen, wenn sie langsam eindosiert werden. Es gilt: Die niedrigste Dosis die wirkt, ist die Beste, aber die Dosis muss zumindest so hoch sein, dass das Medikament auch wirken kann. Bei Schmerzkrisen in Wärme können „normale“ Schmerzmedikamente wie Ibuprofen versucht werden, bei Kälteschmerz ist das Epilepsiemedikament Valproinsäure einen Versuch wert. Sind die Schmerzen extrem, stehen noch schnell wirkende starke Schmerzmedikamente (Morphin) zur Verfügung. Es ist unsere feste Überzeugung, dass durch geschickte Anwendung dieser Medikamente es dem erfahrenen Arzt möglich ist, der ganz überwiegenden Zahl seiner Patienten ein schmerzarmes (-freies) Leben zu ermöglichen.

Knochen und Muskeln

Zusätzlich zu den neuropathischen Schmerzen berichten die Betroffenen über Schmerzen in den Muskeln, Gelenken und Knochen. Seit den 60er Jahren wurden in einzelnen Studien unterschiedlichste Veränderungen beschrieben. Viel ist über diese Veränderungen nicht bekannt. Einige der Betroffenen berichten über ausgeprägte Knochen- und Gelenkschmerzen, die häufig als rheumatische Schmerzen fehl gedeutet werden. In ausgeprägten Fällen kann dies auch zu Funktionsstörungen der Beweglichkeit in einzelnen Gelenken führen, wie z.B. in Schulter, Ellenbogen, Handgelenk und Hüfte. Muskelschmerzen wurden in der Vergangenheit häufig als Fibromyalgie Syndrom eingestuft und nicht im Zusammenhang mit dem Morbus Fabry gesehen.

Auge

Die Augenveränderungen durch Speicherfett treten bei nahezu allen betroffenen Fabry-Patienten auf. Die sog. Cornea verticillata besteht in feinen, wirbelförmig vom unteren Drittel der Hornhaut ausgehenden, gelblichen Linien. Da diese Trübung nur sehr dezent ist, und außerdem nicht das Zentrum der Hornhaut betrifft, beeinträchtigt sie das Sehvermögen nicht. Der besondere Stellenwert dieser Veränderung, die sonst nur bei Einnahme bestimmter Medikamente (Chloroquin, Amiodaron) beobachtet wird, beruht darauf, dass sie in aller Regel auch schon bei kleinen Kindern mit dieser Erkrankung besteht. Eine Cornea verticillata ist mit bloßem Auge nicht zu erkennen; sie kann nur durch eine spezielle augenärztliche (nicht schmerzhaft) Untersuchung, die sog. Spaltlampen-Mikroskopie, nachgewiesen werden. Damit ist die feine wirbelförmige Trübung in der oberflächlichsten Schicht der Hornhaut, dem Epithel, „auf einen Blick“ sichtbar. Eine Behandlung ist weder möglich noch notwendig.

Andere Augensymptome sind Erweiterungen der Bindehaut- und Netzhautblutgefäße. Die Ursache hierfür ist unklar und diese Veränderungen sind auch nicht sehr „spezifisch“. Das heißt, dass sie als Normvariante oder bei anderen Erkrankungen vorkommen können. Andere Netzhautveränderungen sind Folge der sekundären Nierenschädigung und bestehen in typischen Veränderungen der Blutgefäße durch den zu hohen Blutdruck. Dagegen gibt es bei etwa einem Teil der Betroffenen eine einzigartige Form von grauem Star, die sog. „Fabry-Katarakt“. Ihr kommt ebenso wie der Cornea verticillata diagnostische Bedeutung zu.

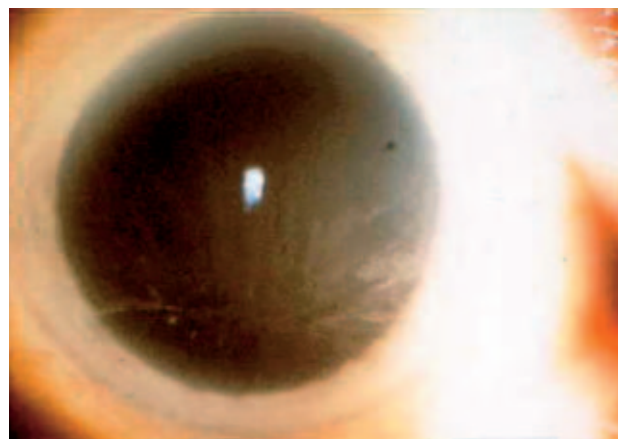


Abb. 5 Cornea verticillata

Ohr

Viele Betroffene mit Morbus Fabry leiden unter vermindertem Hörvermögen. Die Wahrscheinlichkeit für eine Hörstörung kann mit höherem Lebensalter zunehmen, d.h. bei den meisten Patienten mit Morbus Fabry stellt sich die Schwerhörigkeit allmählich über die Jahre ein. Die Untersuchung von Ohrmuschel, Gehörgang und Trommelfell zeigt dementsprechend keine besonderen Auffälligkeiten. Zur Diagnose einer Hörstörung ist eine Hörprüfung, ein Audiogramm, erforderlich. Bei der Hörprüfung zeigen sich stärkere Verluste im Bereich der höchsten Frequenzen, während die tiefen Frequenzen weniger beeinträchtigt sind. Betroffene scheinen aber auch häufiger als andere unter Ohrgeräuschen (Tinnitus) und Hörstürzen zu leiden. Unter einem Hörsturz versteht man, dass ohne erkennbare Ursache plötzlich das Hörvermögen eines oder beider Ohren schlechter wird.

Für Patienten, bei denen eine Hörminderung vorliegt, welche die Kommunikationsfähigkeit behindern kann, sollte eine Versorgung mit Hörgeräten in Betracht gezogen werden. Mit den modernen Möglichkeiten der Hörgeräte-Technologie können die gravierenden Folgen einer Schwerhörigkeit für den Patienten, die nicht unterschätzt werden dürfen, häufig gut ausgeglichen werden. Erfreulicherweise sind im letzten Jahrzehnt auf dem Sektor der Hörgeräte-Entwicklung sehr große Fortschritte gemacht worden, so dass heute sehr viel mehr Patienten befriedigend mit Hörgeräten versorgt werden können. Schon Kant erkannte, dass Sehstörungen „von den Dingen“, Hörstörungen hingegen „von den Menschen“, trennen.

Haut

Angiokeratome gehören zu den auffälligsten, gelegentlich zu den ersten Veränderungen bei Morbus Fabry. Sie sind derart charakteristisch, dass sie bereits im Kindesalter bei beiden Geschlechtern zu einer frühzeitigen Diagnose beitragen können. Die Veränderungen innerer Organe treten oft erst Jahre oder Jahrzehnte nach den Hautveränderungen auf. Der Begriff des Angiokeratoms geht auf den italienischen Hautarzt Vittorio Mibelli (1860 - 1910) zurück, der 1889 erstmals auf ihre feingeweblichen Merkmale einging, die in einer Gefäßerweiterung in den oberen Hautabschnitten mit nachfolgender Verbreiterung der Oberhaut und Verhornung der Hautoberfläche bestehen.

Die Hautveränderungen treten gewöhnlich im 5. bis 10. Lebensjahr zuerst auf und können sich danach nur wenig vermehren. Hierbei finden sich unzählige kleine Flecken und Knötchen von purpurroter oder dunkelblauer bis zu schwarzer Farbe, die sich in mehr oder weniger dicht zusammenge-drängter Aussaat auf größere Körperpartien erstrecken, daher die Bezeichnung Angiokeratoma corporis diffusum. Sie

befinden sich in größerer Anzahl am unteren Teil des Rumpfes, in kleinerer Anzahl am oberen Teil des Rumpfes sowie an den Armen und Beinen, dagegen nur selten im Gesicht, an Händen und Füßen. Die vorwiegend befallenen Hautpartien sind die Hüften, die Umgebung des Nabels, die Genitalien, die Leisten, das Gesäß und die oberen Abschnitte der Oberschenkel (sogenannter Badehosenbereich). Gewöhnlich kann das Blut aus den Hautveränderungen nicht völlig mit dem Glaspatel verdrängt werden. Oft sind die Hautveränderungen so gering ausgeprägt, dass sie bei oberflächlicher Untersuchung leicht übersehen werden können, daher ist eine vollständige Inspektion der gesamten Haut erforderlich. Da auch die Mundschleimhaut oft rötlich-blaue Knötchen zeigt, welche denen an der Haut ähnlich sind, muss sie ebenfalls in die Untersuchung mit einbezogen werden.

Das Angiokeratoma corporis diffusum ist zwar sehr charakteristisch, aber nicht beweisend für den Morbus Fabry, da es auch bei anderen Speicherkrankheiten vorkommt. Gelegentlich tritt das Angiokeratoma corporis diffusum auch bei sonst gesunden Individuen ohne Speicherkrankheit auf.

Gewöhnlich sind Angiokeratome harmlose, nicht oder wenig störende Veränderungen der oberflächlichen Blutgefäße, die nicht unbedingt behandlungsbedürftig sind. Falls jedoch aus kosmetischen Gründen ein Behandlungswunsch besteht, bieten Hautärzte die Möglichkeit der Beseitigung, z.B. mit Hilfe von verschiedenen Lasersystemen, an.

Häufig besteht vermindertes Schwitzen als Ausdruck einer Störung des autonomen (unbewussten) Nervensystems, so dass hohe Temperatur oder körperliche Anstrengung schlecht vertragen werden. Darüber hinaus weisen viele Patienten auch eine Beeinträchtigung anderer Drüsenfunktionen (Tränen- und Speicheldrüsen) auf.

Weitere Hautveränderungen umfassen Schwellungen der Füße und Unterschenkel, die oft kaum eindrückbar und stärker im Sommer als im Winter ausgeprägt sind. Sie sind Folge der Nieren- oder Herzschädigung oder auch Ausdruck einer Venenschwäche mit Schädigung des Lymphgefäßsystems.

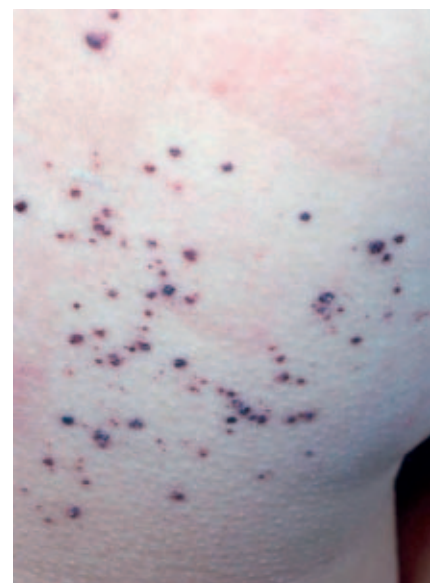


Abb. 6 Typische Hautveränderungen bei Morbus Fabry, Angiokeratome.

Lymphsystem

Einer der beiden Erstbeschreiber des Morbus Anderson-Fabry, der englische Dermatologe William Anderson, berichtete 1898 über seinen ersten Patienten, bei dem er zusätzlich zu den bekannten Symptomen der Erkrankung ein Lymphödem diagnostizierte. In der späteren Literatur werden bei den Betroffenen immer wieder auch Lymphödeme an Armen und Beinen beschrieben. Untersuchungen durch Frau Dr. Amann-Vesti an Lymphgefäßen der Beine bei Frauen und Männern mit Morbus Fabry haben gezeigt, dass alle Gefäßveränderungen aufwiesen, die bei Gesunden nicht zu finden waren. Die klinischen Beobachtungen und die Untersuchungsergebnisse von Frau Dr. Amann-Vesti legen die Vermutung sehr nahe, dass ein bisher nicht untersuchter Zusammenhang zwischen dem Fabry-Syndrom und der Lymphödemerkrankung besteht.

Das Lymphödem ist eine chronische Erkrankung, die in der Regel zu einer schmerzlosen Schwellung führt. Üblicherweise beginnt sie an den Füßen und Zehen, bzw. Händen und Fingern und kann unbehandelt an Armen und Beinen fortschreiten (s. Abb.7). Die bisher einzige erfolgreiche Therapie ist die Kombination aus manueller Lymphdrainage und Kompressionstherapie.



Abb.7 Lymphödem im rechten Bein

Lunge

Wie bereits erwähnt, können bei Morbus Fabry nahezu alle Organsysteme betroffen sein, unter anderem auch die Lunge. Die Lungenbeteiligung bei Morbus Fabry ist bislang nicht gut untersucht. Eine Untersuchung aus dem Jahre 1997 hat jedoch gezeigt, dass eine Lungenbeteiligung bei 63% der

Patienten mit Morbus Fabry auftrat. Häufige Symptome waren Luftnot, Husten sowie ein Giemen während der Ausatem-Phase. Bei einer Reihe von Patienten konnten Veränderungen in der Lungenfunktion im Sinne einer obstruktiven Atemwegserkrankung (vergleichbar mit z. B. dem Asthma bronchiale) sowie restriktiven (Lungendehnbarkeits-Einschränkung) nachgewiesen werden. Die Beteiligung der Lungen ist, wie auch bei den anderen Organmanifestationen, auf eine vermehrte Ablagerungen von Speicherfett zurückzuführen. Bei der Untersuchung von Zellen aus dem Bronchialsystem (z. B. im Rahmen einer Lungenspiegelung oder bei Untersuchungen des Lungensekretes) konnten Fabry-Speicherfette in den Zellen nachgewiesen werden. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer vermehrten Speicherung. Folgerichtig konnte in Studien gezeigt werden, dass die oben erwähnten Symptome im Alter deutlich ausgeprägter waren. Patienten unter 26 Jahre hatten keine Einschränkung der Lungenfunktion, wohingegen nahezu die Hälfte älterer Patienten eine nachweisliche Einschränkung der Lungenfunktion aufwiesen. Die genauen Auswirkungen des Speicherfettes in den Zellen des Bronchialsystems ist letztlich noch unklar. Neben der durch die Ablagerungen bedingten Verengung der Atemwege scheinen Entzündungsreaktionen eine Rolle zu spielen. Therapeutisch werden atemwegserweiternde Medikamente, sogenannte Bronchodilatoren, die auch bei der Therapie des Bronchialasthmas eingesetzt werden, angewendet. Da die Lungenfunktion zusätzlich durch das Rauchen deutlich eingeschränkt wird, sollte auf das Rauchen grundsätzlich verzichtet werden.

Magen-Darm-Trakt

Der Darm mit seinen Muskelfasern und Nervengeflechten muss genauso mit Nährstoffen versorgt werden wie andere Bereiche des Körpers auch. Als Folge der Ablagerung von Speicherfetten in der Darmwand werden die Muskel- und Nervenzellen der Darmwand nicht ausreichend mit Energie versorgt und können ihre Aufgaben nicht mehr vollständig erfüllen. Der Weitertransport des Darminhaltes, die sog. Peristaltik, und die Aufnahme wichtiger Vitamine und Nährstoffe für den Körper (Resorptionsstörung), kann somit nicht mehr funktionieren.

Johannes Fabry berichtete bereits in der Erstbeschreibung des Morbus Fabry auch über die Beteiligung des Magen-Darm-Traktes. Er nahm jedoch an, dass diese Beschwerden von untergeordneter Bedeutung seien und nicht direkt mit der Erkrankung in Zusammenhang stünden. Untersuchungen an größeren Patientengruppen haben inzwischen jedoch gezeigt, dass mindestens die Hälfte aller Betroffenen unter Beschwerden des Verdauungstraktes leiden.

Die dauerhafte Störung der Magen- und Darmperistaltik führt u.a. dazu, dass Nahrung nur verzögert aus dem Magen in den Darm übergeleitet wird. Es entsteht das Gefühl der

Völle und der frühzeitigen Sättigung. Übelkeit und Erbrechen können Folgen dieser verzögerten Magenentleerung sein. Beide Symptome können jedoch auch schon auf nüchternen Magen (z.B. morgens) auftreten. Es kann zu teils krampfartigen Bauchschmerzen kommen, die u.U. von der Nahrungszusammensetzung abhängen. So gibt es Hinweise, dass z.B. der Verzehr von Fleisch oder fetthaltigen Speisen zu verstärkten Beschwerden führen kann. Weitere Beschwerden können Durchfall oder Verstopfung sein, die z.T. auch abwechselnd vorkommen können.

Alle diese Magen-Darm-Beschwerden können einzeln wie auch in Kombination auftreten. In vielen Fällen führen sie zu Untergewicht.

Abhilfe bringt bei einem Teil der Betroffenen die Aufnahme mehrerer kleiner Mahlzeiten pro Tag anstelle von drei relativ großen Mahlzeiten. Lebensmittel, die die Beschwerden auslösen oder verstärken, sollten selbstverständlich gemieden werden.

Es gibt Hinweise, dass auch die Enzymersatztherapie zu einer Linderung der Beschwerden am Magen-Darm-Trakt führen kann.

Mit Ihrem Arzt können Sie ferner über die Einnahme von Medikamenten sprechen, die die Darmmotorik unterstützen und die Übelkeit bekämpfen.

Nierenbeteiligung bei Morbus Fabry

Die Niere ist verantwortlich für die Steuerung lebenswichtiger Organfunktionen. Sie übernimmt nicht nur die Kontrolle des Wasser- und Salzhaushaltes, sondern ist auch bei der Blutdruckregulation beteiligt. Ferner spielt sie durch die Sekretion des Hormons Erythroipoetin eine wichtige Rolle bei der Blutbildung und hilft beim Knochenaufbau durch die Aktivierung von Vitamin D, welches mit der Nahrung aufgenommen wird.

Im Rahmen der Fabry-Erkrankung kann es zu einer Beteiligung der Nieren kommen. In den Frühstadien zeigt die Nierenbeteiligung jedoch keine spürbaren Symptome. Die Ablagerung der Speicherfette in die Niere führt zunächst zu keiner Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Erst bei fortgeschrittener Schädigung der Nieren werden die lebenswichtigen Funktionen der Niere nachhaltig gestört. Erkennbar ist dies vor allem an einer vermehrten Ausscheidung von Eiweiß oder von roten Blutkörperchen im Urin. Bei einem Teil der Betroffenen können die Nieren so stark in Mitleidenschaft gezogen werden, dass eine Dialyse oder sogar eine Nierentransplantation notwendig ist. Weitere wichtige Faktoren, die den Verlauf der Nierenerkrankung negativ beeinflussen können, sind der Bluthochdruck und das Rauchen. Der Bluthochdruck muss bei allen Patienten regelmäßig kontrolliert

und gegebenenfalls behandelt werden. Behandlungsziel bei Betroffenen mit einer Nierenbeteiligung ist ein Blutdruck unter 130/75 mmHg. Zur Einstellung des optimalen Blutdruckes werden häufig sogenannte ACE-Hemmer oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker verwendet, die zusätzlich eine begünstigende Wirkung auf die Eiweißausscheidung zeigen. Punkte, wie Rauchverbot, Blutdruckeinstellung (Zielblutdruckwerte sollten möglichst unter 130/75 mmHg liegen) und eine täglich ausreichende Trinkmenge sollten beachtet werden.

Wie merke ich nun, dass die Niere betroffen ist?

In den Frühstadien überhaupt nicht!

Umso wichtiger ist es daher bei ihrem Arzt, durch regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion und Eiweiß-Ausscheidung in einem 24Std.-Sammelurin, die Frühstadien zu erfassen.

Späte Zeichen für eine Nierenbeteiligung können sein:

- „schäumender Urin“ (als Zeichen der Eiweißausscheidung)
- Beinschwellungen und Gewichtszunahme (als Folge der Wassereinlagerungen)
- vermehrtes nächtliches Wasserlassen (eingelagertes Wasser wird besonders gut im Liegen aus den geschwollenen Beinen „mobilisiert“)
- Muskelkrämpfe (veränderter Salzhaushalt)
- Kopfschmerzen (durch erhöhten Blutdruck)
- Übelkeit und Brechreiz (in fortgeschrittenen Stadien bei fehlender „Entgiftung“)

Bitten Sie Ihren Arzt bei Vorliegen dieser Symptome um weitere Abklärung.

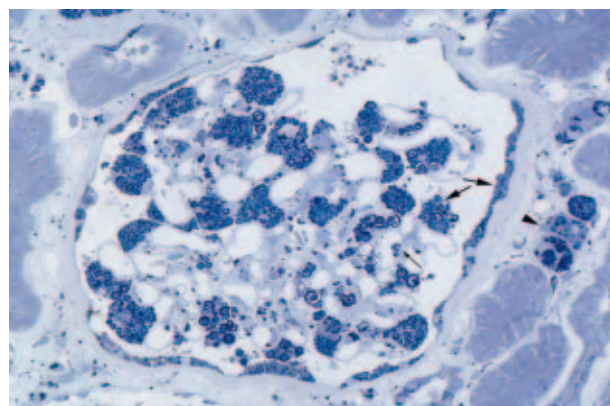


Abb. 8 GB₃-Ablagerungen in der Niere

Peripheres und Zentrales Nervensystem

Bei Betroffenen werden regelmäßig Veränderungen des peripheren Nervensystems und des zentralen Nervensystems (Gehirn und Rückenmark) festgestellt.

Peripheres Nervensystem

Schon früh im Kindes- und Jugendalter kann sich über eine sogenannte „kleine Nervenfaserveränderung“ eine Funktionseinschränkung der Temperaturempfindung in den Füßen und Händen entwickeln. Es kann über eine Funktionsstörung der vegetativen (unbewussten) Nervenfasern zu verminderter Schweiß- oder verminderter Speichel- und Tränensekretion kommen. Vegetative Nervenfasern sind auch an der Steuerung und Regulation der Darmtätigkeit, des Kreislaufes und der Sexualfunktion beteiligt. In diesen Bereichen kann es somit im Verlaufe der Erkrankung zu Störungen kommen. Auch die typischen Schmerzempfindungen im Rahmen des M. Fabry sind auf eine Funktionsbeeinträchtigung des peripheren Nervensystems zurückzuführen.

Zentrales Nervensystem

Erkrankungen des zentralen Nervensystems sind bei M. Fabry häufig, treten im späteren Verlauf der Erkrankung (Erwachsenenalter) auf und gehen auf die krankhaften Veränderungen der kleinen Gefäße des Gehirns zurück. Neben Kopfschmerzen sind die häufigsten neurologischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems der Schlaganfall und die flüchtige Durchblutungsstörung des Gehirns, bei der sich die Ausfallserscheinungen (wie Gefühlsstörung, Lähmung oder Sprachstörung) innerhalb eines Tages wieder vollständig zurückbilden können. Um das Risiko zu verringern, kann der Arzt blutverdünnende Medikamente verschreiben. Aufgrund chronischer Durchblutungsstörungen kann es zu langsam fortschreitenden Beschwerden der Konzentration und des Gedächtnisses bis hin zur Demenz kommen. Auch werden langsam fortschreitende Sprechstörungen, Schwindel oder Gang- bzw. Koordinationsstörungen beobachtet. Es ist zu betonen, dass neben den Speicherfett-Ablagerungen im zentralen Nervensystem der Bluthochdruck, welcher sich häufig im Rahmen der Nierenbeteiligung bei M. Fabry einstellt, der (behandelbare!) Hauptrisikofaktor für krankhafte Veränderungen der Gehirngefäße darstellt. Unter anderem können Gerinnungsstörungen, Rauchen und Übergewicht diese Symptomatik zusätzlich verstärken.

Psychische Auswirkungen

Die Stoffwechselstörung, die mit der Fabry-Erkrankung einhergeht, kann sich auch auf psychische (d.h. seelische und geistige) Bereiche auswirken. Dies muss nicht bei jedem Patienten mit M. Fabry vorkommen, und es ist im Einzelfall auch nicht immer zu klären, ob psychische Veränderungen oder Beschwerden direkt oder indirekt mit der Fabry-Erkrankung zu tun haben oder unabhängig davon aufgetreten sind.

Insgesamt ist über psychische Probleme und Störungen bei Betroffenen mit M. Fabry bis jetzt nur sehr wenig bekannt.

Wie man heute weiß, betreffen die Ablagerungen von fettartigen Stoffen, die durch den Enzymmangel bei M. Fabry entstehen, auch die Arterien des Gehirns. Dadurch kann es im Verlauf der Erkrankung zu Störungen der Durchblutung und der Funktionen des Gehirns kommen. Beeinträchtigungen der Konzentration, der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses können dadurch ebenso entstehen wie Schwindel, Kopfschmerzen und andere neurologische Symptome. Man kann davon ausgehen, dass eine Enzymsubstitutionsbehandlung auch die Ablagerungen in Gehirngefäßen zumindest teilweise verhindert und damit den beschriebenen Beschwerden und Störungen vorbeugen kann.

Wie andere chronische Erkrankungen bleibt die Fabry-Erkrankung und die damit verbundenen Beschwerden häufig nicht ohne Auswirkungen auf die Lebensqualität, d.h. das tägliche Leben, die zwischenmenschlichen Beziehungen und die schulische und berufliche Entwicklung. Der Umgang mit den Beschwerden und die Auseinandersetzung mit der Erkrankung, die sogenannte Krankheitsbewältigung (engl.: Coping), ist von vielen Faktoren abhängig, u.a. von Persön-



lichkeitsmerkmalen des Einzelnen und dem Ausmaß an sozialer Unterstützung (z.B. durch Freunde, Partner, Familie). Im Verlauf der Krankheitsbewältigung kommt es bei Betroffenen mit M. Fabry nicht selten zu depressiven Verstimmungen und Hoffnungslosigkeit, Antriebsstörungen oder einer erhöhten Reizbarkeit. Diese psychischen Beschwerden und Beeinträchtigungen entstehen häufig im Zusammenhang mit den ausgeprägten Schmerzen bei M. Fabry; der Schmerzbehandlung gilt daher bei M. Fabry ein besonderes Augenmerk. Die Erkennung von Problemen und Beschwerden im psychischen Bereich zusammen mit den Betroffenen ist von besonderer Bedeutung, da sowohl psychotherapeutische Möglichkeiten (Gespräche, Übungen, Gruppenaktivitäten) als auch medikamentöse Hilfen (z.B. gut verträgliche Antidepressiva) heute zur Verfügung stehen, um psychische Beschwerden zu lindern und die Auseinandersetzung mit der Erkrankung positiv zu unterstützen. Zusammenfassend sind bei Betroffenen mit M. Fabry psychische Beschwerden und Beeinträchtigungen nicht selten. Bisher ist darüber noch wenig bekannt. Es ist jedoch wichtig zu wissen, dass auch bei diesen Beschwerden verschiedene Therapiemöglichkeiten bestehen, die zusammen mit einem Spezialisten (Psychologe, Psychiater, Psychotherapeut) in den Gesamtbehandlungsplan der Fabry-Erkrankung integriert werden können.

Lebensqualität

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Lebensqualität damit, wie der Einzelne seinen Standort im Leben wahrnimmt. Dies sei vor dem Hintergrund der Kultur und des Wertesystems, in dem die Person lebe, zu sehen. Ferner sei Lebensqualität abhängig von den Zielen, Erwartungen, Bedingtheiten und Bedürfnissen des einzelnen Menschen. Diese komplexe Definition macht deutlich, wie viele Faktoren die Qualität unseres Lebens beeinflussen können. Gesundheit spielt jedoch in dieser Definition keine ausdrückliche Rolle. Darum wurde zusätzlich der Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ entwickelt.

Es gibt einige Hilfsmittel – meist Fragebögen – mit denen die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen werden kann. Dadurch kann einerseits der Einfluss einer Erkrankung auf die Lebensqualität erfasst werden. Andererseits ermöglichen diese Fragebögen auch, Veränderungen der Lebensqualität durch eine Behandlung zu messen. Einer dieser Fragebögen erfasst u.a. die Aspekte Mobilität/Gehfähigkeit, Fähigkeit zur Selbstversorgung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression. Anhand von fünf Fragen wird ein Punktwert ermittelt, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität widerspiegelt.

Bei der Untersuchung der Lebensqualität von Patienten mit M. Fabry zeigte sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität dieser Gruppe ohne Behandlung deutlich unter der einer gesunden Vergleichsgruppe lag. Auch Patienten mit anderen schweren chronischen Erkrankungen (z.B. nach Nie-

ren- oder Lebertransplantation) berichteten über eine schlechtere Lebensqualität.

Einer der stärksten Einflussfaktoren auf die Lebensqualität von Patienten mit Morbus Fabry sind Schmerzen. Mit Hilfe eines speziellen Schmerz-Fragebogens konnte dieser Zusammenhang dargestellt werden. Patienten, die über mehr Schmerzen berichten, haben häufig auch eine niedrigere Lebensqualität.

Frauen mit Morbus Fabry

In der Vergangenheit wurden Frauen mit Morbus Fabry immer nur als Trägerinnen der Erkrankung bezeichnet, mit einer ausgeprägten klinischen Symptomatik unter 1%. Heute weiß man, dass die Frauen durchaus Symptome in unterschiedlichster Ausprägung entwickeln können. Vielmehr ist es richtig zu sagen, dass sowohl Männer als auch Frauen von Morbus Fabry betroffen sein können, wobei die Erkrankung bei Frauen deutlich weniger ausgeprägt sein kann. Chronische Schmerzen bei Frauen treten seltener auf als bei Männern, obwohl viele der Betroffenen unter den Schmerzkrisen leiden. Ebenfalls stellen Magen-Darm Symptome, wie Durchfall und Bauchschmerzen, ein größeres Problem dar, wie bisher angenommen. Fehldiagnosen wie entzündliche Darmerkrankungen, wie Colitis Ulcerosa oder Morbus Crohn sind keine Seltenheit. Generell wurden in verschiedenen Beobachtungen festgestellt, dass Frauen ca. 10 Jahre später als Männer stark beeinträchtigende Symptome der Erbkrankheit erleiden, wie z.B. Niereninsuffizienz, Herzwandverdickungen und zerebrale Ereignisse. Anzeichen und unterschiedliche Ausprägungen der Symptome können zu jedem Zeitpunkt im Leben der Betroffenen auftreten, deshalb sollte die klinische Untersuchung bei einem Arzt das gleiche Spektrum beinhalten wie bei männlich Betroffenen. Ist bei einer Frau in vielen Körperzellen das defekte X-Chromosom inaktiv, wird eine ausreichende Menge des Schlüsselenzyms produziert, um nahezu frei von Symptomen zu bleiben. Es besteht allerdings genauso die Möglichkeit, dass viele der defekten X-Chromosome aktiv sind und somit die Menge der alpha-Galaktosidase A in manchen Zellen zu niedrig ist. In diesen Fällen kann es bei einer Frau zu ausgeprägten Symptomen kommen. Wichtig ist zu wissen, dass die klinische Ausprägung bei Frauen völlig unterschiedlich und variabel sein kann. Warum das im einzelnen so ist, hängt nicht nur von der sogenannten X-Inaktivierung ab, wie oben erwähnt, sondern noch von vielen zusätzlichen Faktoren. Diese werden in verschiedenen klinischen Studien noch genauer untersucht.

„Es war eine schlimme Zeit für mich, da ich vorher viel im Krankenhaus lag. Erst im Jahre 1980 wurde bei mir festgestellt, dass ich Morbus Fabry habe. Im Jahre 2001 nahm ich an einer Studie für Enzyersatztherapien teil. Mir geht es seither viel besser und ich musste nicht mehr stationär ins Krankenhaus.“

59-jährige Frau mit Morbus Fabry

Kinder und Jugendliche

Im frühen Kindesalter können die ersten klinischen Symptome des Morbus Fabry bereits auftreten. An diese seltene Erkrankung wird bei Kindern häufig nicht gedacht. Der Morbus Fabry ist eine seltene Erkrankung und vom klinischen Erscheinungsbild sehr variabel, so dass bei vielen Betroffenen die Diagnose Morbus Fabry erst im Erwachsenenalter gestellt wird. Manche Kinder berichten zunächst meist nur über Kribbeln in den Händen oder Füßen, welches kurzzeitig und meist einschließend auftritt. Im Rahmen fieberhafter Infekte können die Schmerzen so stark sein, dass sie noch nicht einmal die Bettdecke auf ihren Gliedmaßen ertragen können. Die Schmerzen können sich mit zunehmendem Alter verstärken bis hin zu den täglichen Schmerzen. Während der Entwicklungsphase des Kindes können Schmerzen, die oft mit „Wachstumsschmerz“ verwechselt werden, zu Schwierigkeiten bei körperlicher Betätigung (z.B. Sport), zu Problemen mit der Familie, in der Schule oder mit Freunden führen. Dies kann sowohl bei den Kindern als auch bei Ihren Eltern zu einer Verunsicherung und Verzweiflung führen. Durchfall im Wechsel mit Verstopfung, Milchunverträglichkeit, oder gar Übelkeit und Erbrechen sind ebenfalls häufig berichtete Symptome. Die ersten Hautveränderungen in Form von vereinzelten dunkelroten Pünktchen zwischen Bauchnabel, Flanke, Hoden bis hin zu den Knien, sowie vermindertes Schwitzen sind zu beobachten. Hornhautveränderungen (Cornea verticillata) können durchaus beim Augenarzt gesehen werden. Spätkomplikationen wie Niereninsuffizienz oder vergrößertes Herz sind selten. Jedoch können eine leichte Eiweißausscheidung im Urin oder beginnende Herzwandverdickungen sowie Reizleitungsstörungen erste Anzeichen sein. Bei Kindern und Jugendlichen mit Morbus Fabry sind Hörstörungen seltener als im höheren Lebensalter. Auffällig ist in dieser Altersgruppe allerdings, dass Kinder und Jugendliche mit Morbus Fabry häufiger unter Ohrgeräuschen (Tinnitus) zu leiden scheinen. Wird die Diagnose Morbus Fabry bei Kindern gestellt, stehen Eltern vor vielen Fragen. Soll eine Therapie bei dem Kind erfolgen oder sollen die Lehrer von der Erkrankung des Kindes wissen? Es ist sehr wichtig, dass den betroffenen Kindern fachkundig geholfen wird, und dass die Kinder und Eltern gut über die Erkrankung und die

Möglichkeiten der Krankheitsüberwachung oder ggf. Therapie informiert werden. Dies kann auch für Kinder eine psychologische Betreuung oder auch der Kontakt zu anderen betroffenen Kindern sein, um zu lernen, mit der Erkrankung umzugehen. Da die Ausprägung der klinischen Symptome mit jedem Lebensjahr zunimmt und häufig zusätzliche Symptome hinzukommen, wird Jugendlichen zunehmend die Einschränkung der Lebensqualität und dass sie an einer chronischen Erkrankung leiden, bewusster. Es ist für viele ältere Jugendliche auch schwierig, mit Freunden/Freundinnen über ihre Symptome, Probleme, die mit der Erkrankung verbunden sind, zu sprechen. Jugendliche sollten mit der Unterstützung ihrer Eltern und Familie von Fachleuten oder auch Psychologen individuell betreut werden, damit der Umgang mit der Erkrankung leichter wird. Älteren Jugendlichen sollten auch die Gesetzmäßigkeiten der Vererbung ausführlich erläutert werden.

„Was die Fabry Krankheit ist, weiß ich nicht. Ich bekomme dagegen Infusionen, damit ich nicht so viel Bauchweh mehr bekomme und ich nicht soviel Schmerzen kriege. Das hat geholfen. Ob mich die Infusionen von der Schule abhalten? Nein, die Schule stört mich, die Infusionen nicht. Die Enzymersatztherapie finde ich gut, weil alle, die mich betreuen, nett zu mir sind.“

7-jähriger Junge, der an einer klinischen Studie für Kinder teilgenommen hat



Abb. 9 Junge mit Morbus Fabry und seine ältere Schwester

Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e.V. (MFSH e.V.)

– unser Selbstverständnis:

Rahmenbedingungen:

Bei „Morbus Fabry“ handelt es sich um eine seltene Stoffwechselerkrankung (lysosomale Speicherkrankheit). Experten gehen von einem Bevölkerungsanteil zwischen 1:40.000 bis 1:100.000 aus. Obwohl bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts die Herren Johannes Fabry und William Anderson das Krankheitsbild beschrieben haben, dauerte es bis zum Anfang des 21. Jahrhunderts, den Fabry-Patienten durch eine Enzyersatztherapie helfen zu können. Bis dahin wurden aufgrund der unterschiedlichsten Symptome wie Schmerzen, vermindertes Schwitzen, Hautveränderungen, Augentrübungen und Herz- und Nierenstörungen zuhauf Fehldiagnosen gestellt.

Ein Fabry-Patient wurde ohne bzw. mit falscher Diagnose mit seinen Problemen alleine gelassen und in die Isolation getrieben. Im Extremfall wird er von seinem gesamten Umfeld nicht verstanden bzw. ernst genommen. Innerhalb der Familie, bei Freunden, bei konsultierten bzw. behandelnden Ärzten und am Arbeitsplatz fehlt das Verständnis für seine Leiden und seine verminderte Leistungsfähigkeit. Verstärkt wird diese Problemstellung durch den progressiven Krankheitsverlauf!

Frühzeitige Diagnose:

Die frühzeitige Diagnose ist von besonderer Bedeutung für den Krankheitsverlauf, da bei fehlender Enzyersatztherapie die negative Beeinflussung des Stoffwechsels progressiv und im Extremfall tödlich verlaufen kann.

Der Schlüssel zu diesem Erfolg liegt zunächst in der Öffentlichkeitsarbeit bei der Ärzteschaft. Man kann nur finden, was man sucht! Da das Krankheitsbild aufgrund der Seltenheit und unterschiedlichen Ausprägung der Symptome oft unbekannt ist, werden die variierenden Erscheinungsformen gar nicht bzw. falsch gedeutet. Im Fokus der Sensibilisierung durch Öffentlichkeitsarbeit der MFSH e.V. stehen die Fachärzte wie Nephrologen (Nierenspezialisten), Neurologen, Kinderärzte, Kardiologen, Augen- und Hautärzte. Sie werden von Patienten bei Auftreten der o.g. Symptome zuerst zu Rate gezogen. Es ist deshalb entscheidend, dass diese Spezialisten den Bezug zu der Erkrankung „Morbus Fabry“ erkennen und den Patienten in Behandlungszentren überweisen. Diese Ärzte bzw. deren Verbände erhalten Informationen durch Zusendung von Informationsmaterial.

Behandlungsaufnahme:

Nachdem die Erkrankung diagnostiziert wurde, steht die Behandlungsaufnahme an. Interessierte haben die Möglichkeit, sich bei der MFSH e.V. zusätzlich zu den Gesprächen in den Behandlungszentren neutral und aus Patientensicht über die Krankheit und die Beiden am Markt zugelassenen Medikamente aufklären zu lassen.

Das Leben mit „Morbus Fabry“:

Nachdem der Schritt zur Diagnose und Behandlungsaufnahme erfolgt ist, sollte dem Patienten und seinen Angehörigen nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern auch bei Problemen im sozialen Umfeld unter die Arme gegriffen werden. Ziel ist die Befreiung aus der Isolation. Der seit vielen Jahren gehegte Wunsch für Verständnis, den Austausch mit Leidensgenossen und die Beschaffung weiterer Informationen kann mit großen Schritten vorangetrieben werden. Seit Gründung der Selbsthilfegruppe im März 2002 haben sich eine Vielzahl von Patienten und deren Angehörige zusammengefunden, die sich bei den unterschiedlichsten Anlässen und auch im privaten Kontakt austauschen und informieren können. Nur beispielhaft sind hier die Jahreshauptversammlungen, die unterjährigen Patiententreffen und unser Internetauftritt „www.fabry-selbsthilfegruppe.de“ genannt.

Um dem Wunsch nach bestmöglicher Information gerecht werden zu können, ist die MFSH e.V. immer auf dem neuesten Stand. Durch regelmäßigen Kontakt zu Ärzten und Wissenschaftlern, Teilnahme an Kongressen und Zusammenarbeit mit Morbus Fabry Selbsthilfegruppen in der ganzen Welt können wir aktuellste Informationen und Erkenntnisse sammeln und weitergeben.

Wir belassen es auch nicht bei der allgemeinen Informationsweitergabe, sondern schalten uns auf Wunsch auch bei Klärung konkreter Problemstellungen ein.

Leistungen der MFSH e.V.

- Öffentlichkeitsarbeit
- Telefonische Beratung
- Kontaktherstellung mit bereits therapierten Patienten
- Unterstützung bei Gesprächen mit Krankenkassen, Arbeitgebern, Sozialeinrichtungen, Behörden (z.B. Feststellung Schwerbehindertengrad), etc.
- Organisieren von nationalen- und internationalen Patiententreffen
- Nationale Newsletter

Bericht einer Ehefrau und Mutter

Mein Leben mit Morbus Fabry

Als ich meinen Mann kennen lernte, hatte er sehr starke Schmerzen. Dies war schon seit seinem vierten Lebensjahr so. Viele Ärzte versprachen ihm zu helfen, aber nichts half. Rheuma, Arthritis, Arthrose, er konnte sich was aussuchen. Ich war voller Elan, und wollte weitere Ärzte aufsuchen. Ich wollte nicht aufgeben, aber mein Mann glaubte nicht mehr daran, dass irgendein Arzt helfen kann. Trotz der Schmerzen ging er jeden Tag arbeiten. Abends legte er sich erst einmal aufs Sofa und brauchte seine Erholung. Essen war zu anstrengend für ihn. Am Wochenende musste er sich ausruhen, es war eine anstrengende Woche. Manchen Samstag hat er 13 oder 14 Stunden am Stück geschlafen. Sein Ziel war es ein Jahr ohne Krankmeldung in der Firma auszukommen. Wenn es gar nicht mehr ging hat er Urlaub genommen. Im Urlaub konnte mein Mann nichts mit uns unternehmen. In den Süden konnten wir sowieso nicht, da die Hitze für ihn nicht zu ertragen war. Zweimal im Jahr, einmal im Herbst einmal im Frühjahr, bekam mein Mann einen Schmerzschub. Er lag im Bett und hat nur noch geschrien vor Schmerzen, er konnte kaum laufen. Unser Hausarzt war hilflos, er wusste nicht was er machen sollte, ich auch nicht.

Wir bekamen zwei Töchter. Gott sei Dank waren sie gesund. Wie erklärt man seinen Kindern, dass der Papa seine Ruhe braucht? Dass der Papa nicht in den Süden fliegen kann, wo doch alle in der Klasse hinfliegen.

Auf einem Familientreffen 1995 erfuhr mein Mann über die Fabry-Erkrankung eines Onkels. Daraufhin ging er zur Untersuchung zum Hausarzt. Morbus Fabry sagte ihm nichts, er musste erst in seinen Büchern nachlesen. Danach die Überweisungen zu drei verschiedenen Ärzten. Einer sagte ja er hat Fabry, einer sagte vielleicht und einer sagte nein. Nun waren wir genauso schlau wie vorher. Als ich vier Wochen später mit meinen beiden Töchtern zum Augenarzt ging (er diagnostizierte bei meinem Mann Fabry) sagte er, dass beide Mädchen auch Morbus Fabry hätten. Jetzt kam der Stein ins Rollen. Wir mussten ins Humangenetische Institut nach Tübingen. Wir bekamen die Diagnose Morbus Fabry bestätigt. Unsere Kinder hätten auch Fabry, sind aber nur Überträgerinnen. Sie erkranken nicht, wurde uns gesagt. Es handelt sich um eine seltene Stoffwechselkrankheit bei der ein Enzym nicht gebildet wird. Ein Ersatzenzym gab es noch nicht. Da sich im Körper Ablagerungen bilden war mein Mann der Meinung, wenn er weniger isst gibt es auch weniger Ablagerungen. Da mein Mann sowieso schon Untergewicht hat, habe ich aus Angst bei einem Fabryspezialisten in Tübingen angerufen. Wir haben über dreißig Minuten miteinander gesprochen, am Ende des Gespräches sagte dieser: "Es wird ungefähr noch 10 Jahre dauern bis das Ersatzenzym auf den Markt kommt, plus/minus 3 Jahre, aber ihr Mann wird es

nicht mehr erleben." Danach war ich wie betäubt. Meine Mädels sind 8 und 9 Jahre. Das kann ich doch meinem Mann nicht erzählen, auch nicht unseren Verwandten, Freunden und Bekannten. Ich habe es verdrängt und tief in mir verschlossen, bloß nicht daran denken.

Durch das Internet haben wir erfahren, dass in Mainz Patienten für eine Fabry-Studie gesucht wurden. Wir sind im März 1999 zu Untersuchungen hingefahren. Das was ich dort über Morbus Fabry erfahren habe, hat mich umgehauen. Wieder zuhause hatte ich Schüttelfrost und habe mich gleich ins Bett gelegt. Meine Nerven haben das nicht mehr ausgehalten. Mein Mann hat es erst am nächsten Tag umgehauen, er bekam einen Schmerzschub. Zwei Wochen war er krank geschrieben, doch es dauerte lange bis er sich einigermaßen erholt hatte. Ich konnte ja nicht im Bett liegen wenn mein Mann krank ist, wer kümmert sich um die Kinder? Also bin ich aufgestanden, habe den Haushalt gemacht. Nur nicht dran denken, Arbeit ist die beste Therapie. So ging es weiter, bei jedem weiteren Treffen mit den Fachärzten erfuhren wir mehr. Es war gut so, hätte ich alles auf einmal erfahren von dem was ich heute weiß, ich hätte es nicht ertragen können. Meine Mädels sind nicht nur Überträgerinnen, wie es 1995 hieß, sie sind selbst erkrankt und haben beide schon eine Nierenbiopsie hinter sich.

Im November 2000 begann eine Doppelblindstudie an der mein Mann teilnahm. Wir wussten damals nicht ob er das Medikament oder Placebo bekam. Die Studie ging über sechs Monate und auch in dieser Zeit hatte ich sehr große Ängste. Nachts habe ich entweder gar nicht geschlafen oder wie eine Tote. Zweimal bin ich aus dem Tiefschlaf erwacht, weil ich keine Atemgeräusche von meinem Mann gehört habe. Ich traute mich nicht rüber zu fassen, er hätte ja kalt sein können. Doch dann atmete er wieder. Endlich nach 6 Monaten die „erste“ Infusion. Der Kardiologe sagte es wäre 5 vor 12. Geschafft. Doch es dauerte lange bis ich die Anspannung verloren habe. Das Herz wurde dünner, aber der Puls blieb niedrig (ca. 45 Schläge die Minute). Die Schmerzen sind noch immer Tag für Tag da, doch mein Mann kann mehr unternehmen als früher. Langsam wurde ich ruhiger. Das Leben machte wieder Spaß, wir sind das erstmal in Urlaub gefahren. Es waren nur drei Tage, aber die waren super.

Drei Monate später bekam er einen Schlaganfall. Der Puls ging jetzt auf 30 Schläge die Minute runter, darum bekam er einen Herzschrittmacher. Er hat großes Glück gehabt, es war kein großer Schlaganfall. Er hat sich gut erholt, arbeitet wieder, er ist aber noch nicht wieder ganz fit. Das ist jetzt 7 Monate her. Ich fühle mich müde.

Wir geben nicht auf. Man weiß schon viel über Morbus Fabry und doch noch so wenig.

Krankenbiografie eines männlichen Patienten bis hin zur richtigen Diagnose

Als Kind, im Alter von 6 Jahren, hatte ich ständig entsetzliche Schmerzen in Händen und Füßen. Es brannte wie Feuer, so dass ich manchmal keine Stümpfe ertragen konnte. Der herbeigerufene Kinderarzt hat mich untersucht und stellte die Diagnose „Grippe“. Er verordnete mir ein Antibiotikum und war sich sicher, dass es mir nach ein paar Tagen wieder besser geht. Diese Schmerzen kamen aber in unregelmäßigen Abständen wieder. Irgendwann hat mir niemand mehr meine Beschwerden abgenommen. Das war für mich als Kind eine sehr schlimme Erfahrung, die ich gemacht habe.

Mit 19 Jahren wurde ich als Wehrpflichtiger eingezogen. Ich war in Budel, das ist ein kleiner Ort in Holland, stationiert. In meiner Grundausbildung haben mich Schmerzen ständig begleitet.

Mit 20 Kilogramm Sturmgepäck auf dem Rücken, einem Stahlhelm auf dem Kopf und einem Gewehr über der Schulter, so wurden wir Rekruten durch die verschneiten Wälder von Holland gehetzt. Es war Januar und bitter kalt. Wegen meiner Schmerzen in den Gelenken, vor allem aber das Brennen in Händen und Füßen, suchte ich einen Bundeswehrarzt auf. Nach eingehenden Untersuchungen konnte auch er nichts feststellen und so war mir die Diagnose Simulant sicher. Dieser Arzt unterstellte mir, dass ich mich nur vom Wehrdienst drücken wollte.

Mit 25 Jahren glaubte ich einen Arzt gefunden zu haben, der genau wusste, was ich habe. Er sagte zu mir: „Sie haben eine Erkrankung aus dem Rheumatischen Formenkreis“. Er konnte mir zwar nicht sagen, um welche Rheumatische Erkrankung es sich handelt, aber immerhin waren nun meine Beschwerden erklärt.

Da dieser Arzt es gut mit mir meinte, verordnete er mir sofort eine 4wöchige Kur. Während dieser Kur bekam ich Fango-Packungen, heiße Bäder und reichlich Bewegungstherapie. Zusätzlich wurde mir ein Antirheumatikum und Kortison verordnet.

Mit 33 Jahren bekam ich zu meinen üblichen Beschwerden noch heftige Herzschmerzen. Eine EKG-Untersuchung ergab, dass ich Herzrhythmusstörungen habe, die nicht zu erklären waren.

Diagnose: psychosomatische Störungen.

Meine Herzbeschwerden wurden nicht weniger, aus diesem Grund suchte ich einen zweiten Kardiologen auf. Dieser schaute mal etwas genauer hin und stellte fest, dass mein Herz um 13 mm größer war als üblich.

Diagnose: Eine nicht erkannte Herzbeutelentzündung

Es wurde eine große Herz-Katheder-Untersuchung veran-

lasst, um auszuschließen, dass mein Herz einen kleinen Infarkt hatte, den ich nicht bemerkt habe. Damit mein Herz es leichter hat, wurde mir Marcumar und gegen meine Rhythmusstörungen Verapamil verordnet.

Meine Medikamententherapie sah nun wie folgt aus; Antirheumatikum, Kortison, Verapamilhydrochlorid, Marcumar und Paracetamol gegen die Schmerzen.

Mit 34 Jahren sah ich zum ersten Mal Doppelbilder. Eine augenärztliche Untersuchung ergab, dass ich eine Hornhauttrübung hatte.

Diagnose: Morbus Bechterew

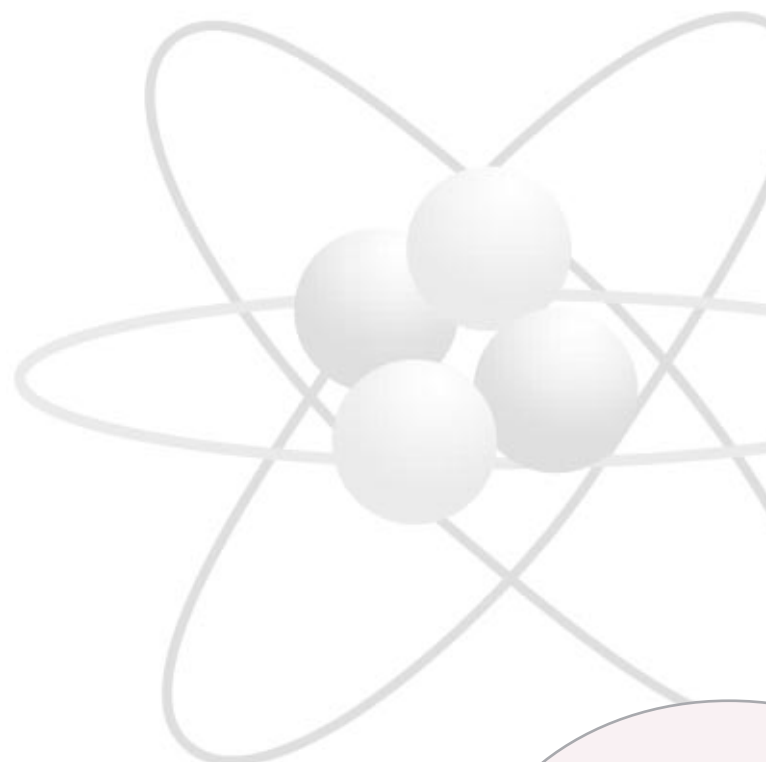
Ambulant wurde mir operativ ein Blutgefäß aus meinem linken Oberschenkel entnommen und im Labor untersucht. Ich weiß bis heute nicht, warum diese Untersuchung gemacht wurde.

Diagnose: Befund negativ.

Im September 2000 wurde festgestellt, dass sich meine Herzvergrößerung negativ auf 18 mm weiterentwickelt hat und mir wurde die Diagnose Morbus Fabry gestellt. Einerseits war die Diagnose bitter, aber ich weiß nun endlich, wo ich mit meiner Gesundheit dran bin.

Ich bekomme jetzt alle 14 Tage eine Enzyersatztherapie, die mir meine Lebensqualität wiedergeben hat.

Die letzte Untersuchung ergab, dass sich nach 13 Monaten Enzyersatztherapie, mein Herz um 8 mm zurückgebildet hat.



Schmerzen bei Morbus Fabry – ein persönlicher Bericht einer Patientin

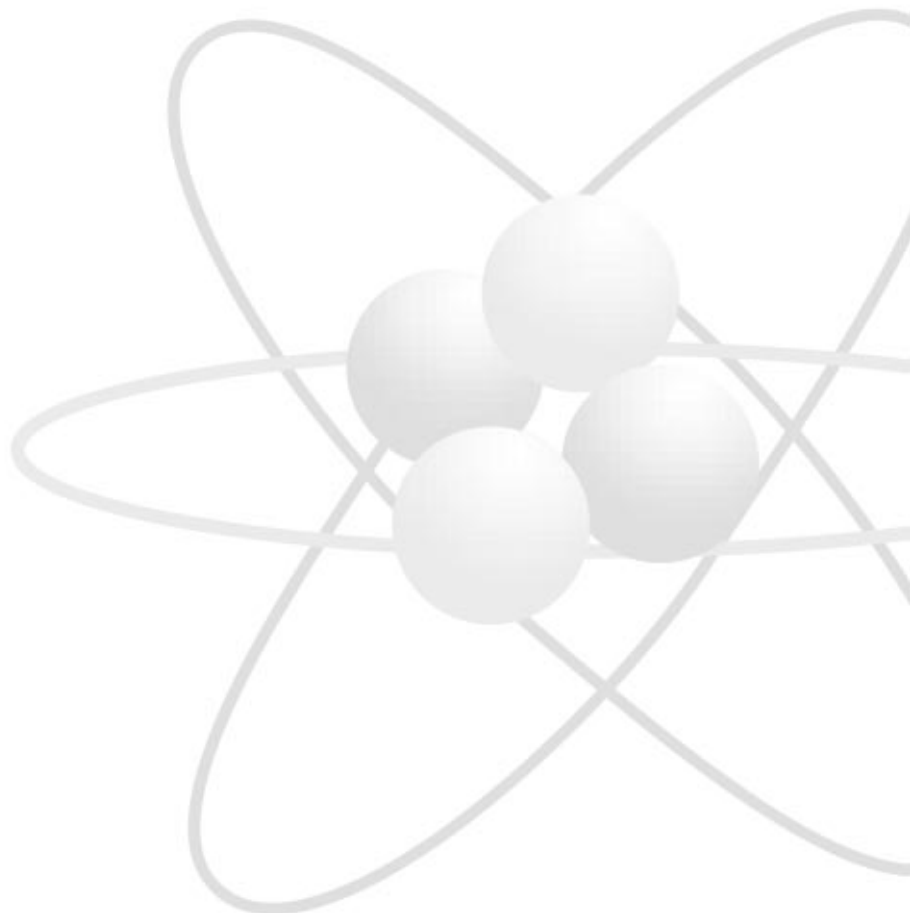
Ich bin 63 Jahre alt, Hausfrau und leide schon fast mein ganzes Leben lang an Fabry – bedingten Schmerzen. Als Kind konnte ich nicht wie andere Kinder spielen. Ich wollte Ballettunterricht nehmen, aber das war unmöglich. Ich konnte noch nicht einmal Fahrrad fahren und die Teilnahme am Sportunterricht in der Schule war wegen der Schmerzen ebenfalls ausgeschlossen. Diese Schmerzen waren immer da, häufig als stechende Schmerzen in den Händen und Füßen. Da ich weder an Spielen noch am Sportunterricht teilnehmen konnte, hatte ich als Kind nur sehr wenige Freunde. Als Teenager wurde die Isolation noch schlimmer.

Als ich dann im Alter von 21 Jahren heiratete und bei meinem Mann ständig über meine Schmerzen klagte, schlug immer größer werdender Unglaube entgegen. Teilweise musste ich pro Tag über 8 Schmerztabletten nehmen. Aber nicht nur die Schmerzkrisen waren für unsere Beziehung eine Belastung. Auch die zunehmenden Krankenhausaufenthalte, die in manchen Jahren insgesamt mehr als 6 Monate pro Jahr bedeuteten, belasteten unser Familienleben.

Im Alter von 22 Jahren gebar ich einen Sohn, der sich prächtig entwickelte. Obwohl auch er an den Fabry – typischen Symptomen litt, war er ein sehr guter Schüler und hat auch

sein Hochschulstudium mit Erfolg abgeschlossen. Mit zunehmendem Alter und der bei mir gestellten Diagnose „Morbus Fabry“, wurde auch hier der Verdacht gestellt, ob nicht auch mein Sohn an Morbus Fabry erkrankt ist. Leider hat sich auch bei ihm die Diagnose „Morbus Fabry“ bestätigt und leider ist die Erkrankung bei meinem Sohn auch sehr schnell vorangeschritten. Inzwischen ist mein Sohn nach mehreren Schlaganfällen nicht mehr gehfähig und pflegebedürftig. Diese Pflegebedürftigkeit und meine Symptome haben mir in dieser Phase sehr zu schaffen gemacht und ohne die Unterstützung meines Mannes wäre dies auch nicht zu bewältigen gewesen. Ich bin sehr glücklich und stolz darüber, einen Ehemann zu haben, der immer zu mir stand und steht und mich in allen meinen Taten unterstützt.

Mein Sohn und ich erhalten seit 2001 die ERT und bei uns ist auch schon eine deutliche Besserung eingetreten. Hätte ich diese ERT nicht erhalten, hätte ich auch die Pflege meines Sohnes in dieser Art und Weise nicht mehr durchführen können. Ich konnte aufgrund der ERT meine Schmerzmedikamente deutlich reduzieren und habe diese nur noch sporadisch eingesetzt. Für uns alle sehr erfreulich ist die Tatsache, dass ich seit dem Jahre 2001 auch kein einziges Mal mehr wegen meiner Symptome wieder ins Krankenhaus musste.



Wir haben die Technologie – Sie haben die Wahl!

Atul Mehta, Beratender Hämatologe, Royal Free Hospital (2002)

Während die Medizinwissenschaft noch nicht ganz auf dem Stand des „Sechs-Millionen-Dollar-Mann“ ist, werden aufregende Fortschritte erzielt, die eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung für Patienten versprechen, die an lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD) leiden. Wie immer haben diese Fortschritte ihren Preis – und in Europa und den USA haben die Arzneimittelbehörden das Konzept „Orphan drugs - Arzneimittel für seltene Krankheiten“ eingeführt. „Orphan drugs“ sind für die Behandlung von Krankheiten vorgesehen, an denen nur wenige Patienten leiden; pharmazeutische Unternehmen erhalten dadurch Anreize, welche es ihnen ermöglichen, viel Geld für Forschung und Entwicklung zu investieren, verknüpft mit einer realistischen Gewinnaussicht für ihre Aktionäre. Die jüngste Aufruhr auf den Finanzmärkten und deren Unberechenbarkeit, zeigt, in was für einem schwierigen Umfeld diese Unternehmen überleben.

Die Enzymersatztherapie (ERT) wurde erstmals vor zehn Jahren für die Behandlung von Morbus Gaucher, der häufigsten lysosomalen Speicherkrankheit (LSD), eingeführt. Es ist wohl keine Übertreibung zu sagen, dass diese Therapie einen ungeheuren Einfluss auf das Leben von Patienten mit M. Gaucher hatte. Sie hat nicht nur das Leben von Erwachsenen mit Morbus Gaucher verbessert und verlängert, sondern zu einem enormen Interesse an anderen LSDs und zur Investition von viel Geld für die Erforschung dieser Krankheiten geführt. Die Erkrankung Morbus Fabry ist die zweithäufigste lysosomale Erkrankung. Man schätzt, dass es vielleicht drei- bis fünfhundert Patienten mit Morbus Fabry in Großbritannien gibt, vielleicht fünf- bis zehntausend weltweit. Der Erfolg der ERT bei Morbus Gaucher hat andere pharmazeutische Unternehmen ermutigt, und Ende der 90er Jahre konnten zwei Enzympräparate klinisch getestet werden. Im August 2002 erteilte die europäische Arzneimittelbehörde für beide Präparate die Zulassung zur Enzymersatztherapie bei Morbus Fabry. Dabei handelt es sich um Replagal (hergestellt durch TKT Inc. mit Sitz in Boston, USA, die in Europa durch eine Tochtergesellschaft, TKT 5S mit Sitz in Stockholm, Schweden, vertreten sind) und Fabrazyme (hergestellt durch Genzyme Corp., ebenfalls in Boston, USA, ansässig und Hersteller von Gerezyme, dem bewährten Präparat zur Behandlung des Morbus Gaucher). Die Wirksamkeit der ERT für bei M. Gaucher wurde nie streng anhand klinischen Studien nachgewiesen. Wenn Sie mit einer Gaucher-Patientin sprechen würden (das machen wir regelmäßig – mehr als 60 Patienten werden in unserem Zentrum betreut, fast alle von ihnen werden mit der Enzymersatztherapie behandelt), dann würde sie Ihnen sagen, dass diese Versuche völlig unnötig seien. Die Behandlung wirkt – Punkt aus! Das Mantra moder-

ner Gesundheitsfürsorge ist jedoch die „bewiesene Medizin“, und die goldene Regel dafür ist die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie. Beide Unternehmen erkannten, dass sie nicht in der Lage sein würden, eine Zulassung ihrer Produkte ohne strenge klinische Studien zu erreichen – in den USA berät die Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde immer noch darüber und muss noch eine Zulassung für diese Produkte erteilen.

Für Patienten mit Morbus Fabry in Großbritannien ergab sich die Möglichkeit an diesen klinischen Studien teilzunehmen. Im Royal Free Hospital, London, konnte Dr. Kay McDermott 15 weibliche Fabry-Patienten für eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Replagal gewinnen, und unser Zentrum konnte weitere Patienten in Open-Label- und Compassionate-Use-Studien einschließen, so dass wir mittlerweile schon über 40 Patienten unter Therapie haben. Dr. Steven Waldek und Dr. Philip Lee am University Collage London haben Patienten in ähnliche konzipierte Studien mit Fabrazyme eingeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studien wurden in anerkannten amerikanischen Medizin-Fachzeitschriften veröffentlicht und durch Sachverständige, Gesundheitsfürsorger und Finanzexperten weltweit geprüft. Demnach sind beide Enzympräparate wirksam und sicher in der Anwendung. Die Studienkriterien und die zugrunde gelegten Messparameter waren für beide Präparate verschieden, aber es ist offensichtlich, dass die Behandlung mit den Präparaten die Menge der sich ansammelnden Speichersubstanz in Blut- und Gewebe senkt.

Wie kann es sein, dass zwei „Orphan drugs“ für ein so seltenes Leiden zugelassen wurden?

Ich kann nur versuchen, die Antwort zu finden – ich vermute, dass keines der beiden Pharmaunternehmen zu Beginn genau wusste, auf welche Speicherkrankheit sich das andere konzentrierte. Aus der Sicht der Arzneimittelbehörden ist es, da die beiden Präparate noch nicht in einer direkten Gegenüberstellung verglichen wurden, unmöglich zu sagen, welches das Bessere ist. Daher bestand ein vernünftiger Kompromiss darin, beide Präparate zuzulassen und es den Patienten so zu ermöglichen, von einer frühzeitigen Behandlung zu profitieren. Die Einführung von Wettbewerb in diesen speziellen Sektor kann meiner Meinung nach nur von Vorteil für die Patienten, Familien und beteiligten Ärzte sein. Der Wettbewerb hat zu einem enormen Anstieg der Forschungsmittel geführt, und auch andere Unternehmen haben jetzt in diesem Bereich Einzug gehalten, so dass bereits neue Behandlungen für andere lysosomale Erkrankungen in der Entwicklung sind. Letztendlich kann der Wettbewerb sogar eine Senkung der Preise mit sich bringen.

Aus der medizinischen Forschung waren wir von der Aussicht Replagal einzusetzen sehr fasziniert, da es sich von Fabryzyme deutlich unterscheidet. Beide Enzyme-Produkte, Fabryzyme und Cerezyme, werden in Säugetierzellen (Eistockzellen des Chinesischen Hamsters) hergestellt, deren Gene so manipuliert wurden, dass sie große Mengen des menschlichen Enzyms bilden. Dieses Eiweiß unterläuft dann einer Veränderung in den Säugetierzellen. Einige zusätzliche Veränderungen werden vorgenommen, um die entgültige Form des Enzyms zu erreichen, die nötig ist, damit es von den betroffenen Zellen erkannt und aufgenommen werden kann. Das TKT-Präparat Replagal hingegen wird durch ein neues und anderes Verfahren hergestellt, das sich menschlicher Zellen bedient. Das Argument ist, dass sich menschliche Zellen das menschliche Eiweiß in genau derselben Art und Weise produzieren, wie eigene Körperzellen dies tun. Dies dürfte eine noch exaktere Ausrichtung der Therapie auf die betroffene Gewebe ermöglichen. Während es sich bei Erwachsenen Patienten mit Morbus Gaucher weitgehend nur um einen betroffenen Zelltyp handelt (die Monozyten/Makrophagen) sind bei Morbus Fabry eine große Zahl von Zelltypen in verschiedenen Gewebe betroffen – hauptsächlich Niere, Herz, Haut, Blutgefäße und Nervensystem. Dies ist der Grund, warum Replagal in einer viel geringeren Dosis und in einer viel kürzeren Infusionszeit als Fabryzyme verabreicht wird. Wir müssen aber noch schlüssig zeigen, ob diese beiden verschiedenen Arzneimittel auch verschiedene Wirkungen haben.

Was bedeutet dies für Patienten und Ärzte?

Sie haben geduldig lange Zeit gewartet, aber das alles sind zweifelsohne gute Neuigkeiten. Beide Behandlungen wurden streng getestet und sind jetzt zugelassen. Wie mit jeder neuen Behandlung sind weitere Tests erforderlich, um die Sicherheit und Wirksamkeit nachzuweisen. Wir würden sämtlichen Morbus Fabry Patienten und ihren Familien dringend empfehlen, sich in einem der Behandlungszentren untersuchen zu lassen. Durch eine frühzeitige Behandlung ist es gegebenenfalls möglich, einige der langfristigen Folgen der Erkrankung (Nierenversagen, Herzversagen, Schlaganfall, vorzeitiger Tod) zu vermeiden. Dies gilt sowohl für Frauen als auch Männer in Familien, in denen es nachweislich Mitglieder mit Morbus Fabry gibt.

Was bedeutet dies für die medizinischen Zentren?

Die Ärzte und ihre Teams in jedem der Zentren haben Erfahrung in der Beurteilung und Behandlung dieses seltenen Leidens. Es ist nicht möglich, dass jedes Bezirkskrankenhaus im Land über einen eigenen Fabry-Experten verfügt, und die Patienten müssen einiges an Fahrtaufwand in Kauf nehmen. Die Arzneimittel können jedoch an die Adresse des Patienten geliefert, und entweder bei ihm zu Hause oder im örtlichen Krankenhaus verabreicht werden. Jedes der Zentren muss gemeinsame Fürsorgevereinbarungen mit örtlichen Trägern

treffen. Darüberhinaus müssen Zentren dafür sorgen, dass wenn die entsprechenden Einverständniserklärungen vorliegen, Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie gesammelt werden. In Großbritannien arbeiten die Zentren mit dem Gesundheitsministerium zusammen, um eine Verfügbarkeit der Therapie im gesamten Land zu erreichen und das „post code prescribing“ (Anm. d. Übs. – regional begrenzte Verfügbarkeit) zu vermeiden. Wir arbeiten auch gerade an einem nationalen Forum mit nationalen schriftlichen Richtlinien zur Beurteilung und Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry, so dass sämtliche Patienten im gesamten Land den gleichen Fürsorgestandard genießen können, ungeachtet dessen, wo sie sich der Behandlung unterziehen.

Letztendlich aber haben Sie die Wahl. Es sind zwei Produkte verfügbar, und sie sind verschieden. Die Zentren sollten in der Lage sein, diese Unterschiede den Patienten und deren Familien zu erklären. Jedes der Zentren sollte in der Lage sein, beide dieser beiden Produkte zu verschreiben (in anderen Worten, beide Produkte sollten auf den Arzneimittellisten jedes Zentrums verfügbar sein). Jedes der Zentren hängt gegenwärtig von der Unterstützung eines der beiden oder von beiden Pharmaunternehmen ab. Wir werden es begrüßen, wenn wir statt dessen Unterstützung vom Gesundheitsministerium erhalten.

Die Verheißungen der Zukunft. Neue Enzymtherapien werden für andere Leiden entwickelt werden. Der Wettbewerb bedeutet, dass die Unternehmen diese Therapien bis zum Einsatz weiterentwickeln wollen. Andere Unternehmen konzentrieren sich auf die Entwickeln von Tabletten; Ansätze die vielversprechend aussehen. Auch die Gentherapie wird möglicherweise in den nächsten fünf Jahren verfügbar sein – obwohl man anmerken muss, dass wir das jetzt schon seit zehn Jahre hören! Die Labour-Regierung ist angeblich bestrebt, das „post code prescribing“ abzuschaffen und die medizinische Fürsorge für alle zu verbessern – obwohl, ehrlich gesagt, die Cleveren unter uns immer noch der Meinung sind, dass sie ihr Geld dort investieren sollten, wo es ihnen etwas einbringt. Wenn wir im NHS, dem britisches Gesundheitswesen, die Wahl zwischen Gordon Brown und Sir Alex Ferguson hätten, wen, meinen Sie, würden wir wählen? Für die Kosten eines Rio Ferdinand könnten wir sämtliche Fabry-Patienten im Land behandeln.

Enzymersatztherapie bei Morbus Fabry

Einleitung

Es sollte mehr als 70 Jahre nach der Erstbeschreibung der Erkrankung dauern, bis erste Versuche mit von außen zugeführter α -Galaktosidase A in den siebziger Jahren durchgeführt wurden. Sie wurden zu dieser Zeit jedoch nicht weiterverfolgt, da es mit den damaligen Methoden sehr aufwändig war, auch nur geringe Mengen von Enzym zu produzieren [1] [2] [3]. Durch molekulargenetische Techniken ist es heute möglich, α -Galaktosidase A in ausreichenden Mengen für eine klinische Anwendung bereitzustellen. Mit Zulassung der Enzymersatztherapie durch die Arzneimittelkommission der Europäischen Union im August 2001 stand erstmals eine spezifische Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Morbus Fabry zur Verfügung. Dieser Entwicklung vorangegangen waren verschiedene klinische Studien, in denen die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil dieser Therapie beim Menschen gezeigt werden konnten.

Klinische Studien

In Deutschland stehen zur Zeit zwei Präparate zur Behandlung des M. Fabry zur Verfügung: Agalsidase alfa (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®). Beide Medikamente sollen im folgenden Abschnitt vorgestellt werden.

Agalsidase alfa (Replagal®)

In einer Pilotstudie [4] erhielten 10 Patienten eine einzige Infusion mit einer von 5 unterschiedlichen Dosen (0,3 bis 4,7 Einheiten/kg Körpergewicht) alpha-Galaktosidase A (Replagal®), das aus genetisch veränderten (sogenannten genaktivierten menschlichen Bindegewebszellen) hergestellt wurde. In Biospien der Leber zeigte sich, dass das zugeführte Enzym von verschiedenen Zellen aufgenommen wurde. Die Menge des Speicherfettes, Gb3, ging in der Leber und in den Nierenzellen (gemessen im Urinsediment) nach dieser Infusion, zurück. Die Therapie wurde gut vertragen. Dann wurde eine doppelblind „randomisierte placebokontrollierte“ Studie durchgeführt, d.h. weder Patient noch Arzt wusste, wer Medikament oder Placebo erhält, und die Patienten wurden durch Losverfahren der ein oder anderen Gruppe zugeteilt. 26 Patienten mit chronischen Nervenschmerzen erhielten über einen Zeitraum von 24 Wochen jede zweite Woche, 0,2 mg/kg Agalsidase alfa (Replagal®). Es wurden eine Verminderung der Schmerzen und Verbesserung der Lebensqualität beobachtet. In der feingeweblichen Untersuchung der Niere zeigte sich ein Rückgang der krankhaften erweiterten Zellen. Die Nierenfunktion war in diesem Zeitraum stabil. Auch konnten Verbesserungen im EKG und ein Rückgang der Herzmasse im Ultraschall beobachtet werden [20]. In Blut und Urin wurde eine Verminderung des Speicherfettes nachgewiesen. Agalsidase alfa (Replagal®) wurde mit einer

Infusionsdauer von 40 min gut vertragen. Infusionsreaktionen konnten mit einer Begleitmedikation (u.a. Antihistaminika oder Corticoide) leicht behandelt werden. Untersuchungen zur Durchblutung des Gehirns zeigten, dass der durch den Morbus Fabry bedingte krankhaft erhöhte Blutfluss in Ruhe rückläufig war [5]. Die krankhaft veränderte Reaktion der Hirngefäße auf standardisierte, experimentelle äußere Reize verbesserte sich unter Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa (Replagal®) [6]. In einer offenen Folgestudie, in der diese Patienten für weitere 18 Monate behandelt wurden, konnte die Verbesserung der Hirndurchblutung auch im Ultraschall gemessen werden [7]. Diejenigen Patienten, die in obiger Placebostudie 24 Wochen lang kein Medikament erhielten, erfuhren erst eine Verminderung ihrer Schmerzen, nachdem sie 6 Monate lang mit Agalsidase alfa (Replagal®) behandelt wurden. Nach 3 Jahren Therapie konnte bei diesen Patienten eine Verbesserung der Wahrnehmungsschwelle von „warm“ und „kalt“ in den Füßen festgestellt werden. Des Weiteren wurde dank einer neuen Messmethode erstmals präzise eine Zunahme des Schweißproduktion 24-72 h nach Infusion gemessen [8]. In einer offenen Studie mit 15 Frauen mit Morbus Fabry konnten eine ähnliche Verstoffwechslung von Agalsidase alfa (Replagal®) im Blut (sog. Pharmakokinetik) wie bei Männern, sowie ein Rückgang der Herzmasse im Ultraschall und verbesserte Lebensqualität beobachtet werden [9]. Erste Ergebnisse der Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa (Replagal®) bei 6 Kindern/Jugendlichen (vier Mädchen und zwei Jungen) zeigten eine gute Verträglichkeit und eine ähnliche Verstoffwechslung wie Erwachsene. Ein Rückgang der Proteinurie sowie eine Reduktion der Schmerzen in Dauer und Ausprägung konnte beobachtet werden [16]. Darüber hinaus sind in den letzten Jahren mit dem Präparat Replagal® mehrere Studienergebnisse publiziert worden, die die klinische Wirksamkeit von Replagal® dokumentieren [17-21]. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass es mit der Replagal-Therapie zu folgenden Verbesserungen kommt:

- Stabilisierung bzw. Verbesserung der Nierenfunktion [20,17]
- Verbesserung der Morphologie in den Nieren [20]
- Verkleinerung des Herzens und damit einhergehend zu einer besseren Herzfunktion [19]
- Verbesserte Lebensqualität [20]
- Weniger Schmerzen und geringerer Verbrauch an Schmerzmitteln [20]
- Verbesserte Hörleistung [18]
- Besserung der gastrointestinalen Symptome [21]

Agalsidase beta (Fabrazyme®)

In einer vorklinischen Dosisfindungsstudie wurden 15 männliche Patienten über 5 Zyklen mit Agalsidase beta (Fabrazyme®), hergestellt mit rekombinanter DNA-Technologie aus CHO-Zellkulturen, in jeweils unterschiedlichen Dosen von 0,3 bis 3 mg/kg Körpergewicht alle 14 Tage oder 1 bzw. 3 mg Enzym pro kg Körpergewicht alle 48 Stunden behandelt [10]. Hier zeigten sich eine gute Verträglichkeit und eine Verminderung von abgelagerten Fettkörperchen im Blut und in der Innenschicht der Blutgefäße. Auch in der Niere und in der Haut wurde eine Reduktion bereits nach 5 Infusionen erreicht. Die Wirksamkeit der Therapie war eindeutig dosisabhängig, d.h. die Reduktion der Ablagerungen war bei höherer Dosierung stärker ausgeprägt. Zusätzlich wurde über eine Reduktion des Schmerzes und eine verbesserte Fähigkeit zu schwitzen berichtet.

In einer internationalen Multicenterstudie wurde daraufhin die Verträglichkeit und die Wirksamkeit der Enzyersatztherapie mit Fabrazyme® bei 58 Patienten, von denen 29 Placebo erhielten, untersucht [11]. Der primäre Endpunkt der Studie war, die Veränderungen der Speicherfett-Ablagerungen in den kleinen Gefäßen der Niere zu erfassen, da diese zu Durchblutungsstörungen führen und damit entscheidend zu einer Organschädigung beitragen. Um eine bestmögliche Wirksamkeit mit einer geringen Rate von Nebenwirkungen zu kombinieren, wurde nach den Ergebnissen der vorklinischen Studie eine Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht gewählt. Behandelt wurde alle 14 Tage für insgesamt 11 Zyklen. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen. Infusionsreaktionen konnten mit einer Begleitmedikation (u.a. Antihistaminika oder Corticoide) leicht behandelt werden. Den Patienten wurden vor Therapiebeginn und nach 20 Wochen Gewebeproben aus Niere, Herz und Haut entnommen. Die Ablagerungen an Herz und Haut wurde dabei ebenso untersucht wie Schmerzempfindungen und Lebensqualität. Bei 20 von 29 Patienten (69%), die mit Fabrazyme® behandelt wurden, konnte nach 11 Behandlungen eine komplette Auflösung der Ablagerungen in der Niere beobachtet werden, während es in der Kontrollgruppe bei keinem von 29 Patienten zu einem solchen Ergebnis kam. Nach 11 Zyklen wurden alle 58 Patienten in eine Studienverlängerung übernommen und erhielten für weitere 6 Monate Fabrazyme®. Nach insgesamt 12 Monaten waren bei 42 von 43 Patienten (98 %), von denen zu diesem Zeitpunkt Gewebeproben entnommen wurden, in der Niere keine Speicherfettablagerungen mehr sichtbar. Entsprechende Ergebnisse wurden am Herzen (24 von 32 Patienten = 75%) und in der in der Haut (45 von 47 Patienten = 96%) beobachtet [11].

Durch diese klinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die der Erkrankung zugrunde liegenden Veränderungen in den Zellen reversibel sind. Ob diese Ergebnisse auch eine klinische Verbesserung bei schon bestehenden Organschäden bedeuten, war nicht Endpunkt der oben beschriebenen Untersuchungen. Gleichwohl gibt es Daten, die auch einen klinischen Nutzen der Enzyersatztherapie

bei Morbus Fabry Patienten zeigen. In einer im Jahr 2003 veröffentlichten Arbeit wird über einen 36-jährigen Patienten berichtet dessen Nierenfunktion sich im langjährigen Verlauf vor Beginn der Enzyersatztherapie stetig verschlechterte. Nach Beginn der Enzyersatztherapie mit Fabrazyme® konnte eine Stabilisierung der Nierenfunktion dokumentiert werden [12]. In einer anderen, kürzlich veröffentlichten Studie wurden 16 Patienten eingeschlossen und für 12 Monaten mit Fabrazyme® behandelt und nachverfolgt [13]. Hierbei konnte erstmals eine Verbesserung der kardialen Funktion, gemessen im Herzultraschall, verbunden mit einem Rückgang der Herzmasse nachgewiesen werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ergibt sich aus dem Ansatz der Enzyersatztherapie die Möglichkeit, auch Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium effektiv zu behandeln und eine Stabilisierung bzw. Verbesserung der Organfunktionen zu erreichen. Eine vergleichbare Behandlungsalternative existiert aktuell nicht. Jedoch ist die Art und das Ausmaß der Wirkung der Enzyersatztherapie nicht bei allen Patienten gleich, und weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind notwendig. Es ist wichtig, möglichst viele klinische Daten zu jedem therapierten Patienten zu sammeln. Es gilt, die bisher gewonnenen Daten in der Langzeitanwendung zu bestätigen und gegebenenfalls veränderte Dosen und Infusionsrhythmen zu untersuchen, um die Therapie an die Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten anzupassen. Desweiteren ist es unabdingbar, die Enzyersatztherapie bei Kindern in klinischen Studien systematisch zu prüfen. Die Einleitung der Behandlung und Überwachung der Enzyersatztherapie bei M. Fabry sollte deshalb in spezialisierten Zentren erfolgen, um eine zentrale Dokumentation von Nebenwirkungen und klinischem Verlauf unter Langzeittherapie zu gewährleisten. Nach möglichst früher Diagnosestellung sollte das Ziel sein, diese Behandlungsmöglichkeit schon frühzeitig, d. h. vor Auftreten von nachweisbaren Organschäden oder Symptomen, einzusetzen [15] und damit eine optimale Versorgung der Patienten zu erreichen.

Vergleich der beiden Enzyersatztherapien



Bei den beiden Präparaten Fabrazyme® und Replagal® handelt es sich um 2 unterschiedliche Enzyme. Fabrazyme® wird aus Eierstockzellen des chinesischen Hamsters hergestellt, während Replagal® aus menschlichen Zellen produziert wird. Obwohl die Aminosäuresequenz von Fabrazyme® und Replagal® identisch ist, gibt es jedoch aufgrund der unterschiedlichen Herstellungsweise und den unterschiedlichen Produktionssystemen Unterschiede in den Zuckeranteilen (Glykosilierung), die zu unterschiedlichen Dosierungen und unterschiedlichen Infusionszeiten führen. Dies wurde unter anderem auch durch die europäische Zulassungsbehörden (EMA) in der unterschiedlichen Namensgebung der beiden Präparate zum Ausdruck gebracht: Fabrazyme® (agalsidase beta) und Replagal® (agalsidase alfa).

Die alles entscheidende Frage, welches nun doch das bessere Präparat ist, kann zum heutigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden, da es hierzu der Durchführung einer vergleichenden Studie bedarf.

Wir empfehlen Ihnen, die Vor- und Nachteile beider Präparate aus der jeweils aktuellen Fachinformation zu entnehmen.

Bezugsquellen der jeweiligen Fachinformation:

- Arzt
- Apotheker
- MFSH e.V.
- Internet:
www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/fabrazyme/fabrazyme.htm
www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/replagal/replagal.htm

Internationales Patiententreffen – Ein kurzer Rückblick

Patientinnen und Patienten haben sich im März 2002 zusammen gefunden, um eine Selbsthilfegruppe e.V. zu gründen. Der gewählte Vorstand setzte sich zusammen und überlegte, wie die Arbeit gemeinsam in der Gruppe gestaltet werden könnte.

Wir haben damit begonnen, Artikel über Morbus Fabry zu schreiben und haben diese Schriften an die verschiedensten Redaktionen geschickt, in der Hoffnung, dass unser Thema Interesse weckt. Dieses Projekt ist uns gut gelungen, denn zahlreiche Zeitungen haben unsere Artikel veröffentlicht. Die Resonanz war für uns sensationell und das Gefühl für uns Fabry-Patienten sehr schön. Denn endlich hatten wir zum ersten mal das Gefühl, ernst genommen zu werden. Was alle Fabry-Patienten bis zur richtigen Diagnose durchgemacht haben, war die Hölle.

Neben der Öffentlichkeitsarbeit haben wir unsere Leistungen zusätzlich verbessert, indem wir Patienten, Patientinnen und deren Familienangehörigen die Möglichkeit gegeben haben, sich mehrmals im Jahr zu treffen, um gegenseitig über ihre Probleme mit Morbus Fabry zu reden. Diese Treffen waren immer gesellig und es sind Freundschaften unter den Patienten und Angehörigen entstanden. Es hat sich wieder einmal gezeigt, dass sich gemeinschaftliche Probleme leichter ertragen lassen.

Unsere Arbeit entwickelte sich langsam zu einem Leistungspaket, das Patienten, aber auch die Öffentlichkeit, angenommen haben.

Fernsehsender zeigten Interesse und berichteten mehrmals über Patienten mit Morbus Fabry und auch der WDR 5 hat uns zu einer 45minütigen Live-Sendung um ein Gespräch gebeten.

Nach wenigen Wochen sah unsere Arbeit wie folgt aus:

- Telefonische Beratung
- Verteilung von Informationsbroschüren auf Anfrage
- Informationsbereitstellung auf unserer Internetseite www.fabry-selbsthilfegruppe.de
- Neutrale Aufklärung über Therapiemöglichkeiten
- Teilnahme an Symposien durch eigene Vorträge
- Beratung bei Behördengängen (Schwerbehindertenausweis, Krankenkassen, Probleme am Arbeitsplatz usw.)

Irgendwann sagten wir uns: „Was auf nationaler Ebene angenommen wird, muss doch auch auf internationaler Ebene Anklang finden“.

Unser Ziel war, mit Patienten in den europäischen Nachbarländern in Kontakt zu kommen.

So haben wir damit begonnen, mit Vertretern anderer Fabry-Selbsthilfegruppen in Europa Kontakt aufzunehmen.

Wir waren freudig überrascht, wie groß das Interesse der anderen europäischen Gruppen war.

Daraufhin machten wir den Vorschlag, ein gemeinsames Treffen aller Gruppen in Europa, einschließlich Amerika, zu organisieren.



Abb. 10 Das Gruppenbild zeigt Teilnehmerinnen und Teilnehmer des 1. Internationalen Fabry-Patiententreffens in Barcelona/Spain 2002

Uns war bewusst, dass dieses Projekt nicht so einfach zu finanzieren war. Wir hatten uns mit den Vertretern der Selbsthilfegruppen aus England und Frankreich zusammengesetzt, um gemeinsam über dieses Projekt zu reden. Gemeinsam haben wir einen Brief entworfen und unser Projekt verschiedenen Sponsoren unterbreitet.

Nach vielen Gesprächen und Verhandlungen und mancherlei Enttäuschungen hat sich letztendlich und dankenswerterweise die Firma TKT Europe-5S bereiterklärt, die Veranstaltung mit einem „nonrestricted educational grant“ zu unterstützen. Die MFSH e.V. hat diese Zusage mit großer Freude entgegen genommen und hat sich sehr dafür eingesetzt, dass die Patienten, Patientinnen und deren Angehörige in Europa die Möglichkeit erhalten, sich zu treffen und gemeinsam Informationen und Ratschläge auszutauschen.



Nachdem die Finanzierung des Treffens gesichert war, haben wir vom 22-24. November 2002, das 1. Internationale Patiententreffen in Barcelona organisiert.

Die Bedeutung des Barcelona-Treffens zeigte sich in der Tatsache, dass es uns gelungen war, die größte Fabry-Patientengruppe zu vereinen, die sich jemals an einem Ort getroffen hat – über 170 Männer, Frauen und Kinder aus 18 Ländern, die an Morbus Fabry leiden. Ärzte und Wissenschaftler aus aller Welt präsentierten anschauliche und klare Berichte, die es uns ermöglichten, unsere Symptome und die vorhandenen Behandlungsoptionen besser zu verstehen.

Und - was genauso wichtig war – wir konnten uns gegenseitig kennen lernen und unsere Meinungen und Erfahrungen austauschen.

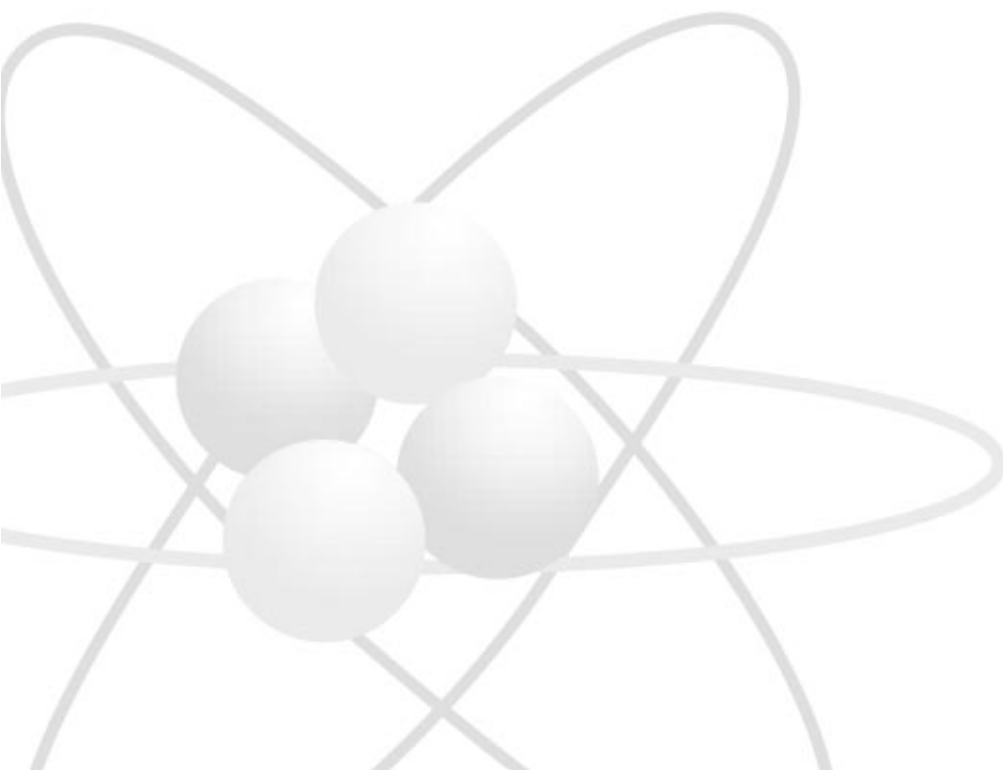
Es ist unsere tiefste Überzeugung, dass derartige Treffen mit Medizinern, aber auch mit Patienten, dazu beitragen, dass mögliche Betroffene von unseren Informationen und Veranstaltungen profitieren und ihnen dadurch ein langer Leidensweg erspart bleiben kann.

Fazit: Diese Veranstaltung war in jeder Hinsicht für alle Teilnehmer ein voller Erfolg und jeder ist mit mehr Wissen über Morbus Fabry nach Hause gefahren.

Die einheitliche Meinung der Patienten war: „So ein Treffen sollte wiederholt werden“



Abb 11 Titelseite des Newsletters zum 1. Internationalen Patiententreffen in Barcelona 2002





Auch im Jahr 2003 hatte die **MFSH e.V.** wieder die Möglichkeit, ein internationales Patiententreffen zu organisieren, diesmal unter Leitung und in Zusammenarbeit mit der Schweizer Gruppe **Fabry Suisse**.

Es trafen sich über 240 Patienten, Angehörige und Ärzte aus ganz Europa. An zwei Tagen wurden viele interessante Themen behandelt. Die neuesten Erkenntnisse über die Wirkung der Enzymersatz-Therapie wurden von Ärzten vorgestellt. Sie erklärten auch die Genetik und die Vererbung des Morbus Fabry. Es gab aber nicht nur „Fachliches“ zu berichten. Viele Beiträge kamen von Patienten und Angehörigen. Sie berichteten über die Möglichkeit der Heimtherapie, die in der Schweiz und in England praktiziert wird. Einen besonderen Schwerpunkt setzten die Schilderungen der Probleme, die Fabry Patienten oft in der Schule, im Berufsleben oder in der Familie haben. Sie werden teilweise von den Mitmenschen ausgeschlossen und leiden so nicht nur körperlich an den Symptomen der Krankheit, sondern auch noch seelisch. In diesen Beiträgen konnten sich viele Patienten selbst wieder finden. Im Anschluss an die Vorträge ergaben sich daher lebhafte Gespräche.

Auch wenn es viele Probleme für betroffene Familien gibt, haben die Ergebnisse und Gespräche in diesen zwei Tagen vielen Menschen neuen Mut gegeben, mit dem Morbus Fabry zu leben.

So fiel die Resonanz durchweg positiv aus, und viele Teilnehmer und Teilnehmerinnen wünschten sich eine Fortsetzung, die auch in der Zwischenzeit geplant ist und im November 2004 in Rom stattfinden wird.

Die Organisatoren haben für die Teilnehmer und auch für diejenigen, die an der Veranstaltung nicht teilnehmen konnten, einen Newsletter herausgegeben, der die vorgestellten Beiträge nochmals in schriftlicher Form zusammenfasst. Diese Newsletter wurden in den Sprachen: deutsch, englisch, französisch, italienisch und spanisch gedruckt. Die deutsche Fassung der beiden Newsletter von Barcelona und Sitges erhalten Sie kostenlos bei der MFSH e.V.



Abb 12 Titelseite des Newsletters zum 2. Internationalen Patiententreffen in Sitges 2003



Abb. 13 Das Gruppenbild zeigt Teilnehmerinnen und Teilnehmer des 2. Internationalen Fabry-Patiententreffens in Sitges/Spanien 2003



Danksagung

Wir bedanken uns ganz herzlich bei allen Beteiligten für die gute Zusammenarbeit beim Erstellen der Broschüre und für die Bereitstellung der Abbildungen und Fotos.



Autoren:

Ditmar Basalla/Köln, Frank Böhner/Mainz, Falk Bechara/Bochum, Michael Beck/Mainz, Birklein/Mainz, Frank Breunig/Würzburg, Martin Bürkle/Leinfelden-Echterdingen, Thomas Jansen/Bochum, Annerose Keilmann/Mainz, Andreas Fellgiebel/Mainz, Michaela Födinger/Wien, Andreas Gal/Hamburg, Benjamin Hilliger/Langenlonsheim, Björn Hoffmann/Düsseldorf, Christoph Kampmann/Mainz, Kay Müller/Mainz, M.J. Müller/Mainz, Anita Oelkers/Recklinghausen, Susanne Pitz/Mainz, Markus Ries/Washington, Katharina Rüger/St.Blasien, Ellen Schäfer/Hamburg, Andreas Schwarting/Mainz, Gere Sunder-Plassmann/Wien, Dirk Vohwinkel/Bochum, Catharina Whybra/Mainz.

Literaturverzeichnis

1. Mapes CA, Anderson RL, Sweeley CC, Desnick RJ, Krivit W: Enzyme replacement in Fabry's disease, an inborn error of metabolism. *Science* 169:987-989, 1970
2. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM, Dekaban AS: Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease. *N Engl J Med* 289:9-14, 1973
3. Desnick RJ, Dean KJ, Grabowski G, Bishop DF, Sweeley CC: Enzyme therapy in Fabry disease: differential in vivo plasma clearance and metabolic effectiveness of plasma and splenic alpha-galactosidase A isozymes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:5326-5330, 1979
4. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, Quirk JM, Zirzow GC, Borowski M, Loveday K, Anderson T, Gillespie F, Oliver KL, Jeffries NO, Doo E, Liang TJ, Kreps C, Gunter K, Frei K, Crutchfield K, Selden RF, Brady RO: Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:365-370, 2000
5. Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, Pease-Fye M, Ferri R, Brady RO, Herscovitch P, Schiffmann R: Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation* 104:1506-1512, 2001
6. Moore DF, Altarescu G, Herscovitch P, Schiffmann R: Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. *BMC Neurol* 2:4, 2002
7. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, Charria-Ortiz G, Ferri R, Arai AE, Brady RO, Schiffmann R: Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 33:525-531, 2002
8. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, Khurana RK, Brady RO: Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 28:703-710, 2003
9. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M: Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis* 26:617-627, 2003
10. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 345:9-16, 2001
11. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, Gass A, Winston J, Dikman S, Fallon JT, Brodie S, Stacy CB, Mehta D, Parsons R, Norton K, O'Callaghan M, Desnick RJ: A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet* 68:711-722, 2001
12. De Schoenmakere G, Chauveau D, Grunfeld JP: Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry's disease: beneficial clinical effect on vital organ function. *Nephrol Dial Transplant* 18:33-35, 2003
13. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM: Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 108:1299-1301, 2003
14. Breunig F, Wanner C: Enzyme replacement therapy for Fabry disease: proving the clinical benefit. *Nephrol Dial Transplant* 18:7-9, 2003
15. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, Gal A, Beck M: The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr* 162:767-772, 2003
16. Whybra C, Arash L, Mengel E, Kampmann C, Schwarting A, Gal A, Beck M: Initial experience with enzyme replacement therapy in children and adolescents with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 443:92-104, 2003
17. Dehout F, Schwarting A, Beck M, Mehta A, Ricci R, and Widmer U: Effects of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa on glomerular filtration rate in patients with Fabry disease: preliminary data. *Acta Paediatr Suppl* 443: 14-15 (2003)
18. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, MacDermot K and Mehta A: Hearing loss in Fabry disease: The effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J. Inherit. Metab. Dis.* 26 (2003) 787-794
19. Kampmann C, Whybra C, Böhner F, Beck M: Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry cardiomyopathy. *Heart Metab.* 2002; 18:39-41
20. Schiffmann R, Kopp J, Austin H, Sabnis S, Moore D, Weibel T, Balow J, Brady R: Enzyme Replacement Therapy in Fabry disease. *JAMA, June 6, 2001-Vol. 285, No. 21*
21. Dehout F, Roland D, Treille De Granseigne S, Guillaume B and Van Malderem L: Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J. Inherit. Metab. Dis.* 27 (2004) 499-505



Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e.V.

Guilleumestraße 13, D-51065 Köln
Telefon + Telefax: +49(0)221-2227393
E-Mail: info@fabry-selbsthilfegruppe.de
Internet: www.fabry-selbsthilfegruppe.de