

Seltene Erkrankungen IM FOKUS

- > Morbus Fabry: Diagnose erfolgt oft stark verzögert
- > DGS-Innovationsforum Schmerzmedizin
- > Schmerz-Patienten können Fabry-Patienten sein

Morbus Fabry – ein Chamäleon in der Schmerzmedizin

Morbus Fabry ist eine hereditäre, lebenslimitierende Stoffwechselkrankheit mit individuell sehr unterschiedlicher Ausprägung, die aufgrund ihrer Seltenheit oft übersehen und deshalb zu spät diagnostiziert wird. Da insbesondere neuropathische Schmerzen bei Patienten mit Morbus Fabry sowohl in frühen als auch späteren Krankheitsstadien häufig auftreten, sollten Schmerzmediziner die Erkrankung kennen und als mögliche Differenzialdiagnose in Erwägung ziehen.

Morbus Fabry ist eine seltene, X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Ursache der Multisystemerkrankung ist ein genetisch bedingter

Funktionsverlust des lysosomalen Enzyms Alpha-Galaktosidase A (α -Gal-A) [1]. Verursacht wird der Enzymmangel durch Mutationen im GLA-Gen, das auf dem X-Chromosom liegt [2]. Derzeit sind bereits mehr als 1.000 Mutationen im GLA-Gen bekannt [3].

Männer, die eine GLA-Genmutation auf ihrem einzigen X-Chromosom aufweisen, erkranken immer an Morbus Fabry. Sie übertragen das defekte Gen an alle Töchter, nicht aber an die Söhne. Frauen mit einer GLA-Genmutation auf einem ihrer beiden X-Chromosomen sind heterozygot und vererben die Mutation mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an jedes ihrer Kinder – unabhängig vom Geschlecht (**Abb. 1**) [4]. Die zufällige Inaktivierung

eines dieser X-Chromosomen im weiblichen Embryo liefert eine Erklärung dafür, weshalb Frauen entweder ebenso schwer erkranken wie Männer oder aber wenige bis keine Symptome aufweisen [4].

Konsequente multiple Organbeteiligung

Die Hydrolase α -Gal-A baut in den Lysosomen der Körperzellen das Glykosphingolipid Globotriaosylceramid (GL-3) ab. Infolge der fehlenden oder reduzierten Enzymaktivität sammelt sich pathogenes GL-3 in den Lysosomen der Zellen verschiedener Gewebe an, was zunächst zunehmend die Zellfunktion beeinträchtigt und schließlich zu multiplen Organschäden führt [4]. Dementsprechend ist das

Kann hinter chronischen Schmerzen ein Morbus Fabry stecken?

Antwort auf die Frage, ob sich bisher nicht diagnostizierte Fabry Patienten im Pool der chronischen Schmerzpatienten befinden, soll ein Registerprojekt geben, wie PD Dr. Michael A. Überall, Nürnberg, beim Innovationsforum Schmerzmedizin der DGS im November 2019 in Berlin berichtete. Das Projekt nutzt die Online-Dokumentationsplattform iDocLive®, mit der zurzeit in Deutschland systematisch Informationen über die wesentlichen demografischen und schmerzmedizinisch relevanten Daten von Schmerzpatienten sowie Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit medikamentöser und nicht medikamentöser Behandlungsverfahren erfasst werden. Diese Daten werden in das PraxisRegister Schmerz der DGS überführt, wo sie für Versorgungsforschungsprojekte zur Verfügung stehen.

„Mittlerweile sind auf der Plattform ca. 254.000 Patientenfälle (Stand: 10.11.2019) standardisiert erfasst“, informierte Überall. Im Rahmen des Projekts soll untersucht werden, ob sich aus dem Datenpool mithilfe eines Algorithmus Patienten identifizieren lassen, die an Morbus Fabry leiden. Ein solcher Algorithmus wird derzeit entwickelt, evaluiert und angepasst. Online sichtbar und nutzbar soll der Algorithmus voraussichtlich im zweiten Quartal 2020 sein.

klinische Bild bei Patienten mit Morbus Fabry durch ein breites Spektrum an Symptomen in verschiedenen Organsystemen charakterisiert. Fast immer betroffen sind das Herz, die Niere und das Nervensystem. Daneben treten dermatologische (Angiokeratome), ophthalmologische

(Cornea verticillata) und gastrointestinale Symptome auf.

Eine Prognose des Krankheitsverlaufs ist kaum möglich, da die phänotypische Ausprägung bei jedem Patienten anders ist. Es kommen sowohl mono- als auch oligo- oder multisymptomatische Ver-

läufe vor. Allerdings kann es selbst bei asymptomatischen oder nur leicht betroffenen Patienten zu einer Akkumulation der Stoffwechselprodukte und den damit verbundenen Langzeitschäden an Organen und Geweben kommen [4, 5].

Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Lebenserwartung von unbehandelten Patienten mit Morbus Fabry daher verkürzt, bei Männern um 20 (Abb. 2), bei Frauen um fünfzehn Jahre [6, 7]. Um eine möglichst normale Lebenserwartung zu erreichen, ist eine frühe Diagnose deshalb essenziell. Nur dadurch wird es möglich, die verfügbaren kausalen Therapieoptionen rechtzeitig einzusetzen.

Diagnose erfolgt oft stark verzögert

Wie Prof. Dr. Thomas Duning, Münster, im Rahmen des „Innovationsforums Schmerzmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V. (DGS), das im November 2019 in Berlin stattfand, berichtete, dauert es noch immer zu lange, bis ein Morbus Fabry tatsächlich diagnostiziert wird: „In der Regel vergehen bis zur Diagnosestellung zwischen 13 und 18 Jahren und die Patienten konsultieren in dieser Zeit im Schnitt neun Fachärzte [8].“ Bis die korrekte Diagnose gestellt wird, sind die Organe der Patienten bereits so stark geschädigt, dass ihre Lebenserwartung davon negativ beeinflusst wird. Während sich die Zeit bis zur Diagnose eines Morbus Fabry zwischen 2001–2006 und 2007–2013 nicht substantiell verändert hat (Tabelle 1), konnte in der späteren Periode zumindest die Zeit zwischen Diagnose und Therapiebeginn verkürzt werden [8].

Neurologische Symptome sind häufig

Um schneller zu einer Diagnose zu kommen und damit früher behandeln zu können, sollten Ärzte die spezifischen klinischen Muster aus typischen Organmanifestationen und Symptomkonstellationen beim Morbus Fabry kennen, forderte Duning. Die klassische Verlaufsform beginnt mit Akroparästhesien und Schmerzen, Angiokeratomen und Dyshidrose/Hypohidrose bereits im Kindesalter oder in der Adoleszenz. Erst später

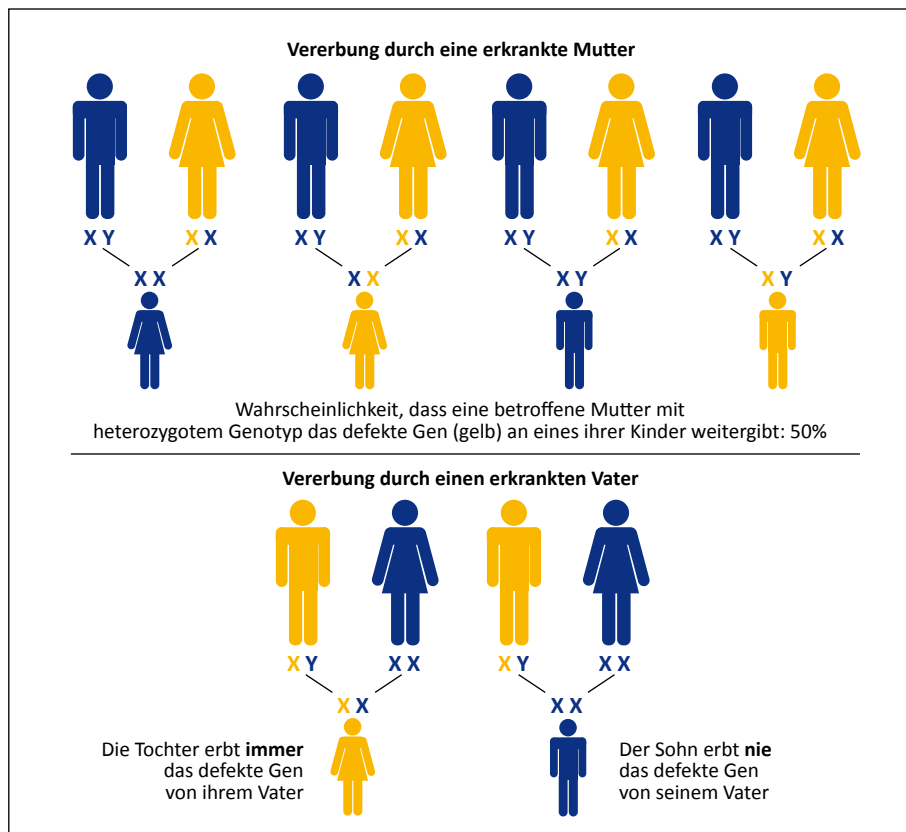


Abb. 1: Vererbung des mutierten X-Chromosoms bei Morbus Fabry und Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung der Nachkommen (modifiziert nach [4])

kommen Komplikationen an Niere (progrediente Niereninsuffizienz), Herz (Myokardhypertrophie) und Zentralnervensystem hinzu, so Horlemann et al. [9].

Neurologische Symptome sind bei Morbus Fabry sehr häufig und können sowohl das periphere als auch das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen [9]. Periphere Neuropathien gehören oft zu den ersten Symptomen der klassischen Verlaufsform, die bereits in der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter manifest werden. Im Erwachsenenalter kommen häufig zerebrovaskuläre Komplikationen und autonome Funktionsstörungen hinzu [4]. Neben Kopfschmerzen, psychischen Erkrankungen wie Depression, affektiven Störungen und Verhaltensveränderung zählen zu den ZNS-Manifestationen vor allem zerebrovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall und progressive mikroangiopathische Läsionen [4, 9]. Der Schlaganfall ist eine wesentliche Ursache für den vorzeitigen Tod von Fabry-Patienten [10].

Schmerz-Patienten können Fabry-Patienten sein

Für die Pathogenese neuropathischer Schmerzen sind Duning zufolge mehrere Mechanismen entscheidend: Die Vaskulopathie der Vasa nervorum, die periphere Nerven mit Blut versorgen, eine direkte Schädigung der Nerven durch Glykolipideinlagerung in die Nervenendigungen und das Perineurium sowie eine permanente Reizung nozizeptiver Fasern. „Die pathophysiologischen Vorgänge stimmen also mit denjenigen überein, die auch eine Polyneuropathie fördern. Wenn sich ein Diabetes mellitus und ein Alkoholabusus als Ursachen der Polyneuropathie ausschließen lassen, dann könnte eine seltene Erkrankung wie der Morbus Fabry durchaus die Ursache peripherer neuropathischer Schmerzen sein“, betonte Duning.

Da Polyneuropathien mit einer Schädigung der dünn- und unmyelinisierten Nervenfasern (C- und A δ -Fasern) beginnen – also einer Small-Fiber-Neuropathie – sind elektroneurografische Untersuchungen Duning zufolge meist ohne Befund: „Sicher nachweisbar ist die Small-Fiber-Neuropathie nur über eine Hautbiopsie zur Messung der intradermalen Nervenfasern-

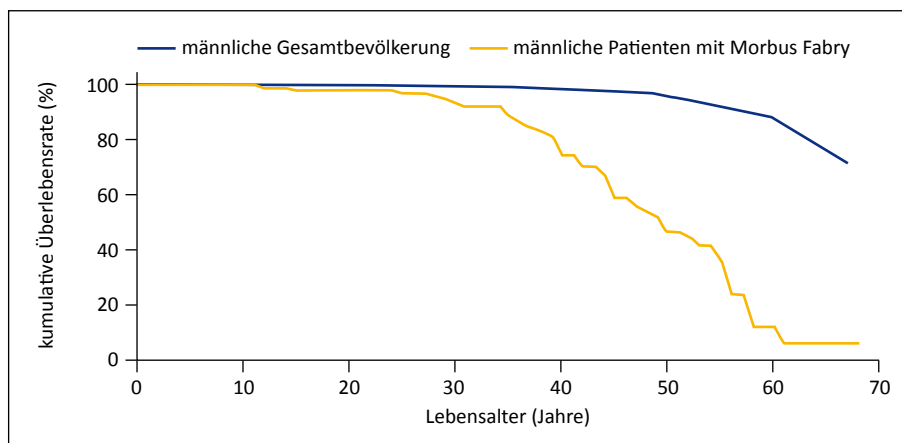


Abb. 2: Kumulative Sterbewahrscheinlichkeit für männliche Patienten mit Morbus Fabry im Vergleich zur männlichen Gesamtbevölkerung. Die mediane Lebenserwartung der Patienten liegt bei 50 Jahren, was einer Reduktion um 20 Jahre gegenüber der männlichen Allgemeinbevölkerung entspricht (modifiziert nach [6])

dichte. Alle anderen Nachweismethoden sind unzuverlässig.“ Der Abbau der C-Fasern ist distal betont, nimmt mit höherem Alter und bei schweren Begleiterkrankungen zu und ist bei den im Allgemeinen stärker betroffenen Männern eher als bei Frauen zu erwarten [9].

Schmerztherapie bei Morbus Fabry

Wie Duning erläuterte, stehen zur Behandlung des Morbus Fabry die Enzymersatztherapie (EET) mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta und – für Patienten, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen – die Chaperontherapie mit Migalastat (Galafold®) zur Verfügung [11, 12]. Bei

rechtzeitigem Therapiebeginn können damit viele Symptome gelindert und die Krankheitsprogression verlangsamt werden: neuropathische Schmerzen können oft gelindert werden, der linksventrikuläre Massenindex wird reduziert, die Nierenfunktion wird stabilisiert, die GL-3-Einlagerungen in den Podozyten werden abgebaut und gastrointestinale Symptome werden gebessert [12–17].

Die neuropathischen Schmerzsyndrome können mit selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern, Trizyklika, Antikonvulsiva (Carbamazepin, Gabapentin, Phenytoin, Pregabalin) und Tapentadol behandelt werden. Bei Schmerzkrisen sollten kurzfristig Opioide eingesetzt werden, möglich ist auch ein Therapieversuch

Diagnoseperiode	Statistik	Mädchen (n=26)	Jungen (n=55)	erwachsene Frauen (n=256)	erwachsene Männer (n=261)
2001–2006	n (fehlend)	5 (7)	16 (7)	64 (43)	67 (21)
	Mittelwert (SA)	4,0 (4,3)	5,9 (5,2)	16,4 (16,5)	17,0 (13,8)
	Median (95%-KI)	3,0 (0,0–9,0)	5,0 (1,0–11,0)	12,0 (7,0–19,0)	19,0 (9,0–22,0)
2007–2013	n (fehlend)	3 (11)	20 (12)	82 (67)	112 (61)
	Mittelwert (SA)	1,3 (2,3)	4,9 (4,1)	15,1 (15,4)	14,7 (14,9)
	Median (95%-KI)	0,0 (0,0–4,0)	4,0 (1,0–8,0)	11,0 (5,0–17,0)	9,5 (6,0–13,0)
p-Wert		NS	NS	NS	NS
KI=Konfidenzintervall; NS=nicht signifikant; SA=Standardabweichung; fehlend=Anzahl der Patienten mit unbekanntem Zeitpunkt des Symptombeginns					

Tabelle 1: Verzögerung in Jahren zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnose des Morbus Fabry, in Abhängigkeit von der Diagnoseperiode (modifiziert nach [8])

mit nichtsteroidalen Antirheumatika, die aber meist wenig Wirkung zeigen, und die Add-on-Therapie mit Cannabinoiden. Die EET und die Chaperontherapie sind unverzichtbare Kombinationspartner der SchmerzEinstellung. Wichtig sind zudem das Vermeiden der auslösenden Reize für

Brennschmerzen, so z. B. Wärme/Hitze, Kälte, Alkohol oder körperliche Anstrengung [9, 18].

„Medikamente gegen Nervenschmerzen sind keine Bedarfsmedikamente, sie müssen regelmäßig genommen werden“, betonte Duning. Die volle Wirkung

setze erst nach etwa zwei Wochen ein, anfänglich bestehende Nebenwirkungen nähmen im Lauf der Zeit ab. „Um den Behandlungserfolg objektivieren zu können ist es sinnvoll, die Patienten ein Schmerztagebuch führen zu lassen“, riet Duning.

Erfahrungen aus der schmerztherapeutischen Praxis

von Dr. Dorothea Fago, Gemeinschaftspraxis Dres. Pinkowski, Boll und Fago, Fachärzte für Anästhesie und spezielle Schmerztherapie, Pohlheim

Patienten mit Morbus Fabry weisen eine große Symptomvielfalt auf. Dazu zählen u. a. neuropathische Schmerzen oder chronische Schmerzen ohne klare Ursache. Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass sich unter den Patienten jeder schmerztherapeutischen Praxis auch solche mit der seltenen lysosomalen Speicherkrankheit befinden.

Patienten mit chronischen oder neuropathischen Schmerzen haben, wenn sie beim Schmerzmediziner in der Praxis vorstellig werden, oft schon eine lange Ärzte-Odyssee hinter sich. Nicht selten

sind Schmerztherapeuten die letzte Anlaufstelle, nachdem die Patienten bereits ergebnislos von Hausarzt, Internist, Rheumatologe, Orthopäde, Neurochirurg, Neurologe, Radiologe, Physiotherapeut und Heilpraktiker untersucht und behandelt worden sind. Die Betroffenen fühlen sich mit ihren Beschwerden nicht ernst genommen, mit Verlegenheitsdiagnosen abgespeist oder fälschlich als psychisch erkrankt stigmatisiert.

Die Testung ist einfach

Morbus Fabry gehört zwar zu den so genannten seltenen Erkrankungen, sollte

aber gerade bei jüngeren Patienten mit Schlaganfall sowie bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen, Ganzkörperschmerzen, Schmerz bei unklarer Grunderkrankung und schwer einzuordnenden Organschäden als Differenzialdiagnose unbedingt in Betracht gezogen werden, da eine frühzeitige Diagnose eine Therapie der lysosomalen Speicherkrankheit ermöglicht.

Sofern überhaupt an einen Morbus Fabry gedacht wird, ist die Diagnostik einfach: Bei Männern genügt ein Enzymtest zur Messung der α -Gal-A-Aktivität, bei Frauen ist eine molekulargenetische Analyse obligatorisch. Betroffene sind sehr dankbar, wenn endlich eine Diagnose gestellt wurde, die ihre Beschwerden erklärt.

In unserer Praxis wurden seit 2017 insgesamt 292 Patienten auf Morbus Fabry getestet, davon 185 Frauen (63%) und 107 Männer (37%). Bei acht nicht verwandten Patienten (2,7%) konnte die Erkrankung diagnostiziert werden, beim anschließenden Familienscreening wurden sechs weitere Betroffene identifiziert. Mit konsequentem Screening haben wir bisher insgesamt 14 Fabry-Patienten in unserer Praxis gefunden. Dies zeigt, dass ein Screening auf Morbus Fabry in der schmerzmedizinischen Praxis eine wichtige und sinnvolle Maßnahme ist. Folgende Mutationen konnten bei unseren acht Patienten ermittelt werden: 2mal p.Ser126Gly

Auf einen Blick: Red Flags, die für Morbus Fabry sprechen

Schmerzmediziner sollten davon ausgehen, dass sich unter ihren Patienten mit chronischen Schmerzen auch solche mit unerkanntem Morbus Fabry befinden können. Um den Verdacht auf die Erkrankung abzuklären, sind aus schmerzmedizinischer Warte folgende Fragen nach Warnzeichen, sog. Red Flags, wichtig:

- Hat der Patient Schmerzkrisen?
- Treten die Schmerzen verstärkt peripher (Hände und Füße) auf und sind sie von hoher Intensität?
- Ist der Schmerz in Händen und Füßen von brennendem Charakter?
- Gibt es ein Ausbreitungsmuster der Schmerzen von distal nach zentral?
- Gibt es Schmerz-Trigger wie Hitze, Kälte, sportliche Anstrengung, Stress oder Fieber?
- Lassen sich die Schmerzen durch Medikamente kaum, wenig oder gar nicht beeinflussen?
- Schwitzt der Patient bei körperlicher Anstrengung nicht oder nur wenig?
- Sind die Schmerzen schon in der Kindheit/Jugend aufgetreten?
- Haben andere Familienmitglieder ähnliche Beschwerden?

nach [9] und „Innovationsforum Schmerzmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin e. V. (DGS), 16. November 2019, Berlin

(c.376A>G), 5mal p.Asp313Tyr (c.937G>T) und 1mal p.Ala143Thr (c.427C>G).

Vorschlag für einen Algorithmus

Wenn die Patienten zum Erstgespräch kommen, nehmen wir uns dafür sowie für die körperliche Untersuchung etwa eine Stunde Zeit. Die Schmerzanamnese (**Kasten**) ist sicher führend, relevant ist aber auch die Erfassung weiterer Symptome und Erkrankungen, zu denen folgende gehören:

- Niereninsuffizienz oder -erkrankung sowie frühe Herzinfarkte oder Schlaganfälle in der Eigen- oder Familienanamnese
- Fibromyalgie oder unklare rheumatologische Erkrankung
- Depression, Reizdarm-Syndrom, Tinnitus, Hörsturz, Hitzeunverträglichkeit
- verringerte, nicht an die körperliche Anstrengung angepasste Schweißsekretion (Hypohidrose).

Je mehr Punkte bei einem Patienten zutreffen, desto eher empfehlen wir ihm die Testung. Sonst entscheidet unser

„Bauchgefühl“ darüber, ob ein Morbus Fabry neben den bisher bekannten Diagnosen (z. B. Postnukleotomie-Syndrom, Failed-Back-Surgery-Syndrome, Migräne, rheumatologische Grundkrankheit, Bandscheibenvorfall, degenerative Erkrankungen, somatoforme Schmerzstörung, Depression) die Ursache für die Symptome sein könnte, und ob dem Patienten die Testung angeboten wird. Im Zweifelsfall entscheiden wir uns immer für die Testung. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass unter Umständen auch Männer mit einer α -Gal-A-Aktivität im Normbereich einen Morbus Fabry haben können und führen daher bei Verdacht auf Morbus Fabry die Gendiagnostik in Einzelfällen auch trotz unauffälliger Enzymaktivität durch.

Die Patienten werden im Gespräch und mittels Schulungsmaterial darüber aufgeklärt, dass sie möglicherweise an Morbus Fabry leiden, und dass eine Testung möglich ist. Sie bekommen ausreichend Zeit, sich für oder gegen die Testung zu entscheiden. Aufgeklärt wird zudem über Behandlungsmöglichkeiten

Diagnostik bei Verdacht auf Morbus Fabry

1. Basisuntersuchung:

- Bestimmung der α -Gal-A-Enzymaktivität bei Männern (EDTA-Blut, Trockenblut)
- Mutationsanalyse des GLA-Gens bei Frauen (EDTA-Blut, Trockenblut)

2. Bei Männern mit pathologisch erniedrigter Enzymaktivität:

- Mutationsanalyse des GLA-Gens (EDTA-Blut, Trockenblut)

Bei Frauen mit krankheitsverursachenden Mutationen liegt die α -Gal-A-Aktivität trotzdem oft im Normbereich.

Daher schließt eine normale Enzymaktivität bei einer Frau das Vorliegen eines Morbus Fabry nicht aus!

nach [11]

sowie die Konsequenzen, die sich im Fall eines positiven Testergebnisses für Familienmitglieder ergeben könnten.

Der Hausarzt hatte den richtigen Verdacht

Kasuistik vorgestellt von Prof. Dr. Thomas Duning, Universitätsklinikum Münster (UKM), Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, UKM Fabry-Zentrum Münster

Anamnese

- Patient, 33 Jahre. Mit 6 Jahren erstmals Vorstellung in der Pädiatrie aufgrund von Schmerzen, v. a. bei Fieber, aber auch bei warmem Wetter. Diagnose: Wachstumsschmerzen.
- Mit 12 Jahren Zunahme der Brennschmerzen an Händen und Füßen, zudem Kribbelparästhesien. Mehrfache Vorstellungen, u. a. in der Dermatologie, Neurologie und Pädiatrie. Alle Untersuchungsbefunde sind unauffällig, besonders die der vorgenommenen Elektroneurografien (ENG).
- Mit 14 Jahren bestehen weiterhin akral betonte Brennschmerzen, ge-

triggert durch Hitze und körperliche Belastung. Gehäufte Fehlzeiten in der Schule. Erneute Diagnostik, insbesondere in der Neurologie. ENG wiederum ohne Befund. Diagnose: Verdacht auf somatoforme Schmerzstörung.

- Mit 16 Jahren weiterhin Schmerzen, fast tägliche Einnahme von Metamizol und Ibuprofen. Deshalb psychiatrische Vorstellung, sowie stationäre Aufenthalte in der Jugendpsychiatrie.
- Eigenmotivierte Vorstellung beim Dermatologen wegen zunehmender Angiokeratome im Genitalbereich, die kosmetisch stören. Keine Diagnostik,

jedoch kosmetische Laserbehandlung.

- Weiterhin krisenhafte Brennschmerzen an Händen und Füßen, zudem anamnestisch dauerhafte Parästhesien der Hände und Füße. Fortbestand der Diagnose somatoforme Schmerzstörung, dauerhafte Behandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI).

Weitere Diagnosen und Befunde

- Mit 29 Jahren Vorstellung beim Hausarzt, da sich die Brennschmerzen erneut verschlechtert haben, insbe-

sondere treten Schmerzattacken im Fitnessstudio auf. Der Patient berichtet zudem über Hypohidrose beim Sport. Erneute Zunahme der Angiokeratome genital, jetzt auch an den Händen (Abb. 3).

- In der Routineuntersuchung fällt eine Proteinurie auf, zunächst bei der Untersuchung mit Urin-Teststreifen, dann auch in der laborchemischen Urindiagnostik (ca. 900 mg/24 h), bei sonst normalen Nierenwerten.
- Daraufhin Überweisung zum Nephrologen zur Abklärung des Verdachts auf Glomerulonephritis. Eine Nierenbiopsie erbringt keinen Hinweis auf eine Glomerulonephritis oder interstitielle Nephritis. Daher wird zunächst keine Therapie verordnet.
- Aufgrund der zunehmenden Proteinurie (>1g/24 h) wird erneut eine Nierenbiopsie vorgenommen. Diese ergibt wiederum keinen Hinweis auf eine Glomerulonephritis, jedoch den Nachweis von „Zebrakörperchen“. Daraufhin stellt der Hausarzt die Verdachtsdiagnose einer lysosomalen Speichererkrankung und veranlasst eine molekulargenetische Untersuchung sowie Laboruntersuchungen zum Nachweis eines Morbus Fabry.

Laborbefunde

- molekulargenetische Untersuchung: c.241T>G



Abb. 3: Angiokeratome
(© Prof. Dr. Thomas Duning, Münster)

- Aktivität α -Gal-A: 0,2 μ mol/l/h
- Lyso-Gb3-Konzentration: 108 ng/ml

Diagnose

Morbus Fabry (der Patient ist zum Zeitpunkt der Diagnose 30 Jahre alt).

Weitere Untersuchungen, Therapie und Verlauf

- Eine durch das Fabry-Zentrum initiierte Magnetresonanztomografie des Schädels erbringt den Nachweis von subkortikalen Mikroblutungen sowie einen lakunären ischämischen Defekt temporal links, ohne klinisches Korrelat.
- Beginn einer Enzyersatztherapie und einer Sekundärprophylaxe mit Azetylsalizylsäure sowie einer symptomatischen Therapie der neuropathischen

schmerz Brennschmerzen (Pregabalin, Duloxetin).

- Hierunter deutliche Besserung der Brennschmerzen und der Belastbarkeit. Keine Herzbeteiligung nachweisbar, jedoch Cornea verticillata und Hypakusis beidseits.

Literatur

1. Ishii S et al., Biochem Biophys Res Commun 1993; 197:1585–1589
2. Schäfer E et al., Hum Mutat 2005, 25:412
3. Tuttolomondo A, Oncotarget 2017, 8:61415–61424
4. Germain DP, Orphanet J Rare Dis 2010, 5:30
5. Namdar M et al., PLoS One 2012, 7:e36373
6. MacDermot KD et al., J Med Genet 2001, 38:750–760
7. MacDermot KD et al., J Med Genet 2001, 38:769–775
8. Reisin R et al., Int J Clin Pract 2017, 71: doi:10.1111/ijcp.12914
9. Horlemann J, Schmerzmedizin 2019, 35:30–33
10. Mitsias P, Levin SR, Ann Neurol 1996, 40:8–17
11. Ortiz A et al., Molecular Genetics and Metabolism 2018, 123:416–427
12. Fachinformation Galafold®, Stand: März 2019
13. Schiffmann R et al., JAMA 2001, 285:2743–2749
14. Schiffmann R et al., Muscle Nerve 2003, 28:703–710
15. Mauer M et al., J Med Genet 2017, 54:781–786
16. Hughes DA et al., J Med Genet 2017, 54:288–296
17. Schiffmann R et al., Orphanet J Rare Dis 2018, 13:68
18. Politei JM et al., CNS Neurosci Ther 2016, 22:568–576

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.
Bezeichnung: Galafold 123 mg Hartkapseln **Wirkstoff:** Migalastat-hydrochlorid

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält Migalastat-hydrochlorid (entspr. 123 mg Migalastat). Sonstige Bestandteile: Vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E171), Indigotin (E132), Schellack, Eisen(II, III)-oxid, Kaliumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 16 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α -Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Die Anwendung von Galafold wird bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Galafold ist nicht für die gleichzeitige Anwendung mit Enzyersatztherapie vorgesehen. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen; Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Depression, Parästhesie, Benommenheit, Hypästhesie, Schwindelgefühl, Herzklopfen, Dyspnoe, Nasenbluten, Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, Stuhldrang, Dyspepsie, Hautausschlag, Juckreiz, Muskelspasmen, Myalgie, Schiefhals, Schmerzen in einer Extremität, Proteinurie, Müdigkeit, Schmerzen, erhöhte Kreatinkinasekonzentration im Blut, Gewichtszunahme.

Verschreibungspflichtig. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amicus Therapeutics Europe Limited, Block 1, Blanchardstown Corporate Park, Ballycoolen Road Blanchardstown, Dublin, D15 AKK1, Irland Stand März 2019

IMPRESSUM Seltene Erkrankungen IM FOKUS | 1 | 2020

Herausgeber:

Amicus Therapeutics GmbH, München

Verlag:

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3
14197 Berlin

Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature.

Corporate Publishing Heidelberg:

Ulrike Hafner (Leitung),
Sabine Jost (verantwortlich)

© Springer Medizin Verlag GmbH

Geschäftsführer:

Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

Bericht: Dr. Silke Wedekind, Frankfurt/Main

Gestaltung & DTP: buske-grafik, Heidelberg

Druck: Druckpress GmbH, Leimen

Titelbild: Amicus Therapeutics GmbH, München

ISSN 2662-4699

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.