

## Vorwort

---

Bei den angeborenen Stoffwechselkrankheiten (IEM = »inborn errors of metabolism«) des Kindesalters haben frühe Diagnosestellung und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten dazu geführt, dass viele Patienten das Erwachsenenalter erreichen. Die Notwendigkeit einer geregelten Transition stoffwechselkranker Jugendlicher zur Erwachsenenmedizin wird zwar seit Langem betont, ist aber bisher national und international häufig noch unzureichend umgesetzt worden. Derzeit gibt es zudem kein Buch über Symptomatik, Therapie und Verlauf dieser seltenen Krankheiten bei Erwachsenen. Curricula, anhand derer interessierte Ärzte verschiedener Disziplinen für die Betreuung solcher Erwachsenen sensibilisiert und geschult werden können, existieren erst in Ansätzen. Die dank der Orphan-drug-Gesetzgebung existierenden neuen, potenten Behandlungsoptionen für diesen Kreis von Krankheiten sind im Allgemeinen wenig bekannt. Diese Lücken sollen von diesem praxisbezogenen Buch geschlossen werden, in dem vorwiegend Stoffwechselkrankheiten abgehandelt werden, die

1. monogen vererbt werden,
2. bei denen es eine signifikante Zahl erwachsener Patienten gibt und
3. für die eine wirksame, prognostisch bedeutsame Therapie besteht (z. B. Diät, Medikamente, Transplantation) und deren Behandlung daher nicht rein symptomatisch, supportiv oder palliativ ist.

Die angeborenen Stoffwechselkrankheiten lassen sich in 2 Gruppen einteilen: Eine Gruppe umfasst Krankheiten mit überwiegender Manifestation im Kindesalter, die zweite Gruppe Krankheiten mit überwiegender Manifestation im Erwachsenenalter. Krankheiten der erstgenannten Gruppe werden bei Kindern, z. T. nach der Geburt durch das Neugeborenencreening, diagnostiziert und behandelt, und eine Diagnosestellung jenseits der Kindheit kommt kaum noch vor. Für einen Teil dieser grundsätzlich nicht heilbaren genetischen Krankheiten existieren mehr oder weniger erfolgreiche Behandlungsmethoden, durch die jeweils Funktionsdefizite ausgeglichen werden können. Es ist aber davon auszugehen, dass bei jeder Stoffwechselkrankheit trotz Behandlung seit früher Kindheit chronische Defizite bestehen und Jugendliche und Erwachsene durch Langzeitschäden verschiedener Organe (ZNS, Leber, Nieren) symptomatisch werden. Bei fast allen diesen Krankheiten ist auch im Erwachsenenalter die in der Kindheit begonnene spezial-diätetische und/oder medikamentöse Behandlung fortzuführen. Besondere Vorsicht ist nach wie vor bei Zuständen mit Gewebskatabolie (Hunger, Fasten, interkurrente Erkrankungen, Operationen) geboten, und Aufklärung und Schulung über Risiken und Risikovermeidung während solcher Zustände sind dringend erforderlich. Später sind bei einzelnen Krankheiten ungeplante Schwangerschaften unbedingt zu vermeiden. Vielmehr kann ein optimaler Schwangerschaftsverlauf ohne Schäden für Mutter und Kind nur gewährleistet sein, wenn die spezial-diätetische Ernährung und das Monitoring (z. B. zur Vermeidung teratogener Schäden des Fetus bei einer Frau mit Phenylketonurie) spätestens ab Schwangerschaftsbeginn auf die Schwangerschaft abgestimmt werden. Ziel des vorliegenden Buches ist es, auf diese für die Erwachsenenmedizin wichtigen Punkte im Rahmen dieser Krankheitsgruppe einzugehen. Demgegenüber wird auf die Darstellung von Diagnostik und Krankheitsverlauf in der Kindheit weitgehend verzichtet.

Bei der zweiten Gruppe von Krankheiten mit überwiegender Manifestation bei Erwachsenen sind das diagnostische/differenzialdiagnostische Vorgehen und die Therapie traditionell Domänen der Erwachsenenmedizin. Um in diesem Buch dieser Krankheitsgruppe ge-

recht zu werden, wird besonderer Wert auf eine Übersicht verschiedener Leitsymptome von Stoffwechselkrankheiten mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter sowie auf die jeweils erforderliche Diagnostik gelegt.

Das vorliegende Buch besteht aus einem allgemeinen (Teil I, II und III) und einem speziellen Teilbereich (Teil IV und V). Im Teil I wird umfassend auf die Besonderheiten angeborener Stoffwechselkrankheiten eingegangen.

In Teil II, »Transition und Betreuung Erwachsener«, wird zunächst über den Stand der Transitionsmedizin in Deutschland, Großbritannien und den Niederlanden berichtet. Obwohl die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Transition bei chronischen Krankheiten schon vor über 10 Jahren formuliert wurden und in mehreren Fachgebieten Transitionsmodelle (z. T. auch als Ergebnisse von Konsensuskonferenzen) umgesetzt wurden, weist die Transitionsmedizin im Bereich der angeborenen Stoffwechselkrankheiten deutliche Defizite auf. Vielfach werden lokale Lösungen ohne gesicherte Finanzierung und wissenschaftliche Begleitung praktiziert. Eine durchgreifende Verbesserung ist nur dann zu erwarten, wenn Transitionsprogramme auf Systemebene – einschließlich finanzieller Vergütung – sowie auf den Ebenen der Institutionen und Gesundheitsberufe abgebildet werden.

Ein weiterer Beitrag dieses Buchteils beschäftigt sich mit den sozialpolitischen Aspekten der Behandlung Erwachsener mit diesen seltenen Krankheiten. Dabei wird insbesondere auf die in der EU und in Deutschland erforderlichen Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit seltenen Krankheiten eingegangen. Ein zusätzlicher Beitrag beschäftigt sich mit den Selbsthilfegruppen aus der Sicht Betroffener.

Im Teil III werden diverse »Leitsymptome bei Stoffwechselkrankheiten mit Erstmanifestation im Erwachsenenalter« präsentiert. Dabei wird auch auf die speziellen labordiagnostischen Verfahren zur Messung bestimmter Metaboliten eingegangen, die in der Erwachsenenmedizin weniger geläufig sind.

In Teil IV und V, dem »speziellen« Teilbereich des Buches, werden knapp 40 Krankheiten bzw. Krankheitsgruppen – davon 22 Krankheiten mit überwiegender Manifestation im Kindesalter und 16 mit überwiegender Manifestation bei Erwachsenen – spezifisch beschrieben. Im Fokus des Buches stehen praktische Hinweise zur Symptomatik angeborener Stoffwechselkrankheiten im Erwachsenenalter und eine detaillierte Beschreibung der Therapie. Jeder Krankheit bzw. Krankheitsgruppe wurde eine instruktive Fallbeschreibung vorangestellt.

Die beigegefügte  Tab. 1 zeigt, dass sich die Jugendlichen und Erwachsenen in Deutschland, Österreich und der Schweiz, die von einer dieser knapp 40 Krankheiten betroffen sind, trotz der Seltenheit ihrer Erkrankung zu der beeindruckenden Zahl von knapp 40.000 (ohne monogene Lipidstoffwechselstörungen) aufsummieren.

Wir stehen erst am Anfang der Behandlung von Erwachsenen mit seltenen Stoffwechselkrankheiten. Das Gebiet wird sich in Zukunft insbesondere durch Einsatz neuer Therapien (z. B. Chaperone) ausweiten, und es wird für die verschiedenen Fachgebiete – Allgemeinmedizin, innere Medizin, Gynäkologie/Geburtshilfe, Neurologie, Psychiatrie – an Bedeutung gewinnen. Mit diesem Buch soll der Grundstein für einen Bereich der Stoffwechselmedizin bei Erwachsenen gelegt werden, der in der Pädiatrie bereits voll etabliert ist und mit dem für viele Patienten in der Kindheit Tod und schwere Organschäden abgewendet werden konnten.

Um die erwähnten Krankheiten genau zu identifizieren, wurden jeweils die OMIM-Einträge (Online Mendelian Inheritance of Man) aufgeführt (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>). Bei allen weiteren Fragen zu angeborenen Stoffwechselkrankheiten sei auch auf Orphanet, das Portal für seltene Krankheiten und »orphan drugs« (<http://www.orpha.net>) verwiesen.

Fast zu jeder Krankheit in diesem Buch gibt es eine oder mehrere Broschüren mit Inhalten zu Entstehung, Symptomatik, Diagnostik und insbesondere Behandlung. Zwar in erster Linie

für Patienten gedacht, sind sie auch für das medizinische Assistenz-Personal äußerst hilfreich. Die Broschüren werden von Selbsthilfeorganisationen, Behandlungszentren für Stoffwechselkrankheiten oder Firmen, die an der Herstellung oder dem Vertrieb von Produkten für die Behandlung der Stoffwechselkrankheiten beteiligt sind, zusammen mit Experten angefertigt und sind in der Regel über das Internet abrufbar.

Für Auskünfte zu diesen Krankheiten sei auch auf die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS) (<http://www.aps-med.de>) und die Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin (ASIM) (<http://www.asim-med.de>) verwiesen.

Dieses Buch ist den ca. 50.000 Patienten mit Stoffwechselkrankheiten gewidmet, für die Versorgungsstrukturen auf aktuellem Stand noch eine Utopie sind. Hemmend für das Gebiet der Stoffwechselmedizin sind nach unserem Dafürhalten a) die Geringschätzung der Biochemie und Molekularbiologie in der medizinischen Grundausbildung, b) der mangelnde Stellenwert einer umfassenden körperlichen Untersuchung im Medizinstudium, c) die Organzentrierung in der Inneren Medizin, d) die abnehmende Wertschätzung einer rein intellektuellen ärztlichen Leistung, e) die Fixierung des DRG-Systems auf ertragreiche interventionelle Prozeduren mit hohem technischen Aufwand sowie f) die weitgehende Abwesenheit attraktiver handwerklicher, manueller Prozeduren in diesem Fachgebiet, die Begeisterung und Engagement von Nachwuchskräften wecken können. Fördernd für das Gebiet sind a) die Orphan-drug-Gesetzgebung sowie b) das klare politische Bekenntnis in den deutschsprachigen Ländern sowie Europa, den seltenen (sic!) Krankheiten vermehrte Aufmerksamkeit zu widmen, c) die klar erkennbaren Fortschritte in der medizinischen Grundlagenforschung sowie d) das überproportional ausgeprägte Engagement von Patienten mit Stoffwechselkrankheiten und ihren Angehörigen in Organisationen und Selbsthilfegruppen. Angesichts der Tatsache, dass die pathophysiologischen Ursachen der meisten in diesem Buch geschilderten Krankheiten oft seit vielen Jahrzehnten sehr gut verstanden sind und differenzielle Behandlungsansätze existieren, ist zu wünschen, dass hier eine Neuorientierung stattfindet. Hierzu soll das vorliegende Buch beitragen.

■ **Tab. 1** Die Anzahl diagnostizierter jugendlicher und erwachsener Patienten mit genetisch bedingten Stoffwechselkrankheiten in Deutschland, Österreich und der Schweiz im Jahr 2014<sup>a</sup>

| Stoffwechselkrankheit                       | Geschätzte Anzahl |
|---------------------------------------------|-------------------|
| Ahornsirupkrankheit                         | 100               |
| Alkaptonurie                                | 50                |
| $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel              | 8.000             |
| Biotinidasemangel                           | 75                |
| Carnitin-Palmitoyltransferase-II-Mangel     | 200               |
| Cholestasesyndrome                          | 500               |
| Cholesterinesterspeicherkrankheit (CESD)    | 20                |
| Congenital disorders of glycosylation (CDG) | 50                |
| Fabry-Krankheit                             | 700               |
| Fettsäureoxidationsstörungen (langkettige)  | 500               |
| Fruktoseintoleranz, hereditäre (HFI)        | 1.700             |

**Tab. 1** (Fortsetzung)

| Stoffwechselkrankheit                        | Geschätzte Anzahl  |
|----------------------------------------------|--------------------|
| Galaktosämie                                 | 300                |
| Gallensäurensynthesestörungen                | 20                 |
| Gaucher-Krankheit                            | 400                |
| Glutarazidurie Typ I                         | 25                 |
| Glykogenose des Muskels (GSD Typ V, McArdle) | 300                |
| Glykogenosen der Leber (GSD Typ I)           | 200                |
| Hämochromatose                               | 6.000              |
| Harnstoffzyklusdefekte                       | 150                |
| Homozystinurie                               | 100                |
| Hyperoxalurien                               | 75                 |
| Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie        | 6.000              |
| Isovalerianazidämie                          | 75                 |
| MCAD-Mangel                                  | 250                |
| Mitochondriopathien                          | 6.500              |
| Mukopolysaccharidosen                        | 350                |
| Peroxisomale Krankheiten (X-ALD/AMN)         | 1.000              |
| Phenylketonurie (Schwangerschaften)          | 50 <sup>b</sup>    |
| Pompe-Krankheit                              | 150                |
| Porphyrien, akute                            | 1500               |
| Porphyrien, chronische                       | 6.000 <sup>c</sup> |
| Propionazidämie, Methylmalonazidurie         | 100                |
| Tetrahydrobiopterinmangelkrankheiten         | 50                 |
| Tyrosinämie, hereditäre                      | 25                 |
| Wilson-Krankheit                             | 1000               |
| Zerebrotendinöse Xanthomatose                | 20                 |
| Zystinose                                    | 50                 |
| Summe                                        | 42.485             |

<sup>a</sup> Die Zahlen beruhen auf Schätzungen der Autoren und geben die tatsächlich bekannte Patientenzahl, nicht die aufgrund epidemiologischer und populationsgenetischer Erkenntnisse geschätzte Dunkelziffer wieder.

<sup>b</sup> Schätzung pro Jahr.

<sup>c</sup> Circa 60 % der Patienten leiden an einer erworbenen, nicht an der genetisch bedingten Form der akut-intermittierenden Porphyrie (AIP).

Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen  
vom Dahl, S.; Lammert, F.; Ullrich, K.; Wendel, U. (Hrsg.)  
2014, XXXIV, 501 S., Hardcover  
ISBN: 978-3-642-45187-4