

Rare Diseases – Orphan Diseases
Seltene Erkrankungen
in der Hausarztpraxis

MR Dr. Reinhold Glehr
8230 Hartberg



... ein paar gesundheitspolitische Stichworte

neue Medikamente - wesentliche Verbesserungen von Diagnostik und Behandlung seltener Erkrankungen

Orphan Drugs – Kostenproblem für das Gesundheitssystem

Rehabilitationseinrichtungen für Patienten mit seltenen Erkrankungen, insbesondere für Kinder

Zentren in Österreich

Netzwerke weltweit

Selbsthilfegruppen

Register seltener Erkrankungen - systematische Erfassung von Diagnosen, Therapien, Komplikationen

... und was betrifft die Hausarztmedizin?

Seltene Erkrankungen



- chronisch, komplex, schwerer Verlauf, evtl. lebensverkürzend oder mit Invalidität
- selten, wenn < 5 von 10.000 Menschen betroffen
- ca. 80 Prozent genetisch
- 8000 definierte Krankheitsbilder
- 6–7 Prozent der Bevölkerung



Patienten berichten Beschwerden in der Hausarztpraxis

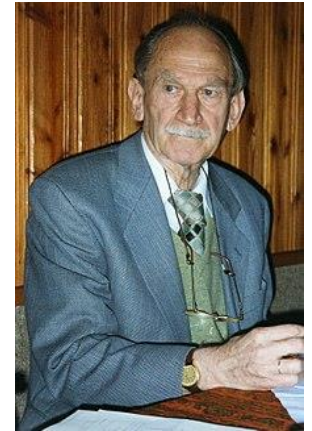


- ... die in kein Muster passen
- ... die meist mehrere Organsysteme betreffen
- ... die progredient sind
- ... die wenig Symptomwechsel zeigen
- ... bei denen sich die Patienten missverstanden fühlen
- ... die oft psychosomatisch fehlinterpretiert werden

Zum Begriff „Diagnose“



- Summe der Erkenntnisse, die den Arzt zu seinem Handeln und Verhalten veranlasst. Dass die Summe dieser Erkenntnisse in einem Worte ausdrückbar sei, ist eine Forderung, die man aber fallen lassen kann ...
(Koch Richard, Die ärztliche Diagnose, 1917)
- Wissenschaftlich zwingende Zuordnung eines Beratungsergebnisses zu einem Krankheitsbegriff bzw. einer Krankheitsentität
(Robert N. Braun, praktischer Arzt, 1914–2007)
- Benennung einer Erkrankung und Endpunkt des diagnostischen Prozesses, in dem aus der Konstellation von Symptomen sowie erhobenen Untersuchungsbefunden eine Zuordnung zu einem bekannten Krankheitsbild gelingt. (Pschyrembel, online 2018)



Was eine medizinische Diagnose nicht ist ...



Zusammenfassung eines Beratungsanlasses

Bild einer individuellen Situation

gemeinsamer Vorstellungsrahmen von Patient und Arzt

Summe von „Illness – Disease – Sickness“

... und gerade bei seltenen Erkrankungen brauchen wir gute Diagnosen

Diagnosen bei seltenen Erkrankungen



Schutz vor unnötiger weiterer Diagnostik oder falscher Therapie

Verhinderung, dass die Patienten **im falschen Eck landen**

... **symptomatische Therapie** kann den Verlauf zwar oft bremsen, eventuell gibt es aber auch eine **kausale Therapie**

Anlass für genetische Umfelduntersuchung

Grundlage einer (vorsichtigen) **Prognose**

... und dann gibt es Abkürzungen für
Diagnosen



PAH, IPF, CF, ATTR, PV, ET, FCS, DMD,
BMD, SMA, PWS, FMF, FRDA

Pulmonale arterielle Hypertonie, idiopathische Lungenfibrose, cystische Fibrose, Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie, Polycythaemia vera, essenzielle Thrombocythämie, familiäre Chylomikronaemie, Duchenne-Muskeldystrophie, Becker-Muskeldystrophie, spinale Muskeldystrophie, Prader-Willi-Syndrom, familiäres Mittelmeerfieber, Friedreich-Ataxie

„Alles ist Krankheit!“

Illness – Disease – Sickness



Illness (subjektives Erleben)

Ich fühle mich krank!
Niemand sagt, was mir fehlt!
Es muss eine Ursache geben!

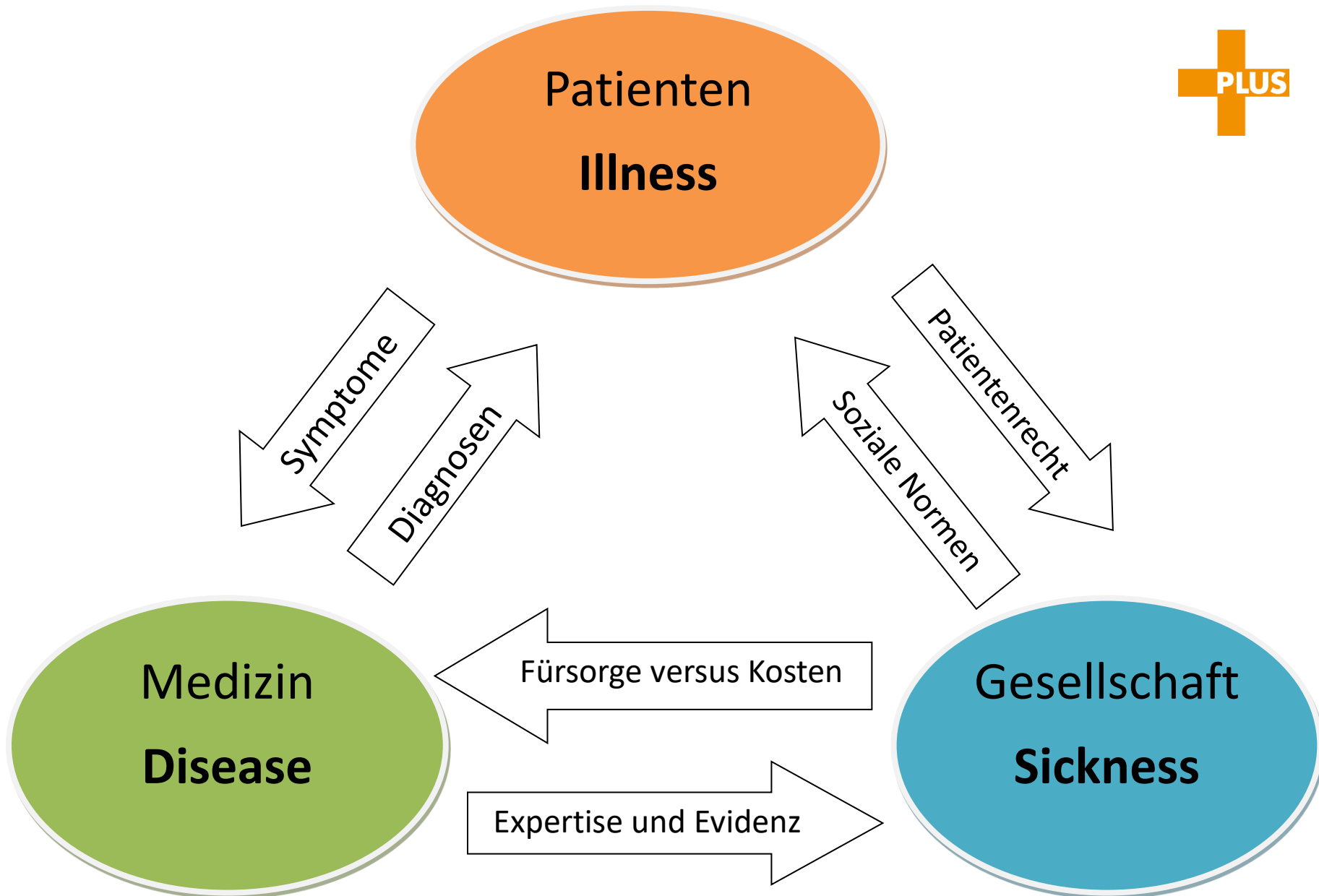
Disease (objektive Befunde)

Das Muster kenne ich nicht!
Wie stelle ich nur die Diagnose?
Wo ist der „best point of service“?

Sickness (gesellschaftlich anerkanntes Kranksein)

Wie viel kostet das?
Wie ist die Prognose?
Was ist die Aufgabe der Sozialversicherung?
Wie steht es mit der Arbeitsfähigkeit?

„practitioners perspective“;
GP Courses, MedUni Ottawa



Hausärzte sind häufig die Ersten ...



Kein Organ-Fachgebiet fühlt sich „zuständig“, da gleichzeitig mehrere Organbereiche betroffen.

Häufig endet eine spezialistische Diagnostik in der Sackgasse eines Teilbereichs.

Fehlender Nachweis einer Organkrankheit legt eine psychische Störung nahe.

Ethische Konflikte entstehen durch Patienten-Drängen zu diagnostischen Maßnahmen, zu Überweisungen mit Vorgaben der Soz.-Vers.: „Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten.“

Hausärztliche Methode: Offenhalten der Diagnose



Unter abwartendem **Offenhalten der Diagnose** zunächst meist symptomatische Therapie und Beobachtung des Verlaufs

Bei unerwartetem Verlauf (Verschlechterung oder Nicht-Besserung) **Eskalation von Diagnostik** und Therapie, **Einbezug von Spezialisten**

Organspezialist zieht sich aber evtl. zurück: „In meinem Gebiet ist alles in Ordnung!“ oder „Meinen Teil habe ich behandelt!“

Patienten bleiben bei Hausärztin/Hausarzt und drängen auf eine Problemlösung, sie/er sucht nach einem „**Zentrum für seltene Erkrankungen**“.

Hausärztliche Methode

Kategorisierung



Wahrnehmungsinhalte werden durch kategoriales Denken **intuitiv sortiert**

Mustererkennung, Ähnlichkeiten, theoretisches und praktisches Vorwissen

Interpretation und **Bewertung** von Symptomen ist fundamentale Vorgang bei der Kategorisierung:

Widersprüchlich oder schlüssig

Bei multiplen Beschwerden: wechselnd oder konstant

Mehr psychisch oder mehr somatisch oder beides

Frühsymptomatik von etwas?

Therapieversagen?

Somatoforme Störung



Psychische Störungen mit körperlichen Symptomen, die eine somatische Erkrankung nahelegen,

für die sich jedoch keine organische Ursache finden lassen

oder bei denen vorhandene somatische Befunde nicht Art und Ausmaß der Symptomatik erklären.

Behandelt wird psychotherapeutisch!

„Somatoform“ versus „seltene Erkrankung“



- Somatoform
 - biografische Belastungen
 - psychosoziale Konflikte
 - auffälliges Inanspruchnahme-Verhalten
 - multiple, wiederholt auftretende, wechselnde körperliche Symptome
- Seltene Erkrankung:
 - wenig Symptomwechsel
 - Betroffenheit mehrerer Organsysteme
 - Progredienz

2 junge Frauen mit Fieberschüben



Mutter

- Mit 11 Jahren appendektomiert
- Danach 2x pro Jahr Fieberschübe bis 40°C mit hohen Entzündungswerten und Meteorismus
- Mit 18 Jahren erste Cortisontherapie, rasche Besserung
- Vater und Bruder ähnliche Symptomatik
- Großvater „Malaria“
- Genetische Untersuchung sichert die Diagnose:
„autosomal-dominant periodisches Fiebersyndrom“

Tochter

- Mit 11 Jahren hochfieberhafter Infekt mit Appendizitis-Verdacht
- Mit 15 Jahren hohes Fieber, Bauchschmerz, Ultraschall negativ, unklare Diagnose nach 2 stationären Aufenthalten
- Hausärztlicher Therapieversuch mit Cortison bringt rasche Besserung.
- Genetische Untersuchung nach Geburt negativ! Neuerliche genetische Untersuchung mit 15 nun positiv!

Orphanet

benigne paroxysmale Peritonitis / benigne rekurrende Polyserositis /
paroxysmale familiäre Polyserositis / familiäres Mittelmeerfieber

TRAPS (Tumornekrosefaktor-RezeptorAssoziiertes Periodisches Syndrom)



- Beginn vor dem 30. Lebensjahr
- Fieberattacken bis 40°C, 12–72 Stunden, 1–4 Tage
- Auslöser: Stress, Kälte, fettreiche Mahlzeit, Infektionen, Menstruation
- Vorher leichte Symptome: Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Dyspnoe, Arthralgie, Kreuzschmerzen, Asthenie, Angst
- Diffuse oder lokalisierte Leibschmerzen, Obstipation, Gelenkschmerzen, evtl. Thoraxschmerzen (Pleuritis / Perikarditis)
- Hautveränderungen bei 7– 40 % der Patienten
- Mögliche Komplikation: Amyloidose Typ AA
- Voraussagewert einer genetischen Analyse: 70–80 %
- Langzeittherapie: Colchicin

Zwillingsbrüder mit

Dysarthrie, Ataxie, Muskelschwäche, Blasenentleerungsstörung,
Hyperventilationssyndrom, paroxysmale Tachy-Arrhythmien



2002 Rückenschmerzen, juvenile
Osteoporose, diverse Verletzungen

2007 **Gangstörung**, Mikrohämaturie
2013 **Blasenentleerungsstörung**

2017 **paroxysm. Tachykardie**,
Katheterablation, Kardiomyopathie
unklarer Genese

2018 wiederholte tachykarde, hypertone
Krisen

2018 **Rückenschmerzen**, Atemnot
(Angst, Panik)

2019 Septumplastik

2002 rezidiv Atemwegsinfekte,
Rückenschmerzen

2009 Atemnot, Asthma bronchiale
2012 **Gangstörung**, Fußschmerzen

2016 **Blasenentleerungsstörung**

2017 **paroxysm. Tachykardien**,
Katheterablation, Kardiomyopathie
unklarer Genese

2017 Ösophagusmotilitätsstörung

2018 **Rückenschmerzen**, Atemnot, Angst,
wiederholt Tachykardien

Septumplastik bereits 2016

Orphanet: Friedreich-Ataxie



autosomal-rezessiv vererbt, Beginn in Kindheit oder Adoleszenz

Koordinationsschwierigkeiten, Dysarthrie, Areflexie, verminderte Tiefensensibilität, Hohlfuß, Skoliose, Ataxie

Kardiomyopathie, häufig Diabetes mellitus
Verlust der Gehfähigkeit nach 10 bis 20 Jahren

Ursache: Mangel an Frataxin (Funktion der Mitochondrien und zelluläre Energiestoffwechsel beeinträchtigt)

Therapieversuche zielen auf Wiederherstellung der Mitochondrienfunktion

Für neurologische und kardiologische Symptome Betreuung im Vordergrund,

ggf. auch Diabetes mellitus

Nikolaus Friedreich (1825–1882)



1863: „Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge“



Fratxin: kleines Protein, das beim mitochondrialen Eisentransport eine Rolle spielt

vor allem im Kleinhirn, Motoneuronen, Pankreas und Herzmuskel

Eine jetzt 45-jährige Frau mit gehäuften Infekten, Kopfschmerzen, Hautproblemen



vor ca. 20 Jahren Beginn:

häufige Infekte, **Kopfschmerzen**, fleckige **Hautrötungen**,
Lichtempfindlichkeit der Haut
später Schmerz / **Gelenkschwellungen**
phasenhaft Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Frösteln

vor 8 Jahren: Raynaud-Syndrom

seit 1 Jahr: Hämaturie

Diagnose: systemischer Lupus erythematodes (SLE)

... zwei Brüder mit Muskeldystrophie Duchenne, 14a und 18a



Bitte der Mutter: Impfen der ganzen Familie gegen Covid-19?

- Empfehlung Mitte Jänner 2021: Menschen mit Behinderungen, die von der Behindertenhilfe begleitet werden, sowie jene mit persönlicher Assistenz werden in Phase 1 geimpft. Auch Personal, das Menschen direkt unterstützt (Krankenpflege, 24-Stunden-Pflege, persönliche Assistenz von Menschen mit Behinderungen), soll in dieser Phase geimpft werden.

Klinik verweist zum Hausarzt

- 18-Jährigen: ja
- Für 14-Jährigen ist der Impfstoff nicht zugelassen

Kategorisierung heute:

Suche in Datenbanken



Stichworte:

- **Kopfschmerz, Erythem, Gelenkschwellung**

[symptoma.de](https://www.symptoma.de):

1. SLE
2. Sarkoidose

[symptomsuche.at](https://www.symptomsuche.at):

SLE nicht unter Treffern

[Findzebra.com](https://www.findzebra.com):

SLE nicht unter Treffern

Orphanet: wenn Diagnose bekannt!

SLE



- Englische Kurzbeschreibung:

Wide spectrum of clinical manifestations:

cutaneous (malar rash, photosensitivity), ocular (keratoconjunctivitis sicca, retinopathy), gastrointestinal (oral ulceration, abdominal pain), cardiac (atherosclerosis, chest pain), pulmonary (serositis, pleurisy), musculoskeletal (arthralgia, myalgia), renal (nephritis, hematuria), constitutional (fatigue, loss of appetite) neuropsychiatric (mood and cognitive disorders)

- Artikel für die allgemeine Öffentlichkeit

Allgemeinsymptome, Organbefall, Verlauf, Behandlung, Langzeitprognose, Lebensstilempfehlungen, Schwangerschaft, Selbsthilfeorganisationen

- Links für Spezialisten

40-Jährige mit Diabetes mell. Typ 1



- Plötzlich neue Symptomatik: Müdigkeit, Schwäche, rezidiv. abdominelle Schmerzen mit Übelkeit, Durchfall
- In der Folge Hyperthyreose, Vitiligo
- Diagnosestellung an der endokrinologischen Ambulanz:
**polyglanduläres Autoimmunsyndrom mit Beteiligung von
Schilddrüse, Pankreas, Nebenniere**

Stichworteingabe bei www.symptoma.de



- Müdigkeit, Schwäche, abdominale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Vitiligo, Hyperglykämie
- Ergebnis:
 1. M. Addison
 2. hepatische Porphyrie
 3. polyglanduläres Immunsyndrom

Ein 55-Jähriger mit chron. erhöhter GGT



Trinkt glaubhaft kaum Alkohol

Hat lange an einer Tankstelle gearbeitet

Normales Alpha-1-Fetoprotein

keine Infekt-Hepatitis

Sonografie unauffällig

Patient berichtet: **Cousine mit Hämochromatose**

Symptomsuche – Datenbanken

- Stichwortsuche:
 - » erhöhte Gamma-Glutamyltransferase
 - » Alpha-1-Fetoprotein negativ
 - » Hepatitis-Antikörper negativ

keine Treffer!

- Versuche mit Transaminasen + Hämochromatose, Hämochromatose, Haemochromatose:

Findzebra: an 3. Stelle „African Iron Overload“

Symptomat.de: keine brauchbaren Ergebnisse

Symptomsuche.at: keine brauchbaren Ergebnisse

Orphanet



- [Hämochromatose, autosomal-dominante](#)
- [Hämochromatose durch Ferroportin-Defekt](#)
- [Hämochromatose, hereditäre, autosomal-dominante](#)
- [Hämochromatose, hereditäre seltene](#)
- [Hämochromatose, juvenile](#)
- [Hämochromatose, neonatale](#)
- [Hämochromatose, TFR2-Gen-assoziierte](#)
- [Hämochromatose Typ 1, symptomatische Form](#)
- [Hämochromatose Typ 2](#)
- [Hämochromatose Typ 3](#)
- [Hämochromatose Typ 4](#)
- [Hämochromatose Typ 5](#)

Stichwortsuche



- EBM_Guidelines:
 - Stichwort „Leberwerte“ und „Abklärung eines Patienten mit auffälligen Leberwerten“ ergibt Hinweis auf Ferritin
 - Stichwort „Haemochromatose“ ergibt einen langen Text, schwächt bei Leberwerten eher ab!
- DocCheckFlexikon:
 - Stichwort „Haemochromatose“ ergibt Laborempfehlung:
 - Eisen: keine diagnostische Bedeutung, korreliert nicht mit Speichereisen
 - Ferritin: meistens über 500 µg/ml, jedoch auch bei Entzündungen erhöht
 - Transferrinsättigung: Normaler Wert schließt Hämochromatose weitgehend aus.

„Alles ist Krankheit“

Illness – Disease – Sickness



- **Illness**
 - Niemand weiß, was mir fehlt!
 - Werde ich ernst genommen?
- **Disease**
 - Wer stellt nun wirklich die Diagnose?
 - Gibt es ein Expertisezentrum mit Zeit, Erfahrung, richtiger Therapie und einem Termin?
- **Sickness**
 - Bekomme ich finanzielle Unterstützung?
 - Wie lange werde ich noch arbeiten können?
 - Wie geht es mit meiner Familie, meinen Finanzen weiter?

ZENTREN FÜR SELTENE KRANKHEITEN



LKH Bregenz:

Landeskrankenhaus (seltene.krankheiten@lkhb.at)

MUI Innsbruck:

Medizinische Genetik; Dermatologie

Uni-Klinikum Salzburg:

Dermatologie (Epidermolysis bullosa); Pädiatrie; (info@zsk-salzburg.at)

MedUni Wien:

CeRUD – Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases (cerud.meduniwien.ac.at)

JKU Linz:

Humangenetik; Kinderurologie (europäisches Expertisezentrum);

MedUni Graz:

Pädiatrie; Humangenetik

Prorare Austria

Dachverband für Patientenorganisationen und Selbsthilfegruppen



- Bgld.: Tay Sachs, M. Sandhoff,
- Knt.: interstitielle Zystitis, Glykogenose 1b
- NÖ: Osteogenesis imperf., Mondscheinkinder, Lungenfibrose
- OÖ: M. Gauche, Mukopolysacharidosen
- Sbg.: Prader-Willi-Syndrom, „complex regional pain syndrome“
- Stmk.: Alpha 1, Rett-Syndrom, Ösophagusatresie,
- Tirol: M. Fabry, Smith-Magenis-Syndrom
- Vbg.: Narkolepsie, tuberöse Sklerose
- Wien: Angelman-Syndrom, Dystonie, ektodermale Dysplasie, Epidermolysis bullosa

Unsere Botschaften bei seltenen Erkrankungen ?



- Information, Patienten wissen aber oft bereits mehr ...
- Mitfühlen statt Mitleiden (Illness)
- Gefühle erfragen
- Zuhören mit emotionaler Distanz (Hilfe überlegen, suchen, finden ...)
- Prognose offen lassen (... der Prognose entkommen!)
- Symptomlinderung, Unterstützung, Begleitung
- Lösungsorientierung, Suche nach Zentren, nach Fachleuten in allen Professionen

Interessenkonflikte



- keine

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!