Downloaded from UvA-DARE, the institutional repository of the University of Amsterdam (UvA)
http://dare.uva.nl/document/352580

File ID	352580
Filename	Samenvatting

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type	Dissertation
Title	Fabry disease: studies on diagnosis, screening and patients' perspectives
Author	M.G. Bouwman
Faculty	Faculty of Medicine
Year	2012
Pages	207
ISBN	978-94-6182-058-7

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:
http://dare.uva.nl/record/408102

Copyright

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use.

UvA-DARE is a service provided by the library of the University of Amsterdam (http://dare.uva.nl)

SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de resultaten beschreven van een aantal studies die gericht zijn op het verkrijgen van meer inzicht in de pathofysiologie van de ziekte van Fabry, het verruimen van de kennis over het fenotype van deze ziekte bij vrouwen en het verkrijgen van kennis over de kwaliteit van leven en levensloop van jongvolwassenen met de ziekte van Fabry. Tot slot worden huidige methodes van vroege opsporing van deze ziekte besproken en worden aspecten beschreven die van belang zijn voor de beslissing of de ziekte wel of niet in het neonatale bevolkingsscreeningsprogramma (de hielprikscreening) opgenomen zou moeten worden.

Hoofdstuk 1 geeft een korte samenvatting van de geschiedenis, de klinische verschijnselen, aspecten van de pathofysiologie, diagnose en behandeling van de ziekte van Fabry.

In hoofdstuk 2 wordt de stapeling van glycosfingolipiden in placentaweefsel van twee vrouwen met de ziekte van Fabry onderzocht. De eerste placenta behoorde bij een niet aangedaan jongetje (placenta A), de tweede bij een meisje die wel draagster bleek van de ziekte. In placenta A werd geen stapeling gevonden, noch aan de moederlijke noch aan de foetale kant. In placenta B werd alleen stapeling gezien in de gladde spiercellen van de navelstreng, niet in de placenta zelf. De mate van stapeling blijkt aldus zeer heterogeen. Hierbij spelen waarschijnlijk de ernst van de ziekte bij de moeders, het geslacht van de foetus en het al dan niet aanwezig zijn van de ziekte bij de foetus een rol. Daarnaast kan een mogelijk effect van enzymtherapie in placenta B niet worden uitgesloten, aangezien moeder B hier tijdens de zwangerschap mee werd behandeld.

In hoofdstuk 3 wordt de diagnostische waarde van een nieuwe en veelbelovende marker voor de ziekte van Fabry beschreven. Van 37 mannen en 55 vrouwen met de ziekte van Fabry werd in het plasma de concentratie van de stof globotriaosylsphingosine, 'lysoGb3', bepaald vóór de start met behandeling met enzymtherapie. De relatie tussen de lysoGb3 concentratie en ziekte-ernst en lysoGb3 concentratie en ziekteparameters werd onderzocht. De lysoGb3 concentratie was verhoogd in het plasma van alle Fabry-patiënten, behalve bij een aantal jonge meisjes met Fabry. Hieruit concluderen wij dat lysoGb3-bepaling gebruikt kan worden om de diagnose ziekte van Fabry te bevestigen. In patiënten met een atypische vorm van de ziekte van Fabry bleek de concentratie van het lysoGb3 niet verhoogd. Er bestond een correlatie tussen concentratie van lysoGb3 en ziekte-ernst, en lysoGb3 bleek een onafhankelijke voorspeller van het optreden van cerebrovasculaire verschijnselen bij mannen en linkerventrikel-hypertrofie bij vrouwen.

In hoofdstuk 4, worden de enzymatische, biochemische en moleculaire karakteristieken beschreven van een meisje met de ziekte van Fabry. Dit meisje bleek al op de jonge leeftijd van 13 jaar witte stofafwijkingen in de hersenen te hebben, passend bij de ziekte van Fabry. Ondanks behandeling met

enzymtherapie kreeg zij een hemorragisch infarct op de leeftijd van 15 jaar. Enzymactiviteit van het alpha-galactosidase A, gemeten in leukocyten, was sterk verlaagd (1.8 ng/mmol/hr) en plasma lysoGb3 was sterk verhoogd (99 nmol/ml), wat verklaard kon worden door 100% inactivatie van het vaderlijke wild-type allel in leukocyten. Deze bevindingen ondersteunen de hypothese dat een scheve X-inactivatie een rol speelt bij het klinische fenotype van vrouwen met de ziekte van Fabry. Echter, andere, nog onbekende factoren spelen zeker een rol bij het opvallend hoge aantal vrouwen met verschijnselen van deze X-gebonden ziekte. Deze bevindingen ondersteunen de aanbeveling dat, ongeacht het geslacht, beeldvorming van de hersenen vanaf een vroege leeftijd verricht dient te worden.

Om het vóórkomen van klachten bij vrouwen met de ziekte van Fabry te bestuderen, en om aspecifieke klachten geuit door vrouwen met de ziekte van Fabry beter te kunnen duiden, werd een vragenlijst ontwikkeld. In **hoofdstuk 5** beschrijven we de resultaten van deze vragenlijststudie, waar 63 vrouwelijke Fabry-patiënten en 52 controles aan deelnamen. Vermoeidheid, hartkloppingen, pijn in handen en voeten, gewrichtsklachten, duizeligheid, libidoverlies en eiwitverlies in de urine tijdens de zwangerschap werden significant vaker gerapporteerd bij Fabry-patiënten dan bij controles. Ondanks het feit dat deze klachten ook in een groot deel van de controles aanwezig waren, verdienen deze klachten verdere aandacht van behandelend artsen om het belang van deze klachten beter te kunnen begrijpen.

In **hoofdstuk 6** bestuderen wij de psychosociale ontwikkeling en kwaliteit van leven van 28 jongvolwassenen met de ziekte van Fabry, door middel van de Course of Life- en de Short-Form-36-vragenlijsten. In vergelijking met een normatieve populatie van dezelfde leeftijd, bleek de sociale ontwikkeling van Fabry jongens achtergebleven. Zij bleken minder deel te nemen aan sport en minder uit te gaan. Onze hypothese is dat dit verschil verklaard kan worden door onbehandelde acroparesthesieen, pijnklachten in handen en voeten, die verergeren tijdens warmte en inspanning. Deze observatie benadrukt het belang van adequate pijnbehandeling. Daarnaast bleken de jongvolwassenen een verminderde kwaliteit van leven te scoren in de lichamelijke domeinen. Behalve deze gevonden verschillen bleken de psychoseksuele ontwikkeling, de autonomie ontwikkeling en de socio-demografische uitkomsten niet te verschillen ten opzichte van de normatieve populatie, wat geruststellend is voor families met kinderen met de ziekte van Fabry.

Er is tegenwoordig heel veel medische informatie op het internet beschikbaar voor zowel patiënten als artsen. Voor zeldzame ziektes kan het internet een belangrijk hulpmiddel zijn bij het diagnostische proces. In **hoofdstuk 7** beschrijven wij twee casus waarin bezorgde ouders een juiste diagnose stellen van een lysosomale stapelingsziekte bij hun kind (de ziekte van Fabry en MPSI) na een korte zoektocht op het internet. Deze casus illustreren het nut van openbaar beschikbare zoekmachines voor het stellen van een diagnose. Daarnaast

illustreren deze casus het langdurige diagnostische traject dat ouders en kind dikwijls moeten doorlopen.

De resultaten van een onderzoek naar de lange termijneffectiviteit van enzymtherapie voor de ziekte van Fabry worden beschreven in **hoofdstuk 8**. Het beloop van de nierfunctie, hartspiermassa en het ontstaan van witte stofafwijkingen in de hersenen werden onderzocht in 75 patiënten die gedurende 5.2 jaar (mediaan) behandeld werden met enzymtherapie. Bij mannen bleek er, ondanks enzymtherapie, sprake te zijn van een significante verslechtering van de ziekte. Bij vrouwen bleef de nierfunctie en de hartspiermassa stabiel. Behandeling met enzymtherapie kon het optreden van (nieuwe) witte stofafwijkingen in de hersenen niet voorkomen. Tussen het behandelde en onbehandelde cohort werd geen verschil gevonden in de tijd tot het optreden van grote complicaties, dat werd gedefinieerd als belangrijke cardiale complicaties, herseninfarcten, eindstadium nierfalen en overlijden. Wel werd de kans op het ontwikkelen van een eerste en tweede complicatie gunstig beïnvloed door de behandelingsduur. Wij concluderen dat behandeling met enzymtherapie op de lange termijn gecombineerd met optimale ondersteunende therapie, voortgang van de ziekte niet kan voorkomen, maar wel tot staan kan brengen in een deel van de patiënten. Het gunstige effect van een langere behandelingsduur benadrukt het belang van onderzoek naar de effectiviteit van vroege behandeling met enzymtherapie.

In **hoofdstuk 9** presenteren wij de resultaten van een systematische review waarbij het vóórkomen van de ziekte van Fabry in verschillende hoogrisicogroepen wordt berekend. Het vóórkomen van de ziekte bij mannen die gedialyseerd worden was 0.33% en bij vrouwen 0.10%. Bij patiënten met linkerventrikel-hypertrofie, konden wij door verschillen in studiepopulatie en methode van screening, geen *overall* prevalentie-getal berekenen. De totale prevalentie van de ziekte van Fabry bij vroegtijdige herseninfarcten (2 studies) was 4.2% voor mannen en 2.1% voor vrouwen.

In **hoofdstuk 10** beschrijven wij de resultaten van ons onderzoek naar de ervaringen van Fabry-patiënten met betrekking tot het tijdstip waarop bij henzelf, of hun kind, de diagnose was gesteld. Dertig patiënten met de ziekte van Fabry werden hierover geïnterviewd, met als doel de discussie over het al dan niet opnemen van de ziekte van Fabry in de hielprikscreening te kunnen voeden vanuit het patiëntenperspectief. De ervaringen van de geïnterviewde patiënten bleken niet eenduidig, en worden in dit hoofdstuk aan de hand van zes thema's beschreven. Bij patiënten die lang klachten hadden voordat de diagnose gesteld werd, had dit een grote impact op hen gehad. Deze patiënten hadden zich veelal onbegrepen gevoeld, onder meer omdat er vaak een verkeerde diagnose werd gesteld en/of omdat hen, al dan niet in deze letterlijke bewoording, verteld was dat zij zich 'niet aan moesten stellen'. Andere patiënten benadrukten echter de nadelen die een presymptomatische diagnose met zich mee kon brengen, namelijk de kans op stigmatisering en medicalisering. Het gevoel voorbereid te zijn op de toekomst kwam in de interviews naar voren als zowel een mogelijk

nadeel als een voordeel van een vroege diagnose. Patiënten hadden dikwijls de indruk dat een vroege diagnose verdere verslechtering van de ziekte had kunnen voorkomen. De thema's zoals die naar voren kwamen reflecteren de heterogeniteit van de ziekte en brengen belangrijke verschillen naar voren tussen ervaringen van patiënten. Deze gevonden verschillen nuanceren de discussie over de vraag of de ziekte van Fabry in de hielprikscreening opgenomen zou moeten worden.

In **hoofdstuk 11** worden de resultaten gerapporteerd van een focusgroep studie, die was opgezet om de meningen te verkennen van verschillende groepen betrokkenen over mogelijke opname van de ziekte van Fabry in de hielprikscreening. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste argumenten beschreven die Fabry-experts, Fabry-patiënten en medisch ethici in deze focusgroepen naar voren brachten. De algemene conclusie van alle focusgroepen was dat het huidig onvermogen de ernst en het beloop van de ziekte in asymptomatische patiënten te kunnen voorspellen, gecombineerd met het ontbreken van voldoende kennis over de optimale timing en effectiviteit van enzymtherapie, belangrijke argumenten zijn tégen het opnemen van de ziekte van Fabry in de hielprikscreening. Verder onderzoek naar voorspellers van de ernst van de ziekte en effectiviteit van vroege behandeling met enzymtherapie is eerst nodig. Tevens werden in de focusgroepen mogelijke alternatieven genoemd voor vroege opsporing van de ziekte van Fabry.

Tot slot, worden in **hoofdstuk 12** de resultaten van het onderzoek van dit proefschrift bediscussieerd en wordt er richting gegeven aan toekomstig onderzoek met betrekking tot de diverse aspecten van de ziekte van Fabry die in dit proefschrift aan de orde zijn gesteld.