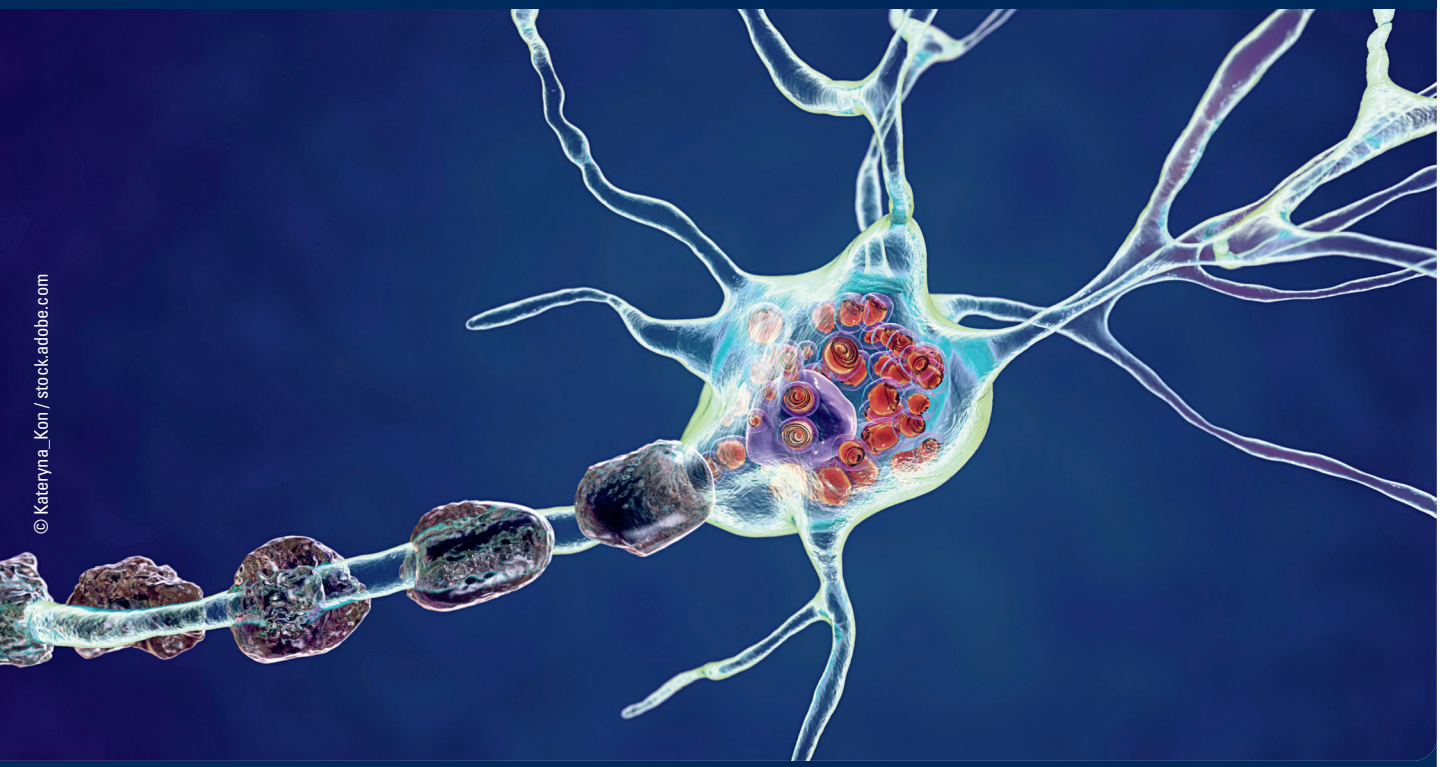
Expert*innenmeeting

Morbus Fabry Advisory Board

Am 20. Juni 2022 diskutierten Expert*innen aus verschiedenen klinischen Bereichen und Ländern unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann über den richtigen Therapie-Zeitpunkt bei der Erkrankung Morbus Fabry, den Stellenwert und die Bedeutung des Lyso-GL3 Biomarkers sowie die Rolle von ADAs bei der Morbus-Fabry-Therapie.



© Kateryna_Kon / stock.adobe.com

Teilnehmer*innen: **Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann (Chair), Prof. Dr. Hans Aerts, ao. Univ.-Prof. Dr. Elmar Aigner, Univ.-Prof. DDr. Eva Brand, Dr. Constantin Gatterer, Univ.-Prof. Dr. Senta Graf, Prof. Dr. Max J. Hilz, Dr. Vassiliki Konstantopoulou, Dr. Malte Lenders, PD Dr. Stefan Oberndorfer, Univ.-Prof. Dr. Barbara Plecko, Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pölzl, Prof. Dr. Marianne Rohrbach, PD Mag. Dr. Paulus S. Rommer, PD Dr. Michael Rudnicki, PD DDr. Nicolas Verheyen**

Springer Medizin

Morbus Fabry

Am 20. Juni 2022 diskutierten Expert*innen aus verschiedenen klinischen Bereichen und Ländern unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann über den richtigen Therapie-Zeitpunkt bei der Erkrankung Morbus Fabry, den Stellenwert und die Bedeutung des Lyso-GL3 Biomarkers sowie die Rolle von ADAs bei der Morbus-Fabry-Therapie.

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, progressiv verlaufende Erkrankung. In Folge eines Gendefekts kommt es zu einem Mangel an α-Galaktosidase A, einem lysosomalen Enzym, welches für den Abbau von Glykosphingolipiden (maßgeblich Globotriaosylceramid [GL3 oder Gb3]) verantwortlich ist. Nicht abgebaute Lipide reichern sich in unterschiedlichen Zellen (v.a. Endothelzellen) an. Dies führt zu einer Funktionsschädigung der betroffenen Organsysteme. Die Erstmanifestation kann im frühen Kindesalter oder auch erst im Erwachsenenalter erfolgen, wobei die klinischen Symptome sehr vielfältig sind. Diese reichen von gastrointestinalen Symptomen, Akroparästhesien, Hypohidrosis, Angiokeratomen und Hornhauttrübungen im Kindes- und Jugendalter bis hin zu schweren pathologischen Veränderungen in den Nieren, im Herz, im Zentralnervensystem (ZNS), sowie anderen Organen im Erwachsenenalter. Gezielte Therapien haben das Potential, den Krankheitsverlauf zu verändern, vorausgesetzt sie werden eingeleitet, bevor irreversible Schäden entstehen. Umso wichtiger ist es, eine rechtzeitige Diagnose zu stellen [1, 2].

Wann soll eine Morbus-Fabry-Therapie begonnen werden? Ab wann spricht man von einem „Point of no return"?

Aus Sicht des Gastroenterologen:
ao. Univ.-Prof. Dr. Elmar Aigner
(Universitätsklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Salzburg, Österreich)

Prof. Aigner schilderte die gastrointestinale Manifestation von M. Fabry anhand einer Familiengeschichte. Bei einem schon immer kranken Kind traten bereits im Alter von 2-3 Jahren die ersten Symptome, wie Schmerzen in den Beinen und Armen, und abdominelles Unwohlsein auf, die über die gesamte Jugendzeit persistierend und progredient waren. Mit 18 Jahren erlitt der Patient einen schweren Motorradunfall mit Polytrauma; dazu hatte er zwischen 20 und 27 Jahren insgesamt drei Schlaganfälle. Auffällig war die immer schlechter werdende Nierenfunktion; ab 23 Jahren war er Dialysepatient, vier Jahre später war eine Nierentransplantation notwendig. Aufgrund der Transplantatverschlechterung unklarer Genese erfolgte eine detaillierte Abklärung – die Diagnose M. Fabry wurde im 30. Lebensjahr gestellt (2003) und infolgedessen eine Enzymersatztherapie (EET) gestartet. Der Patient stabilisierte sich bis hin zu einer teilweisen Besserung, verstarb jedoch mit 43 Jahren an einem Blasenkarzinom. Er hat zwei Töchter, wobei eine Tochter (geb. 2000) abdominale Bauchschmerzen, Fieber, postprandiale Diarrhö, Schmerzen an Händen und Füßen, sowie eingeschränkte Schweißsekretion aufwies. Die zweite Tochter zeigte mildere Symptome mit Kribbelparästhesien und vermindertem Schwitzen. Aufgrund der Familienanamnese konnte eine rechtzeitige Diagnose festgestellt werden. Beide Patientinnen erhielten eine EET und sind soweit beschwerdefrei ohne Organmanifestationen.

Die Schwester des Initialpatienten zeigte milde Symptome (Grauschleier, Eiweiß im Harn, kaum progredient, keine Schweißbildung). Als beim Bruder die Diagnose M. Fabry gestellt wurde (2003) bestand die Annahme, dass die Erkrankung bei Frauen nicht auftritt. Die Schwester hatte zwei Kinder, einen Sohn (geb. 2006) und eine Tochter (geb. 2004); diese wiesen ebenfalls stärkere Symptome auf. Der Junge hatte ab dem 7.-8. Lebensjahr erste Symptome: hohes Fieber (40° Celsius), Kribbelparästhesie bis ca. 9 Jahre, kein Schwitzen; die EET konnte im Alter von neun Jahren gestartet werden. Die Tochter wies eine Cornea Manifestation auf, Kribbeln, gelegentlich Schmerzen akral bei Fieber; der Therapiestart erfolgte 2021. Beim dritten Kind wurde die Diagnose knapp nach der Geburt bereits genetisch gesichert; er hatte bisher keine Symptome.

Bei der Mutter des Initialpatienten (geb. 1955) wurde die Familienmutation (GLA c.716T> C) spät nachgewiesen. Die Patientin zeigte eine vaskuläre Manifestation im höheren Alter (PAVK, ischämische Colitis, Linksventrikuläre Hypertrophie [LVH]). Die Diagnose M. Fabry erfolgte im Juli 2021; bis dahin verweigerte die Patientin eine genetische Abklärung. Sie erhielt mit 66 Jahren eine EET und zeigte eine gute Besserung.

„Ich sehe die Rolle des Gastroenterologen hauptsächlich im Case finding bei entsprechender Awareness", *Prof. Aigner, Salzburg*

Diese Patient*innen werden häufig im niedergelassenen Bereich vorstellig, wo Labor und Endoskopie zwar unauffällig sind, aber trotzdem Beschwerden (z.B. Reizdarmsymptomatik) vorliegen können. Für Gastroenterolog*innen sind symptomatische Ähnlichkeiten zu einem Reizdarm (post-prandiale Schmerzen, Übelkeit, Diarrhö, bei Frauen im Wechsel) relevant.

Wie Univ.-Prof. DDr. Eva Brand berichtet, haben M.-Fabry-Patient*innen zu ca. 50 % gastroenterologische Beschwerden. Vor der Therapie sieht man häufig gastrointestinale zelluläre GL3 Ablagerungen, welche nach einer Therapie sichtbar zurückgehen. Gastroenterolog*innen haben in der Awareness einen hohen Stellenwert aufgrund der Möglichkeit einer Biopsie, gefolgt von einer Elektronenmikroskopie, durchzuführen, wobei bei einer Routinebiopsie mittels Hämatoxylins & Eosin (H&E) Färbung M. Fabry nicht feststellbar ist. „Es ist daher wichtig, Gastroenterolog*innen dahingehend zu sen-

© Springer Medizin

sibilisieren und Schulungen durchzuführen, um M.-Fabry-Patient*innen zu identifizieren", so die Expertin.

Eine schnelle Besserung tritt jedoch bei einer M. Fabry Therapie auf. Brand berichtete dazu von einer rezent publizierten initialen Studie, in der M.-Fabry-Patient*innen auf die orale Gabe von Agalsidase, einem Nahrungsergänzungsmittel (1 Kapsel a 20 mg zu den Mahlzeiten), gut ansprechen; unter der unterstützenden Therapie konnten Beschwerden wie Luft im Bauch, Schmerzen und Durchfälle deutlich gelindert werden. „Um die optimale Wirkung zu erzielen, muss jedoch die Ernährung umgestellt werden", wie Prof. Brand erläuterte; dazu ist eine FODMAP-arme Ernährung notwendig, da sonst die unterstützende Therapie mit Agalsidase nicht so gut greift.

Aus Sicht des Neurologen:
Prof. Dr. Max J. Hilz
(Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland)

Im Vergleich zu anderen Erkrankungen (z. B. Diabetes), wird bei M. Fabry mit dem Therapiestart oft gezögert, zum einen aus Kostengründen, zum anderen um dem Wunsch der Eltern zu entsprechen, ihr Kind nicht schon in jungen Jahren mit regelmäßigen Infusionen zu belasten. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Lebenserwartung bei M.-Fabry-Patient*innen deutlich verkürzt – bei männlichen Patienten um 20 Jahre, bei Patientinnen um 15 Jahre [3, 4]. Wie eine Studie zeigt, korreliert der nephrologische Schaden an den Podozyten mit dem Alter der Fabry-Patient*innen [5]; in einer Verlaufsstudie über 10 Jahre erlebten Patient*innen, die bei Therapiebeginn jünger waren, einen milderen Krankheitsverlauf als jene Patient*innen, die bei Therapiebeginn bereits älter waren [6]. Bereits vor Jahrzehnten zeigten Studien, dass sich die Herzhypertrophie, ebenso wie die kardiale Arrhythmie, mit zunehmendem Alter drastisch verschlechterte [7, 8]. Diese Beobachtungen begründen ebenfalls die Notwendigkeit eines möglichst frühen Therapiebeginns.

Auch Nervenfasern und Darmzotten sind mit Glykosphingolipiden gefüllt. Ferner kommt es auch zu Funktionsstörungen der Schweißdrüsen. Post-prandiale Krämpfe, episodische/chronische Diarrhöe, wiederkehrende Bauchschmerzen, Völlegefühl, Verlust der Haustrierung, Dünndarm-Dilatation treten auf. Die im Vorschulalter typischen Schmerzen nehmen später mit dem progressiven Verlust kleinkalibriger Nervenfasern ab [9]. Oft beginnt die vermeintliche „Besserung" der Fabry-bedingten Schmerzen mit der Pubertät und in Teenager-Jahren aufgrund der Schädigung und des Verlustes der kleinkalibrigen Nervenfasern. „Diese Schädigungen der kleinkalibrigen Nervenfasern können unentdeckt bleiben, da oftmals nur Funktionen wie Lagesinn oder Vibrationsempfinden überprüft werden, aber nicht Temperatur- oder Schmerzempfinden, welche von den kleinen Nervenfasern vermittelt werden", erklärte Prof. Hilz. Der Verlust kleinkalibriger Nervenfasern infolge zu später Diagnose der Fabry Krankheit und zu späten Therapiebeginns kann im Erwachsenalter nicht mehr ausgeglichen werden, wie Prof. Hilz betonte. Der Experte wies darauf hin, dass die kleinkalibrigen Fasern unwiederbringlich zerstört werden, wenn die Therapie der Fabry-Erkrankung zu spät begonnen wird. Er plädierte daher für eine frühestmögliche Therapie. Prof. Hilz erklärte, dass es im Laufe der Fabry-Erkrankung auch zu Störungen der Funktion des Sympathikus und Parasympathikus kommt, was Funktionsstörungen zahlreicher Organe nach sich zieht, die Kontrolle der Blutgefäß-Perfusion und die Anpassung der Durchblutung beeinträchtigt, aber auch das mit dem Alter der Patient*innen zunehmende Risiko von Arrhythmien weiter erhöht". Werden die Patient*innen früh behandelt, verbessert sich die orthostatische Regulation und Modulation der Herzfrequenz wesentlich, der Sympathikus kann bei orthostatischer Belastung besser aktiviert werden, die Baroreflex-Sensitivität, die ein wichtiger prognostischer Faktor ist, verbessert sich deutlich [10].

„Ein früher Start mit einer EET – bevor die Nerven geschädigt wurden – ist essenziell", *Prof. Hilz, Erlangen*

Viele Patient*innen haben massive neurologische Probleme, die oft nicht rechtzeitig erkannt werden. „Besonders besorgniserregend ist das hohe Risiko eines Schlaganfalls bereits in relativ jungen Jahren der Fabry-Patient*innen", so der Experte; viele Fabry-Patient*innen haben vor dem ersten Schlaganfall noch keine klinisch manifesten renalen oder kardialen Ereignisse [11]. Prof. Hilz betonte, dass eine Therapie so früh wie nötig – beim ersten Auftreten von autonomen oder anderen neurologischen Symptomen – und mit adäquater Dosis (1.0 mg/kg EET) verabreicht werden sollte, damit der Verlauf der Erkrankung gestoppt und die neurologischen wie auch andere Funktionen so lange wie möglich sichergestellt werden kann.

Prof. Brand merkte an, dass bei den Leitlinien Handlungsbedarf besteht, was Patientinnen betrifft. Frauen, die auffällige Schmerzen aufweisen, welche M. Fabry zugewiesen werden können, erhalten zuerst symptomatische Therapien (z.B. Pregabalin), bevor mit einer EET begonnen wird.

Aus Sicht des Nephrologen:
PD Dr. Michael Rudnicki
(Medizinische Universität Innsbruck
Univ. Klinik für Innere Medizin IV, Nephrologie und Hypertensiologie, Österreich)

Klinische Leitlinien empfehlen bei Männern so früh wie möglich ab Diagnosestellung mit einem klassischen M. Fabry Phänotyp eine EET/Chaperon-Behandlung zu starten [12-15]. Bei allen anderen Patient*innen wird eine Therapie erst bei einer Organmanifestation empfohlen, welche meist mittels Albuminurie, eGFR-Abfall, LVH, Kardiomyopathie oder Schlaganfall beschrieben wird. „Das ist aber vermutlich schon sehr spät", so PD Rudnicki.

Aus nephrologischer Sicht beginnen im Stadium I der Erkrankung die zellulären GL-3 Ablagerungen und im Stadium II die zelluläre Dysfunktion. Stadium III ist gekennzeichnet von der Mikroalbuminurie als Zeichen der Organschädigung, im Stadium IV kommt es zu einem eGFR-Abfall und zum Organversagen, welches irreversibel ist. „Hier kann maximal versucht werden, den Fortschritt der Nierenerkrankung zu verlangsamen", meinte PD Rudnicki. Unter den Expert*innen besteht Konsens darüber, dass so früh wie möglich therapiert werden sollte.

Es gibt kaum Daten zur Nierenbeteiligung ohne Albuminurie und den Einfluss der EET, denn die Zulassungsstudien haben als Einschlusskriterium Proteinurie/Albuminurie als renale Beteiligung, so der Experte weiter. Eine Studie zeigte den langfristigen Effekt einer EET auf die eGFR. Dazu wurden 20 Patient*innen über 10 Jahre beobachtet, welche eine sehr geringe Albuminurie zeigten; sechs von 20 Patient*innen hatten keine Albuminurie. Alle Patient*innen wiesen GL3-Ablagerungen in der

© Springer Medizin

Niere auf, die unter einer EET besser wurden. Der Experte erläuterte, dass es einerseits von der Dosis abhängt, ob diese GL3-Scores in den Biopsien weniger werden; darüber hinaus korrelierte die Abnahme der GL3-Scores in den Biopsien mit der Reduktion der Albuminurie-Rate [5, 16]. Das sind Hinweise darauf, dass in einem sehr frühen Stadium mit möglicherweise keiner Albuminurie die GL3 Ablagerungen dosisabhängig mittels EET reduziert werden.

Für PD Rudnicki ist aus nephrologischer Sicht die „Zeit seit dem ersten Symptom" ein überlegenswerter Marker für eine frühe Therapie. Eine Studie von Warnock et al. zeigte, welchen Einfluss die Dauer der Symptome, die Dauer bis zur Diagnosestellung, und die Dauer von der Diagnose bis zur Behandlung auf die Nierenfunktion hat. Relevant waren hier die eGFR Quartillen im Follow-up: entweder hatten die Patient*innen eine stabile oder eine rapid progressiv abfallende Nierenfunktion. Männliche Patienten wiesen von der Diagnose bis zur Behandlung 6–10 Jahre auf, dann fiel die Nierenfunktion irreversibel ab und es war zu spät für eine Behandlung. Die hazard ratio bei Proteinurie für das Risiko einer renalen Progression lag bei 111,85 (Spanne: 4,0-3108,9) und bei einer längeren Zeitdauer vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Beginn der ersten Infusion bei 20 (Spanne: 2,0-186,9) [17]. Bei Frauen war es ähnlich. „Das Alter bei Therapiebeginn oder die Zeit von den ersten Symptomen bis zum Therapiestart sind daher wesentlich für eine renale Prognose", so PD Rudnicki; „es ist möglicherweise aussagekräftiger als das Vorliegen einer Albuminurie", so der Experte weiter. Zusammenfassend weisen diese Daten darauf hin, dass mit einem Dosage-Effekt eine EET effektiv ist, um den Abfall der eGFR zu verhindern, und zwar am besten, bevor die chronische Nierenerkrankung oder kardiale Fibrose beginnt [18].

Banikazemi et al. zeigte in einer weiteren Studie, dass Algasidase-beta nur dann eine Krankheitsprogression verlangsamen kann, wenn das Serum-Kreatinin unter 1,5 mg/dl war oder die eGFR über 55 mL/min/1,73 m². Bei einer schlechteren Nierenfunktion war die hazard ratio für den kombinierten renalen/kardialen ZNS Endpunkt nicht mehr signifikant unterschiedlich [19]. „Zu diesem Zeitpunkt ist es vermutlich zu spät, eine Therapie zu beginnen", so PD Rudnicki. Wenn eine Fibrose bzw. eine Inflammation vorliegt, starten Prozesse, die in einer Dialyse enden. „In vielen Studien zeigte sich, dass wenn die Proteinurie unter 1 g ist, der Abfall der Nierenfunktion (eGFR) zwischen 1-2/Jahre liegt. Ist hingegen die Proteinurie über 1 g, dann entspricht der Abfall schon der nephrologischen Definition von rapid progressiv, nämlich 5-7/Jahr", erklärte der Experte. „Wenn die Patient*innen eine ausgedehnte Proteinurie haben, möglicherweise schon mit einem eGFR Abfall, dann ist es bereits zu spät für eine EET, zumindest aus nephrologischer Sicht", so der Experte weiter.

Die Expert*innen sind sich einig, dass ein Konsensuspapier notwendig ist, um Kriterien für einen rechtzeitigen Therapiestart zu definieren.

„Wir haben alle verstanden, dass wir frühzeitig die Therapie beginnen sollen, aber nach welchen Kriterien? Es kann durchaus passieren, dass eine Frau im hohen Alter noch die GL3-Ablagerungen hat, die sie seit ihrer Kindheit aufweist; aber da nichts mehr dazukommt, benötigt sie daher keine Therapie", meinte Prof. Brand. „Es ist wichtig, dass wir Kriterien erstellen und verschiedene Parameter dazu einbinden: welche Mutation liegt vor? Ist es eine Nonsense-Mutation, ist es eine Missense-Mutation, wie haben Familienmitglieder reagiert? Bei einer Nonsense-Mutation braucht die Frau wahrscheinlich eher eine EET. Bei einer Patientin mit deutlich erhöhten Lyso-GL3-Werten, ein Globotriaosylphingosine, würde ich eher eine Therapie machen als bei solchen, die das nicht haben. Die Anamnese ist ebenfalls wichtig: gab es schon eine Mutation in der Familie, wo eine Nierenfunktionseinschränkung viel früher da war, als sie normalerweise auftreten würde? Wir brauchen Kriterien, die wir individuell für eine Therapie noch hinzuziehen sollten", fügte sie noch hinzu. „Die allermeisten Frauen bekommen erst bei einem deutlichen Einbruch der eGFR eine Therapie. Wir können nur da etwas retten, wo noch keine deutliche Inflammation aufgetreten ist. Allerdings liegt bei den meisten Frauen schon längst eine Inflammation vor, die nicht mehr mit einer EET zu behandeln ist. Lyso-GL3 ist ein Puzzlestück, ein Kriterium für einen Therapiestart. Wenn wir das Lyso-GL3 spät noch weiter senken, führt das wahrscheinlich nicht mehr zu einer weiteren Verbesserung des Gesundheitszustandes. Das sollte in einem Konsensuspapier zusammengetragen werden", merkte sie noch an.

„Abfall von eGFR ist ein zu später Marker, um mit der Therapie zu beginnen, da die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt schon sehr weit fortgeschritten ist", *PD Rudnicki, Innsbruck*

Aus Sicht des Kardiologen:
Dr. Constantin Gatterer
(Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Österreich)

Betreffend kardialer Beteiligung und frühzeitiger Therapie des M. Fabry gibt es klinische Empfehlungen der M. Fabry Working Group (EFWG) und rezent einen PREDICT-FD Konsensus [14, 20]; diese schlagen vor, folgende Parameter zu überprüfen: die histologischen Befunde der Myokardbiopsie bei unklaren Fällen und die Marker der frühen systolischen- und diastolischen Funktionsstörung aus der Echographie oder eine Magnetresonanztomographie (MRT). Die EFWG beschreibt eher späte Zeichen der Organbeteiligung (Hypertrophie, Elektrokardiogramm [EKG] Veränderungen, Einschränkungen der Linksventrikelfunktion) als Therapieindikationen, wohingegen der Konsensus der PREDICT-FD Studie bereits im Falle von frühen Zeichen der Organbeteiligung (erhöhte Biomarker [Troponine T/I oder NT-proBNP] bzw. eine Reduktion der T1 Zeiten) eine Indikation für den Beginn einer spezifischen Therapie empfiehlt. Dr. Gatterer betonte allerdings, dass „Herzrhythmusstörungen nicht in allen Empfehlungen genauer beschrieben werden". Im Vergleich zu europäischen Empfehlungen sind die kanadischen Guidelines genauer definiert und beinhalten auch frühzeitige Therapieempfehlungen. Wenn eine kardiale Beteiligung gefunden wird, sollte eine spezifische Therapie gestartet werden: bei männlichen Patienten mit klassischen M. Fabry Varianten frühzeitig (ab dem 16. Lebensjahr oder früher bei Organbeteiligung); bei Frauen mit late-onset Varianten und Zeichen einer Organbeteiligung (LVH, Nachweis von Fibrose in Herz-MRT, systolische/höhergradige diastolische Ventrikelfunktionsstörung oder Biomarker Erhöhung). Eine Nachbeobachtung sollte bei Männern jähr-

© Springer Medizin

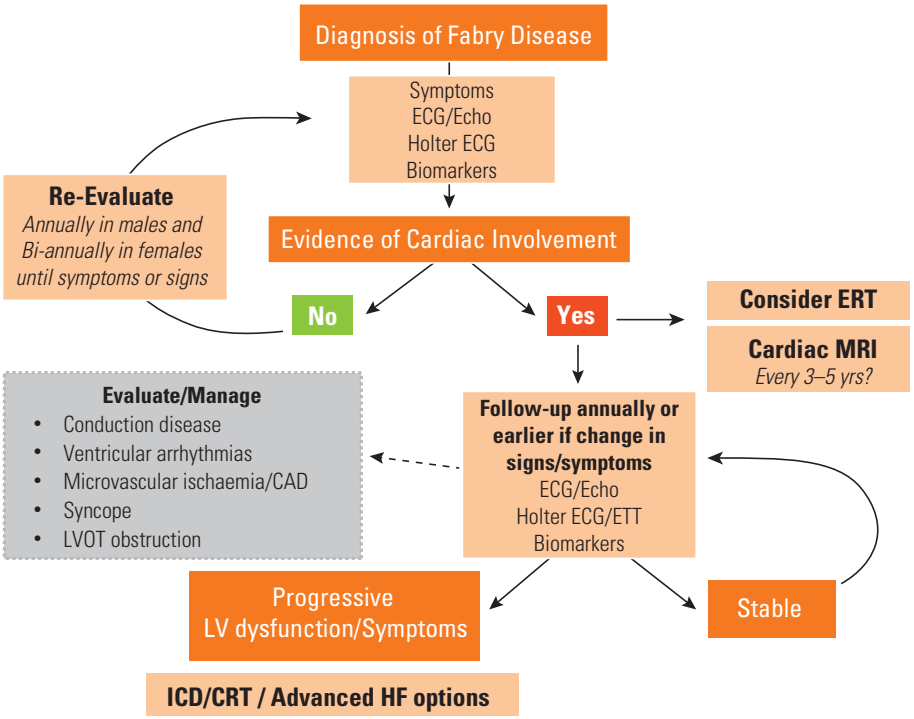


Abb. 1: Diagramm der Morbus Fabry Therapie (aus [21])

lich und bei Frauen nach zwei Jahren durchgeführt werden, bei stabiler Erkrankung regelmäßig (**Abbildung 1**) [21].

Darüber hinaus erklärte Dr. Gatterer, was die therapeutischen Ziele der M. Fabry Therapie seien: abhängig von Stadium der Erkrankung, sollte die Entstehung oder das Fortschreiten einer vorliegenden LVH oder einer Fibrose verhindert werden; Herzinsuffizienz oder Arrhythmien sollten ebenfalls verhindert werden oder, wenn vorhanden, therapiert bzw. eine Rhythmusstabilisation angestrebt und die Risikofaktoren optimiert werden. „Dass die Enzymersatztherapie (EET) einen guten Effekt auf die linksventrikuläre Masse und das Herz insgesamt hat, haben Prof. Brand und Dr. Lenders dargestellt", berichtete Dr. Gatterer [22]. Des Weiteren konnte auch unter Migalastat eine Reduktion der linksventrikulären Masse gezeigt werden [23]. Dr. Gatterer betonte aber, dass „Fibrose irreversibel ist und mit plötzlichem Herztod, Arrhythmie Episoden (ventrikuläre Tachykardie) und schlechterem Ansprechen auf EET (keine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der linksventrikulären Funktion) assoziiert ist" [24]. Fibrose wäre somit ein möglicher „point of no return", wie auch eine end-stage Herzinsuffizienz, die oft von einer Niereninsuffizienz begleitet ist [25]. Tatsächlich hat die EFWG diese beiden letzten Kriterien als Stoppkriterien zu Therapie-Abbruch empfohlen: dazu zählen noch eine end-stage M. Fabry Erkrankung bzw. andere Komorbiditäten mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr. Die EFWG hat auch folgende Kriterien definiert, um eine M. Fabry Therapie nicht zu starten: eine fortgeschrittene linksventrikuläre Fibrose bei alleiniger Indikation, sowie die oben genannten Kriterien zum Therapie-Abbruch [26]. Eine ergänzende kardiale Therapie sollte auch nicht vernachlässigt werden, in Form von Herzinsuffizienztherapie, Arrhythmie Management (Antikoagulation, Kardioversion oder Ablation) oder Device Implantation entsprechend den gültigen Guidelines [27].

Zusammengefasst untermauerte Dr. Gatterer die Wichtigkeit einer Früherkennung der kardialen Beteiligung, um eine frühzeitige Therapie möglich zu machen. Die myokardiale Fibrose und die end-stage Herzinsuffizienz können allerdings als mögliche „points of no return" gesehen werden. Daher sollte die Therapieentscheidung und auch -beendigung im interdisziplinären Team getroffen werden. Dazu sind ein regelmäßiges Therapiemonitoring und eine möglichste ergänzende Therapie notwendig.

> „Das Herz-MRT sollte nicht außer Acht gelassen werden und, wenn verfügbar, auch regelmäßig durchgeführt werden." *Dr. Gatterer, Wien*

Aus Sicht der Pädiatrie:
Prof. Dr. Marianne Rohrbach
(Abteilung Stoffwechsel, Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz)

„Die gleichen vorher geschilderten Probleme bei Erwachsenen sehen wir bei Kindern mit M. Fabry Erkrankung", meinte Prof. Rohrbach am Anfang Ihres Vortrages. Für den Start der EET bei lysosomalen Speichererkrankungen (LSD) im

© Springer Medizin

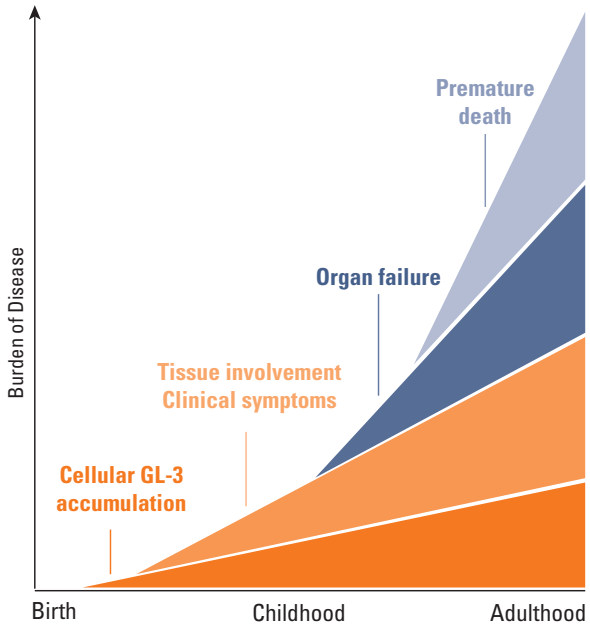


Abb. 2: Schematische Modelle der Fortschreitung der Morbus Fabry Erkrankung bei Kindern (aus [51]). GL-3: Globoside.

generellen bei Kindern haben sich folgende Erfolgsfaktoren bewährt: Alter bei Diagnose (je früher desto besser), Wirksamkeit bedingt durch „beste" Dosis, Applikationsart und Gewebsabhängigkeit, z. B. Bluthirnschranke. Die Leitlinie für Erwachsene von 2017 in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) ist gerade in Überarbeitung [28]. In dieser Guideline steht Folgendes: „Bei M. Fabry ist eine EET die einzige Möglichkeit, der Krankheitsprogression und ihren Folgen vorzubeugen (Evidenzgrad I b)", sowie „Um die primären Globoside (GL3)-Ablagerungen und daraus resultierende klinische Manifestationen zu verhindern, sollte die EET nach gesicherter Diagnose eines M. Fabry und entsprechender Dokumentation des klinischen Schweregrades bzw. der Progredienz von Symptomen möglichst frühzeitig eingesetzt werden." Relevant für die Pädiatrie ist folgender Absatz: „Die Indikation zur EET ist unabhängig vom Alter immer bei Zeichen einer relevanten Organmanifestation (Herz, Niere, Gehirn, Schmerzen) gegeben. Die Behandlung ist lebenslang erforderlich." Bei der EET gilt die seit 2001 EMA-Zulassung für Agalsidase-alfa erst ab sieben Jahren und für Agalsidase-beta ab acht Jahren. Es gibt allerdings nicht ganz up-to-date internationale Empfehlungen in den USA [29] und in Frankreich [30]. Aus der amerikanischen Guideline betonte Prof. Rohrbach folgendes wichtigstes Statement: Die Entscheidung zur EET-Therapie eines M. Fabry bei Kindern muss von Fall zu Fall durch den behandelnden Arzt mit Involvierung der Eltern und je nach Symptomen evaluiert werden. In den 2019 publizierten französischen Guidelines wird ein EET-Behandlungsstart von symptomatischen Buben und Mädchen erst ab sieben Jahren empfohlen, wobei die definierten Symptome teilweise bereits eine fortgeschrittene M. Fabry Erkrankung beschreiben [30]. Die US-Guideline listet auf, ab welchem Alter die frühesten Symptome berichtet wurden; daher lautet die Empfehlung, eine frühe Initiierung der EET-Therapie bei Kindern jedes Alters bei vorhandenen M. Fabry Symptomen zu starten, um die langzeitigen Organschäden zu verzögern, vorzubeugen oder zu mildern [29]. Ein Therapiestart sollte bei Kindern möglichst früh erfolgen. In der Tat ist ein „point of no return" schon überschritten, wenn ein Organ bereits beschädigt ist (**Abbildung 2**).

> „In der Pädiatrie sind wir teilweise mit Kindern im Altersbereich von zwei bis drei Jahren konfrontiert, weil die meisten Patienten über die positive Familienanamnese diagnostiziert worden sind", *Prof. Rohrbach, Zürich*

Eine lebenslange intravenöse Therapie hat allerdings Implikationen auf die Entwicklung der Kinder; daher gibt es auch starke Argumente, mit der 2-wöchentlichen EET-Therapie erst bei der Einschulung zu beginnen [29]. „Der positive Benefit wiegt dem ein bisschen gegenüber", meinte Prof. Rohrbach. Angelehnt an der norwegischen Studie [5] hat ihre Abteilung den Nutzen der Nierenbiopsie in der Indikationsstellung EET bei Kindern mit M. Fabry zwischen 2003 und 2021 klinisch untersucht. Die Nierenbiopsie wurde bei Buben im Alter von circa 4 Jahren und bei asymptomatischen Mädchen im Alter von 10 bis 12 Jahren durchgeführt. Die 15 evaluierten Kinder zeigten ein ziemlich heterogenes Bild, da nicht alle Patient*innen im jüngeren Alter Symptome in allen Organen hatten. Allerdings zeigten alle Patient*innen in dieser Kohorte, unabhängig von Geschlecht und Alter, pathologische Nierenbiopsie-Daten. Die Frage des symptomfreien Intervalls stellte sich hinsichtlich des Zeitpunkts der Biopsie. Bei klassischen M. Fabry bei Buben würde es

© Springer Medizin

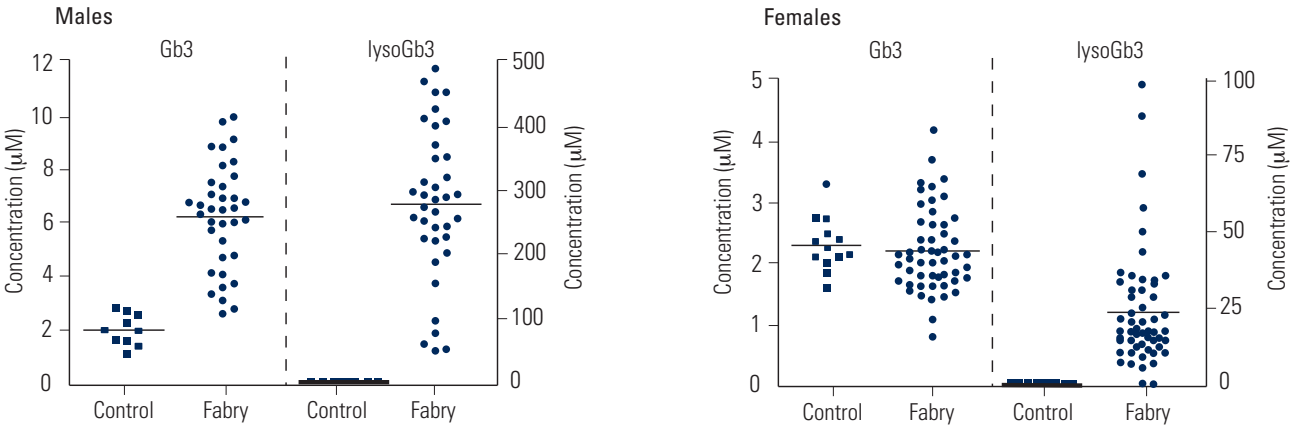


Abb. 3: Klassische M. Fabry Erkrankung in männlichen (deutlich erhöhten plasmatischen GL3-Wert) und weiblichen (moderat erhöhten plasmatischen GL3-Wert) Patient*innen (aus [42]).

Sinn machen. Bei abnormalen Einschlüssen in den Glomeruli einer EET-Therapie wäre es möglich, vor dem Auftreten einer Proteinurie zu beginnen. Somit gibt es ein Zeitfenster von etwa vier bis fünf Jahren, um bei pathologischer Nierenbiopsie und gegebener Familienanamnese eine EET-Therapie bei Buben zu starten. Somit steht im Raum die Frage des Neugeboren-Screenings versus ein frühes selektives Screening. „Obwohl ein Neugeboren-Screening technisch möglich ist, ist es aus medizinischen Überlegungen mit all seinen Implikationen eventuell noch nicht wirklich nachhaltig umsetzbar", fügt Dr. Vassiliki Konstantopoulou hinzu. Allerdings meinte Prof. Hilz, dass „die genetische Bestimmung sehr hilfreich sei um zu wissen, je nach Mutation, wie engmaschig die Kinder in ihrer Entwicklung zu kontrollieren sind". Eine genetische Analyse bei der Geburt ist sicher möglich, allerdings sind es viele verschiedene Aspekte, die zu berücksichtigen sind, wie z. B. die ethischen Aspekte bei Pseudo-Mutationen, die zu Pseudo-Defizienz führen. Bei einer genetischen Erhebung im Nord-Osten Italiens über fünf Jahre wurde durch Neugeboren-Screenings keine klassischen M. Fabry gefunden [31]. Prof. Rohrbach fügte noch dazu: „Über die letzten 20 Jahre haben wir kein einziges Index-Kind für M. Fabry diagnostiziert. Es waren immer Kinder aus einer positiven Familienanamnese. Daher lassen die Awareness und die Diagnostik in der Pädiatrie noch Einiges zu wünschen übrig, weil wir so wertvolle Jahren vergeuden lassen".

Stellenwert und Bedeutung des Biomarkers Lyso-GL3

Molekulare Basis, Pathophysiologie und klinische Perspektive:

Prof. Dr. Hans Aerts
(Abteilung für medizinische Biochemie, Leiden Chemie Institut, Niederlande)

Die M. Fabry Erkrankung wurde erstmals von Dr. Johannes Fabry im Jahr 1916 beschrieben [32]. Die für M. Fabry sehr spezifischen GL3-Ablagerungen wurden von Dr. Sweeley im Jahr 1963 publiziert [33], während Dr. Brady im Jahr 1967 über die molekulare Basis von M. Fabry als Defizit in lysosomale α-Galaktosidase A aufklärte [34]. Soweit ist noch immer unklar, wie die GL3-Akkumulierung – eigentlich eine Störung der GL3-Lagerung – so eine multisystemische Störung in M.-Fabry-Patient*innen verursachen kann. Für die Diagnostik der M. Fabry Erkrankung kann eine deutliche Erhöhung von Lyso-GL3-Wert im Plasma oder im Urin (modifiziertes Lyso-GL3) als Biomarker angewendet werden [35, 36] (**Abbildung 3**). Der plasmatische Lyso-GL3 Wert spiegelt nicht die M. Fabry Symptome wider; das Ansprechen auf Lyso-GL3 ist allerdings dosisabhängig. Somit ist dieser Biomarker für die Bestätigung dieser Krankheit anwendbar. Verschiedene Publikationen haben die Detektion von Lyso-GL3 mittels Trockenbluttests berichtet. Die neue Methode scheint zuverlässig [37]. Im Durchschnitt ist das Ansprechen auf plasmatische Lyso-GL3 Enzym dosisabhängig: je mehr Enzym, desto mehr Reduktion des Lyso-GL3 [38]. Patient*innen mit klassischer M. Fabry Erkrankung, die keine AGAL-Proteine haben, entwickeln neutralisierende Antikörper gegen das infundierte Enzym und zeigen daher ein schlechteres Ansprechen von Lyso-GL3 auf EET [39, 40]. Darüber hinaus haben Forscher*innen aus der Schweiz über Sphingosine-1 Phosphat (SP1) Anomalien berichtet [41]. Forscher*innen in Frankreich haben einen spezifischen Zusammenhang zwischen einem erhöhten SP1-Wert im Serum und einer kardialen Variante der M. Fabry Erkrankung entdeckt [42]. SP1 könnte sich somit in Zukunft als Biomarker etablieren. Im Vergleich korrelierte ein erhöhter Lyso-GL3-Wert mit dem klassischen Phänotyp und nicht mit der kardialen Variante.

ADAs – welche Rolle spielen diese bei der Morbus Fabry Therapie

Univ.-Prof. DDr. Eva Brand und Dr. Malte Lenders
(Medizinische Klinik D, Universitätskrankenhaus Münster, Deutschland)

Die „accelerated"-Zulassung der FDA im Jahr 2003 für die EET mit Agalsidase-beta bei M.-Fabry-Patient*innen mündete im Jahr 2021 in einem „full-approval". Agalsidase-beta ist demnach die einzige derzeit zugelassene EET in den USA. Diese Zulassung betraf auch Kinder, die

© Springer Medizin

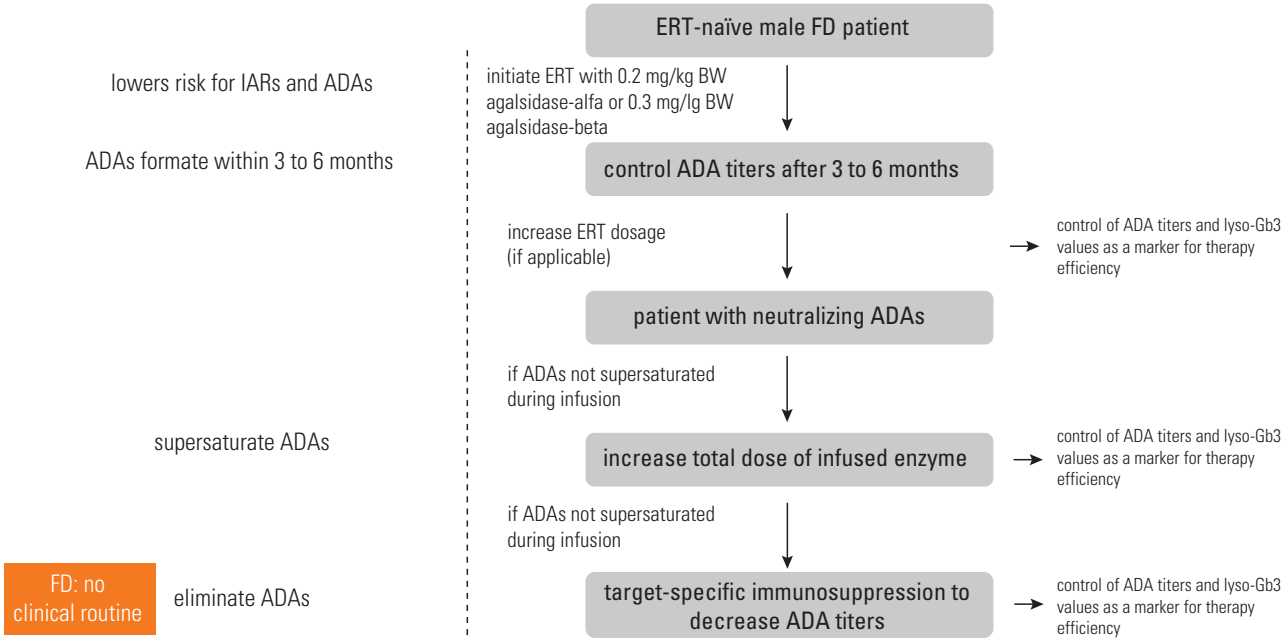


Abb. 4: Potenzielles Schema zur Optimierung des Therapiemanagements in Morbus-Fabry-Patient*innen mit neutralisierenden Antikörpern unten Enzymersatztherapie (aus [42]).

ab zwei Jahren behandelt werden können, wenn sie eine nachgewiesene M.-Fabry-Diagnose haben. Wie bei vielen Enzymtherapien zeigen sich bei EET-Anwendung immune Antworten, die durch humorale Mechanismen getriggert sind und sowohl die Patientensicherheit als auch die klinische Wirksamkeit beeinflussen können [43]. Die humorale Antwort unterscheidet sich in zwei Gruppen: i) die anaphylaktische Reaktion – eine akute, potenzielle lebensbedrohliche Hypersensibilitätsreaktion, wenn Mediatoren wie Histamine durch Mastzellen, Basophile und rekrutierende inflammatorische Zellen freigesetzt werden. Bekannt dafür sind die infusionsassoziierten Reaktionen (IARs), die sich in IgE-vermittelte immunologische- und nicht-immunologische („anaphylactoid") Anaphylaxie unterscheiden und die Patientensicherheit beeinflussen. ii) Anti-Drug-Antikörper (ADA), die neutralisierende oder nicht-neutralisierende (IgG) Antikörper sind und die Effizienz der Therapie beeinträchtigen können.

Am meisten reagieren aufgrund von IARs männliche M.-Fabry-Patienten mit einer Nonsens- oder Null-Mutation und häufiger bei Anwendung von Agalsidase-beta (67 %) als bei Agalsidase-alfa (24 %). Die Reaktionen sind meist moderat (Fieber und Schüttelfrost), daher wird oft eine Prämedikation zur Verbeugung verabreicht. Lebensbedrohliche allergische IARs wurden allerdings auch berichtet [44]. In solchen Fällen gibt es bereits etablierte Therapie-Wiederaufnahme Protokolle – sowohl für Agalsidase-alfa [45] als auch für Agalsidase-beta – mit sehr verdünnter Infusionslösung und geringer Infusionsrate langsam steigend, um eine De-Sensitivierung zu erreichen [46].

Insgesamt entwickeln 40 % der männlichen Patienten mit einer M.-Fabry-Erkrankung ADAs (IgG4) nach einer EET, wobei sowohl patientspezifische als auch produkt-spezifische Faktoren eine Rolle spielen, die daher als immunogenes Risiko gelten. Der Lyso-GL3-Wert war immer höher bei Patient*innen, die ADAs zeigten. Darüber hinaus war ihr linksventrikulärer Massenindex stärker (p=0,02), die Nierenfunktion war im Vergleich deutlicher eingeschränkt und typische M.-Fabry-Symptome (Diarrhoe, Müdigkeit und neuropathische Schmerz) häufiger [47, 48].

„Morbus-Fabry-Patient*innen unter höherer Dosis der Enzyme-Ersatztherapie (EET) bleiben lang stabil", *Prof. Brand, Münster*

Die männlichen Patienten, die ADAs entwickelt haben, zeigten in einer internationalen Kohorten-Studie eine schlechtere Lyso-GL3-Clearance, als die ADA-negativen Patienten. Die ADAs sind somit mit einem schlechteren Outcome assoziiert [49]. „Sicherlich spielt aber auch die EET-Dosis eine Rolle auf die Entwicklung von ADAs", fügte Prof. Brand hinzu. Tatsächlich zeigten beide Autor*innen, dass bei hoher EET-Dosis bis zur Saturierung die Patient*innen die ADA-Titer bewältigen konnten und dass das Lyso-GL3 bei EET-Therapiewechsel von Agalsidase-alfa (67 %) zu Agalsidase-beta rückgängig wird [47]. Diese Daten wurden inzwischen in einer größeren Kohorte mit 200 Männern (35 % ADA-positive) und 50 Frauen (100 % ADA-negative) mit M.-Fabry-Erkrankung gezeigt (Lenders et al., 2022, unpublizierte Daten). Allerdings erhöhen höhere EET-Dosen auch das immunogene Risiko [50]. Die Frequenz und die Dauer der Gabe oder die Dauer der Exposition sind auch relevant. Bei geringeren Dosen, die länger im Blut sind, könnte es zu einer Toleranz kommen und der Patient entwickelt gar

© Springer Medizin

TEILNEHMENDE EXPERT*INNEN

ao. Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann (Chair)
Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien/AKH Wien, Österreich

Prof. Dr. Hans Aerts
Professor für Medizinische Biochemie, Universität Leiden, Niederlande

ao. Univ.-Prof. Dr. Elmar Aigner
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Salzburg, Österreich

Univ.-Prof. DDr. Eva Brand
Medizinische Klinik D, Universitätskrankenhaus Münster, Deutschland

Dr. Constantin Gatterer
Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien/AKH Wien, Österreich

Univ.-Prof. Dr. Senta Graf
Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien/AKH Wien, Österreich

Prof. Dr. Max J. Hilz
Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland

Dr. Vassiliki Konstantopoulou
Universitätsklinik für Kinder-/Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien/AKH Wien, Österreich; Medizinische Laborleitung des Österreichischen Neugeborenenscreenings

Dr. Malte Lenders
Medizinische Klinik D, Universitätskrankenhaus Münster, Deutschland

Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Stefan Oberndorfer, FEAN
Klinische Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum St. Pölten, Österreich

Univ.-Prof. Dr. Barbara Plecko
Klinische Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pölzl
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Interdisziplinäres Herzinsuffizienzzentrum Tirol, Zentrum für seltene kardiale Erkrankungen, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Prof. Dr. Marianne Rohrbach
Leiterin Klinischer Bereich, Universitäts-Kinderspital Zürich, Schweiz

Assoz. Prof. PD Mag. Dr. Paulus S. Rommer
Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien/AKH Wien, Österreich

PD Dr. Michael Rudnicki
Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Nephrologie und Hypertensiologie, Österreich

PD DDr. Nicolas Verheyen
Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

keine ADAs. Der CRIM (cross-reactive immunological material)-Status der Patient*innen könnte wichtig sein. Der CRIM-Status berücksichtigt die residuale Enzymaktivität der Patient*innen. CRIM-negative haben vor allem ein höheres Risiko einen hohen Antikörpertiter zu entwickeln [43]. Lenders et al. haben einen potenziellen Arbeitsprozess ausgearbeitet, wie das Therapiemanagement in M.-Fabry-Patient*innen mit ADAs unter EET optimal aussehen könnte [50].

„Früh therapieren, hoch dosieren!", *Prof. Sunder-Plassmann, Wien*

Zusammengefasst entwickeln 40 % der M.-Fabry-Patient*innen unter EET ADAs. Daher sollten diese Antikörper in gefährdeten männlichen Patienten mittels Neutralisierungsassay gemessen werden. Nicht der ADA-Titer allein zählt, sondern vielmehr geht es um eine Balance zwischen der EET-Therapiemenge – der verabreichten Dosis- und der Höhe des ADA-Wertes (**Abbildung 4**). Eine Dosissteigerung oder ein Wechsel von Agalsidase-alfa zu Agalsidase-beta führten in Studien bei saturierten Patient*innen zu einem Abfall von Lyso-GL3, sowie zu stabilen kardialen und renalen Parametern. Die Immuntoleranzinduzierte Therapie kommt nur für CRIM-negative männliche Patienten mit hohem Lyso-GL3-Wert und keinem EET-Ansprechen in Frage.

Eine weitere Frage stellte sich: wie soll man die Patient*innen therapieren, die bereits Agalsidase-beta erhalten? Steigen dann irgendwann nicht die ADAs bei den Patient*innen, die schon eine hohe Dosis bekommen? „Wir sind relativ sicher, dass manche Patient*innen mit einem hohen Antikörpertiter reagieren. Man kann aber nicht voraussagen, wie die Patient*innen reagieren werden. Wenn die Erhöhung aber langsam gesteigert wird, wird bei diesen Patient*innen der ADA-Titer nicht so stark ansteigen", beantwortete Prof. Brand.

Redaktion: Dr. Florence Boulmé

Literatur

1. Linhart A et al. Narrative review on Morbus Fabry: diagnosis and management of cardiac manifestations. Cardiovasc Diagn Ther 2021; 11(2): 650–660.
2. Cybulla M et al. [Fabry disease. An interdisciplinary challenge]. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132(43): 2271–2277.
3. MacDermot KD et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. J Med Genet 2001; 38(11): 769–775.
4. MacDermot KD et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001; 38(11): 750–760.
5. Tøndel C et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2013; 24(1): 137–148.
6. Germain DP et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015; 52(5): 353–358.
7. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. Cardiovasc Pathol 2011; 20(1): 8–14.
8. Frustaci A et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. N Engl J Med 2001; 345(1): 25–32.
9. Franceschetti AT. Fabry disease: ocular manifestations. Birth Defects Orig Artic Ser 1976; 12(3): 195–208.
10. Hilz MJ et al. Enzyme replacement therapy improves cardiovascular responses to orthostatic challenge in Fabry patients. J Hypertens 2010; 28(7): 1438–1448.
11. Sims K et al. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. Stroke 2009; 40(3): 788–794.
12. Terryn W et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(3): 505–517.

© Springer Medizin

13. Schiffmann R et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a „Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017; 91(2): 284–293.
14. Biegstraaten M et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis 2015; 10: 36.
15. Ortiz A et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018; 123(4): 416–427.
16. Skrunes R et al. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2017; 12(9): 1470–1479.
17. Warnock DG et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(3): 1042–1049.
18. Germain DP et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019; 19: 100454.
19. Banikazemi M et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146(2): 77–86.
20. Hughes DA et al. Early indicators of disease progression in Fabry disease that may indicate the need for disease-specific treatment initiation: findings from the opinion-based PREDICT-FD modified Delphi consensus initiative. BMJ Open 2020; 10(10): e035182.
21. Vetrovsky T et al. Advances in accelerometry for cardiovascular patients: a systematic review with practical recommendations. ESC Heart Fail 2020; 7(5): 2021–2031.
22. Lenders M et al. Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease. J Am Soc Nephrol 2018; 29(9): 2265–2278.
23. Feldt-Rasmussen U et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. Mol Genet Metab 2020; 131(1–2): 219–228.
24. Weidemann F et al. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. Circulation 2009; 120(7): 577–584.
25. Weidemann F et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. J Intern Med 2013; 274(4): 331–41.
26. Schuller Y et al. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe - a systematic review. Orphanet J Rare Dis 2015; 10: 92.
27. McDonagh TA et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42(36): 3599–3726.
28. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. 2017, 26. Juli 2022]; Available from: https://dgn.org/leitlinien/interdisziplinaere-leitlinie-fuer-die-diagnose-und-therapie-des-morbus-fabry/.
29. Hopkin RJ et al. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. Mol Genet Metab 2016; 117(2): 104–113.
30. Germain DP et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. Clin Genet 2019; 96(2): 107–117.
31. Gragnaniello V et al. Newborn Screening for Fabry Disease in Northeastern Italy: Results of Five Years of Experience. Biomolecules 2021; 11(7).
32. Fabry J. Zur Klinik und Ätiologie des Angiokeratoma. Arch. Derm. Syph. (Berl.) 1916; 123: 294–307.
33. Sweeley CC et al. FABRY'S DISEASE: CLASSIFICATION AS A SPHINGOLIPIDOSIS AND PARTIAL CHARACTERIZATION OF A NOVEL GLYCOLIPID. J Biol Chem 1963; 238: 3148–3150.
34. Brady RO et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967; 276(21): 1163–1167.
35. Aerts JM et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(8): 2812–2817.
36. Auray-Blais C et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? Clin Chim Acta 2010; 411(23-24): 1906–1914.
37. Delarosa-Rodríguez R et al. Accuracy diagnosis improvement of Fabry disease from dried blood spots: Enzyme activity, lyso-Gb3 accumulation and GLA gene sequencing. Clin Genet 2021; 99(6): 761–771.
38. van Breemen MJ et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. Biochim Biophys Acta 2011; 1812(1): 70–76.
39. Linthorst GE et al. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. Kidney Int 2004; 66(4): 1589–1595.
40. Sakuraba H et al. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. Clin Exp Nephrol 2018; 22(4): 843–849.
41. Brakch N et al. Evidence for a role of sphingosine-1 phosphate in cardiovascular remodelling in Fabry disease. Eur Heart J 2010; 31(1): 67–76.
42. Mauhin W et al. Sphingosine-1-Phosphate Levels Are Higher in Male Patients with Non-Classic Fabry Disease. J Clin Med 2022; 11(5).
43. Kishnani PS et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. Mol Genet Metab 2016; 117(2): 66–83.
44. Nicholls K et al. Severe infusion reactions to fabry enzyme replacement therapy: rechallenge after tracheostomy. JIMD Rep 2012; 5: 109–112.
45. Aydin O et al. Successful desensitization with agalsidase alfa in 2 brothers with Fabry disease. J Investig Allergol Clin Immunol 2013; 23(5): 367–368.
46. Bodensteiner D et al. Successful reinstitution of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme. Genet Med 2008; 10(5): 353–358.
47. Lenders M et al. Characterization of drug-neutralizing antibodies in patients with Fabry disease during infusion. J Allergy Clin Immunol 2018; 141(6): 2289–2292.e7.
48. Lenders M et al. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. J Am Soc Nephrol 2016; 27(1): 256–264.
49. Arends M et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. J Med Genet 2018; 55(5): 351–358.
50. Lenders M et al. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease. J Am Soc Nephrol 2018; 29(12): 2879–2889.
51. Eng CM et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis 2007; 30(2): 184–192.

© Springer Medizin

Fachkurzinformation

Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35/5 mg Agalsidase beta. Nach der Rekonstitution mit 7,2/1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase beta. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Agalsidase beta ist eine rekombinante Form der humanen α-Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der α-Galaktosidase A identisch. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph. Eur.) (E421), Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O (E339), Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O (E339). **Anwendungsgebiete:** Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter angewendet. **Gegenanzeigen:** Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.; ATC-Code: A16AB04. **Stand der Information:** Mai 2022.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43 (0)1/330 24 15-0, Fax: +43 (0)1/330 24 26, **Internet:** www.springer.at, www.SpringerMedizin.at. **Eigentümer und Copyright:** © Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature, 2022. **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **Chef vom Dienst:** Mag. Volkmar Weilguni. **Projektmanagement:** Monica Friedmann, BA. **Salesmanagement:** Magdalena Fränzl. **Hersteller:** FRIEDRICH Druck & Medien GmbH, 4020 Linz. **Verlags- und Herstellungsort:** Wien. **Website:** www.pains.at **Grafische Gestaltung:** Katharina Bruckner. **Coverbild:** © Kateryna_Kon/stock.adobe.com.

Mit freundlicher Unterstützung von Sanofi-Aventis GmbH.

MAT-AT-2201209-V1.0 – 10/2022

© Springer Medizin