



Morbus Fabry – eine interdisziplinäre Herausforderung

Dr. med. Almuth Bartsch, Hamburg; PD Dr. med. Bettina Heidecker, Berlin; Prof. Dr. med. Christine Kurschat, Köln

Zusammenfassung

Morbus Fabry ist eine multisystemische, progradient verlaufende lysosomale Speicherkrankheit. Die Pathophysiologie beruht auf Mutationen des Alpha Galactosidase A-Gens. Die klinischen Manifestationen betreffen fast alle Organsysteme, insbesondere Niere, Herz und Nervensystem. Es können sich aber auch Auffälligkeiten an Haut, Gastrointestinaltrakt, Augen und Innenohr zeigen. Erste Symptome treten bereits in der Kindheit auf, wobei männliche Patienten früher und meist schwerer betroffen sind als weibliche. Aufgrund der unspezifischen, heterogenen Symptomatik ist die Erkrankung jedoch nicht einfach zu erkennen. Die korrekte Diagnose wird daher oft erst mit großer Verzögerung im Erwachsenenalter gestellt. Die Diagnostik kann mittels einfachem Trockenbluttest von jedem Facharzt durchgeführt werden. Diagnosesicherung und Therapieentscheidung sollten in spezialisierten Zentren interdisziplinär erfolgen.

Mit einer frühen Diagnose und zeitnahen Therapie können irreversible Organschäden vermieden oder verzögert und schließlich die Lebenserwartung verbessert werden. Die Behandlung des Morbus Fabry erfolgt entweder durch eine Enzymersatztherapie (EET) oder, bei Vorliegen geeigneter Mutationen, durch eine orale Chaperontherapie. Die EET umfasst die intravenöse Gabe von Agalsidase alfa in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht (KG), Agalsidase beta mit 1,0 mg/kg KG oder Pegunigalsidase alfa mit 1,0 mg/kg KG, jeweils alle zwei Wochen. Alternativ kann bei ansprechenden Mutationen eine Chaperontherapie mit Migalastat in einer Dosierung von 123 mg jeden zweiten Tag oral erfolgen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ sind Ihnen wichtige genetische Grundlagen von Morbus Fabry bekannt,
- ✓ kennen Sie typische Symptome und klinischen Zeichen, die auf einen M. Fabry hinweisen können,
- ✓ können Sie die erforderlichen Schritte zur Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf M. Fabry einleiten,
- ✓ sind Ihnen die Grundlagen der spezifischen Therapie bekannt.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Fortbildungspartner

Takeda GmbH



EINLEITUNG: DIE SPEICHERKRANKHEIT MORBUS FABRY IM ÜBERBLICK

Morbus Fabry (M. Fabry) ist eine seltene, X-chromosomal vererbte Speicherkrankheit, die durch Mutationen im Alpha-Galactosidase-A-Gen (GLA-Gen) verursacht wird. Der daraus resultierende vollständige oder teilweise Mangel der lysosomalen Alpha-Galactosidase A (α -Gal A) führt zu einer Akkumulation von Glykosphingolipiden (GSL), insbesondere Globotriaosylceramid (Gb3) und Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3) in Körperzellen und -flüssigkeiten [1]. Durch progrediente Ablagerungen von Gb3 und Lyso-Gb3 kommt es zu Gewebeschädigungen, die zu den klinischen Hauptmanifestationen der Erkrankung in Herz, Niere und Zentralnervensystem (ZNS) führen [2]. M. Fabry geht mit einer deutlich verringerten Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einher [3].

Früher wurde M. Fabry als eine Erkrankung des Erwachsenenalters betrachtet. Heute weiß man, dass die Krankheitsprozesse und Symptome bereits in der frühen Kindheit beginnen können [1]. Das Spektrum der Krankheitsausprägung ist äußerst heterogen und umfasst den „klassischen Phänotyp“ mit pädiatrischem Beginn und Multiorganbeteiligung bis hin zum „atypischen Phänotyp“ mit Beginn im Erwachsenenalter und vorwiegend kardialer oder renaler Symptomatik [4, 5, 6]. Eine wichtige Behandlungsmöglichkeit für M. Fabry ist die Enzymersatztherapie (ERT, Enzym replacement therapy) mit rekombinanter Agalsidase alfa, Agalsidase beta oder Pegunigalsidase alfa, die lebenslang alle zwei Wochen intravenös verabreicht werden müssen [7, 8, 9]. Das erste oral einzunehmende Medikament, das pharmakologische Chaperon Migalastat, setzt das Vorliegen ganz bestimmter mutierter Formen der α -Gal A voraus. Nach heutigem Kenntnisstand weist etwa ein Drittel aller Fabry-Patientinnen und -Patienten eine genetische Variante auf, die grundsätzlich für eine Chaperontherapie mit Migalastat geeignet ist [10].

GENETISCHE GRUNDLAGEN VON M. FABRY

Bisher wurden über 1000 verschiedene Mutationen des GLA-Gens identifiziert. Viele dieser Mutationen sind sogenannte „private“ Mutationen, das heißt, sie kommen nur in einer bestimmten Familie vor [11]. Neben der hohen genetischen Variabilität gibt es zahlreiche unterschiedliche Phänotypen – selbst zwischen Personen mit gleichem Genotyp [11]. Das Spektrum umfasst den „klassischen“ Phänotyp mit wenig bis keiner α -Gal-A-Aktivität, Beginn im Kindesalter und Multiorganbeteiligung bis hin zum atypischen „later onset“ Phänotyp mit residueller α -Gal-A-Aktivität. Man geht davon aus, dass neben dem Genotyp auch epigenetische Faktoren für den Schweregrad und für die Ausprägung der Erkrankung verantwortlich sind [12, 13]. Da Männer nur über ein X-Chromosom verfügen, sind sie hemizygot für die pathogene Mutation, sodass sie im Allgemeinen schwerere klinische Zeichen und Symptome entwickeln. Folglich findet sich der „klassische“ Fabry-Phänotyp überwiegend bei Männern, während erkrankte Frauen heterozygot sind und im Allgemeinen an einer mildernden Ausprägung von M. Fabry leiden [11]. Im Gegensatz zu anderen X-chromosomal Erkrankungen weisen jedoch manche Fabry-Patientinnen – in Abhängigkeit von der Restaktivität der α -Gal A – erhebliche Krankheitssymptome auf. Diese Heterogenität erklärt sich durch einen epigenetischen Prozess, die sogenannte X-Inaktivierung [11].

DIE X-INAKTIVIERUNG – GRUND FÜR DIE HETEROGENITÄT BEI FRAUEN MIT M. FABRY

Nach der britischen Genetikerin Mary F. Lyon wird die „Abschaltung“ eines der beiden X-Chromosomen in der frühen weiblichen Embryogenese auch als „Lyonisierung“ oder „Lyonisation“ bezeichnet. Dabei entscheidet sich nach dem Zufallsprinzip in jeder einzelnen Zelle, ob das paternale oder das maternale X-Chromosom inaktiviert und an der Expression der meisten Gene gehindert wird. Daher bestehen die Gewebe weiblicher Individuen aus einem Mosaik zweier Zellpopulationen, die

jeweils Gene eines der beiden Chromosomen exprimieren. Wie schwer eine Frau an M. Fabry erkrankt, hängt also davon ab, ob in den einzelnen Organen überwiegend X-Chromosomen mit der Mutation oder intakte X-Chromosomen aktiv sind [14].

VERERBUNG UND INZIDENZ BEI M. FABRY

Für M. Fabry gelten die Regeln der X-chromosomalen Vererbung: Väter mit defektem GLA-Gen geben dieses über das X-Chromosom nur an ihre Töchter, niemals aber an ihre Söhne weiter. Alle Töchter eines erkrankten Mannes sind „obligate“ Überträgerinnen, alle Söhne können nicht erkranken. Betroffene Mütter vererben die Erkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % sowohl den Töchtern als auch den Söhnen [15]. Aufgrund dieses Vererbungsmusters geht man von einer etwa doppelt so hohen Inzidenz von M. Fabry bei Frauen aus [16]. Legt man eine Inzidenz von 1 : 40.000 bei männlichen Geburten zugrunde [15], kann die Inzidenz von M. Fabry bei weiblichen Geburten auf 1 : 20.000 hochgerechnet werden [16]. Untersuchungen von Risikogruppen sowie prospektive Erhebungen aus dem Neugeborenen-Screening legen jedoch eine deutlich höhere Inzidenz nahe als bisher angenommen [17, 18].

DAS KLINISCHE BILD BEI M. FABRY – DER KLASISCHE PHÄNOTYP

In Abhängigkeit von der verbliebenen α -Gal-A-Aktivität variiert das klinische Bild des M. Fabry vom schwerkranken Patienten bis zur asymptomatischen Trägerin der Mutation. Beim sogenannten klassischen Phänotyp treten die ersten Symptome typischerweise in Kindheit und Adoleszenz auf (Abb. 1).

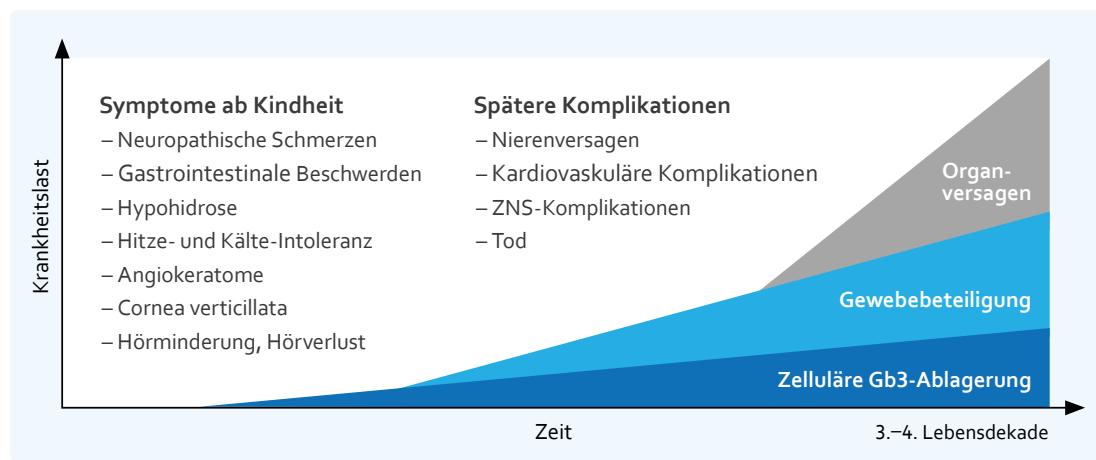


Abbildung 1
Morbus Fabry verläuft progradient [19, 20]

Dazu gehören u. a. chronische neuropathische Schmerzen, z. B. Akropästhesien [19]. Besonders auffällig sind Angiokeratome der Haut und eine charakteristische, beidseitig auftretende, speichenradförmige Hornhauttrübung (Cornea verticillata) [1, 9]. Da M. Fabry eine von wenigen Ursachen für diese Befunde ist, können Augenärzte und Dermatologen frühzeitig die Verdachtsdiagnose M. Fabry stellen. Eine Hörminderung, plötzlicher Hörverlust, Tinnitus und Schwindel können für eine Beteiligung des audio-vestibulären Systems sprechen [1, 9]. Viele Patienten klagen auch über gastrointestinale Beschwerden [1, 9]. Typische Merkmale sind verminderter oder fehlendes Schwitzen (Hypohidrose oder Anhidrose) sowie eine Überempfindlichkeit auf Hitze und Kälte. Die Lebensqualität der betroffenen Kinder ist oft erheblich beeinträchtigt und durch Müdigkeit, Angstzustände, Depressionen und häufiges Fehlen in der Schule gekennzeichnet [1]. Zu den ersten renalen und kardialen Auffälligkeiten zählen Mikroalbuminurie, Proteinurie sowie eine abnormale Herzfrequenzvariabilität [10]. Im frühen Erwachsenenalter zeigen sich häufig die ersten Organkomplikationen, wie eine progradienten Niereninsuffizienz, eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) und hypertrophe Kardiomyopathie sowie

Herzrhythmusstörungen [1, 9]. Es kann zu transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und Schlaganfällen kommen [1, 9]. Die fortschreitende und chronische Natur der Erkrankung kann sich erheblich auf alle Aspekte des Lebens der Patienten auswirken. Mit dem Alter nimmt die Zahl der beteiligten Organe und der Schweregrad der Symptome zu, was zur frühen Mortalität bei M. Fabry beiträgt [1, 9] (Abb. 1).

LATER-ONSET UND LATE-ONSET PHÄNOTYP

Zu den nicht klassischen Later-onset Phänotypen bei M. Fabry gehören später auftretende Formen mit Manifestationen, die sich hauptsächlich auf ein Organ beschränken, z. B. mit vorherrschender kardialer, renaler oder ZNS-Beteiligung [1, 9, 21, 22]. Late-onset Phänotypen werden häufig lange Zeit nicht erkannt, da die einzelnen Symptome wie LVH, Proteinurie oder kryptogener Schlaganfall mit anderen, häufigeren Erkrankungen in Verbindung gebracht werden und die klassischen Frühmanifestationen wie Akropästhesie, Cornea verticillata oder Angiokeratome fehlen [1, 9, 21].

PROGNOSE UND LEBENSERWARTUNG

Für alle Fabry-Patienten ist die Prognose entscheidend von der frühzeitigen Diagnose und Behandlung abhängig [10]. Die ERT ist neben der Chaperontherapie die derzeit einzige Möglichkeit, die Krankheitsprogression zu verlangsamen und ihren Folgen vorzubeugen [1, 2, 9]. Bevor die ERT zur Verfügung stand, rechnete man bei Männern mit M. Fabry mit einer um etwa 20 Jahre verkürzten Lebenserwartung [23] und bei betroffenen Frauen mit einer um ca. 15 Jahre verkürzten Lebensspanne im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [24]. Ab dem 35. Lebensjahr nahm bei den männlichen Fabry-Patienten die Überlebenswahrscheinlichkeit rapide und bei den weiblichen allmählich ab [23, 24]. Die ERT trägt dazu bei, die Lebenserwartung von Patienten mit M. Fabry deutlich zu verlängern [25], wie wir später noch sehen werden.

DIAGNOSEVERZÖGERUNG UND FEHLDIAGNOSEN

Wie eine Auswertung des internationalen Fabry-Registers zeigt, waren Jungen bei Beginn der Symptomatik im Median neun, Mädchen 13 Jahre alt. Die Diagnose „Morbus Fabry“ wurde jedoch erst im medianen Alter von 23 Jahren bzw. 32 Jahren gestellt [20] (Abb. 2).

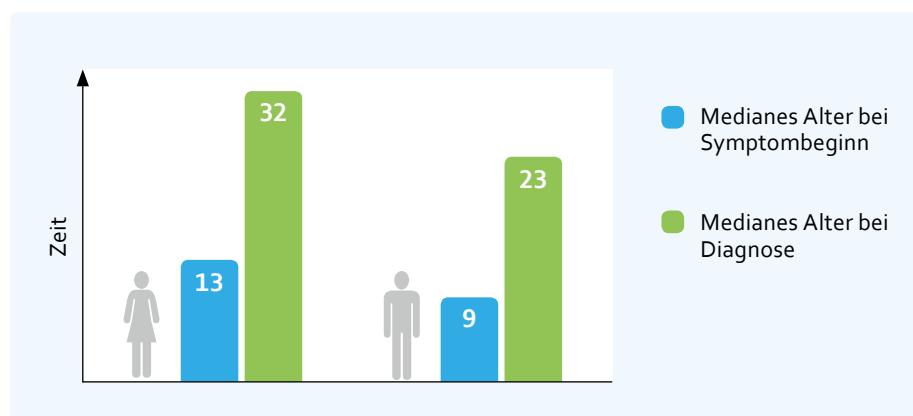


Abbildung 2

Verzögerung der Diagnose laut internationalem Fabry-Register [20]

Demnach vergingen nach klinischem Symptombeginn 14 bzw. 19 Jahre, bis die Speicherkrankheit erkannt wurde. Im europäischen Fabry Outcome Survey (FOS) erhielten die Patienten durchschnittlich nach 14 bis 16 Jahren ihre Diagnose [26]. Da die Manifestationen vielfältig und unspezifisch sind, kommt es immer wieder zu Fehldiagnosen, die wiederum zu Verzögerungen der notwendigen Behandlung

führen [10]. Oft haben die Patienten eine „diagnostische Odyssee“ hinter sich, bei der zehn und mehr Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen aufgesucht wurden, bevor die Diagnose M. Fabry gestellt werden konnte [27]. Im Fabry Outcome Survey waren u. a. Nephrologen (14 %), Genetiker (10 %), Kinderärzte (8 %), Dermatologen (7 %), Allgemeinmediziner (5 %), Kardiologen (5 %) und andere Experten an der Diagnose M. Fabry beteiligt [28].

Häufig werden die Symptome fälschlich Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis zugeordnet [9, 26]. Weitere Fehldiagnosen sind u. a. Wachstums- schmerzen im Kindesalter, Fibromyalgie, Dermatomyositis, hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (Morbus Osler), Morbus Menière, Multiple Sklerose, Reiz- darmssyndrom, kryptogener Schlaganfall oder neuropsychologische Störungen [10, 26]. Eine chronische Nierenerkrankung unklarer Genese oder eine idiopathische hypertrophe Kardiomyopathie kann auch auf M. Fabry zurückzuführen sein [10].

KASUISTIK 1: Ein Fall aus der Hausarztpraxis

(vorgestellt von Dr. med. Almuth Bartsch, Hamburg)



Patientin, 24 Jahre, Vorstellung in der Hausarztpraxis

Beschwerden:

Schweregefühl der Beine, Kniestichschmerzen, Missemmpfindungen im linken Bein mit diskreter Parese nach langwierigem Infekt

Diagnostik/Befunde:

Entzündungswerte erhöht, MRT des Kopfes unauffällig, MRT des Unterschenkels zeigt Ödembildung des Musculus soleus.

Stationärer Aufenthalt in rheumatologischer Abteilung, neurologische Mit- behandlung:

- Diagnose: Postinfektiöse Myositis des M. soleus
- Therapie: keine, da spontane Rückbildung der Beschwerden

Nach ca. einem Jahr erneute Vorstellung mit folgenden Symptomen:

Kopfschmerzen und Schwindel, erhabene Veränderung/Knötchenbildung am Kopf, u. a. im Bereich der Arteria temporalis, Marmorierung der Haut

Diagnostik/Befunde:

Entzündungswerte erhöht, Ausschluss Antiphospholipid-Syndrom (APS), Biopsie der rechten Arteria temporalis zeigt geringfügige Arteriitis temporalis mit ausgeprägter Intimafibrose.

- Diagnose: Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis)
- Therapie: Prednisolon; im weiteren Verlauf kortikoidsparende Therapie mit Methotrexat (MTX)

In den nachfolgenden Jahren wiederholt Kopfschmerzen, Schwindel, Bauch-, Magenschmerzen, Entzündungswerte erhöht, wiederholte Gastroskopien unauffällig, Koloskopie abgelehnt; MRT des Kopfes: Herdbefunde, mit einer Encephalitis disseminata vereinbar, Liquordiagnostik unauffällig

- Therapie Rheumatologie: Absetzen von Prednisolon und MTX aufgrund von Nebenwirkungen
- Therapie Neurologie: keine Indikation zur immunmodulierenden Therapie

Weiterer Verlauf:

Gelegentliche Kopfschmerzen, ab und zu wenige Minuten anhaltende Seh- störungen, Fazialisparese links, bildete sich alles wieder zurück; immer wieder neue Herdbefunde bei jährlichen MRT-Kontrollen des Kopfes.

- Therapie: keine, da keine Zunahme der Beschwerden

Nach ca. zehn Jahren erster Verdacht auf M. Fabry durch Familienanamnese:
Mutter durch Schlaganfall mit 44 Jahren und erneut mit 50 Jahren schwer beeinträchtigt
Halbbruder in jungen Jahren mit eingeschränkter Nierenfunktion, mittlerweile dialysepflichtig
auf Nachfrage: Hyperhidrose

Fabry-Diagnostik in der Hausarztpraxis:

Nachweis einer Mutation im GLA-Gen (auch bei Halbschwester und Halbbruder)

- Diagnose: Morbus Fabry
- Überweisung an ein Zentrum für seltene Erkrankungen

SYMPOTOME, DIE AUF EINEN M. FABRY HINWEISEN KÖNNEN

Hautmanifestationen

Das häufigste sichtbare Frühsymptom bei M. Fabry stellen Angiokeratome dar [29]. Die kleinen, rötlich-bräunlichen Gefäßerweiterungen sind typischerweise um den Bauchnabel herum, im Intimbereich oder am Gesäß lokalisiert. Daher können sie leicht bei einer Untersuchung übersehen werden. Sie können aber auch an anderen Hautstellen auftreten, z. B. an den Lippen, Schleimhäuten oder an Finger- und Zehenkuppen [29] (Abb. 3). Im Laufe des Lebens nimmt ihre Zahl gewöhnlich zu [29]. Ihre Ausdehnung korreliert im Allgemeinen mit dem Schweregrad der Erkrankung [10]. Auch wenn diese Hauterscheinung nicht ausschließlich bei Fabry-Patienten auftritt, kann sie dennoch einem Dermatologen auffallen und schließlich zu einer korrekten Diagnose führen. Weitere Hautmanifestationen sind Teleangioktasien, Lymphödeme und Störungen der Schweißsekretion [10].

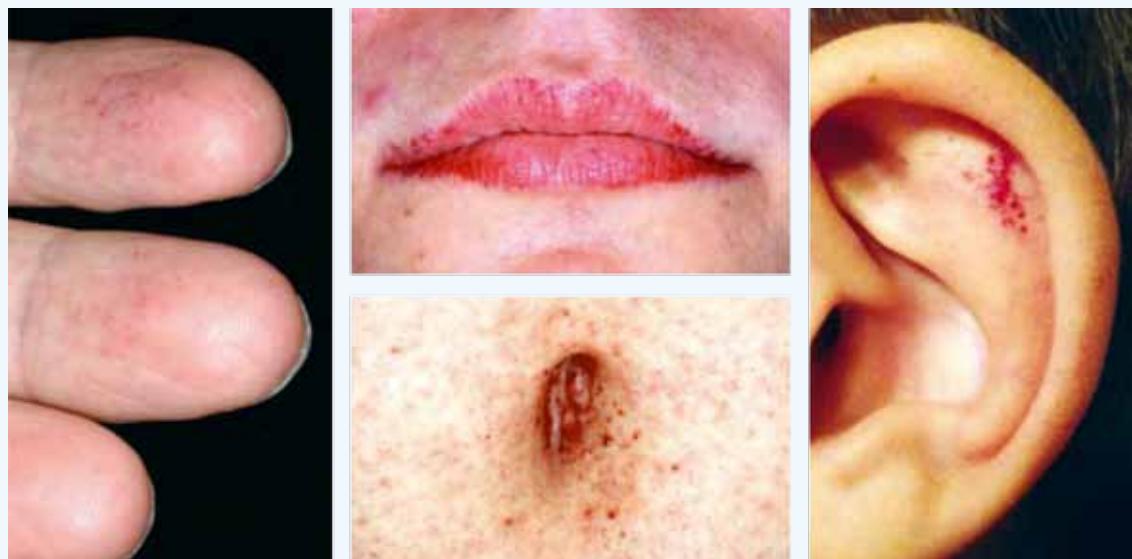


Abbildung 3

Angiokeratome sind das häufigste Frühsymptom bei Morbus Fabry [29]

Neurologische Auffälligkeiten

Nervenschmerzen

Ebenfalls ein sehr häufiges Symptom sind neuropathische Schmerzen, die typischerweise als Akropästhesien mit Brennen, Kribbeln oder Taubheit an den Extremitäten auftreten. Es werden aber auch Schmerzattacken beschrieben, die prinzipiell jede Körperregion betreffen können und wenige Minuten bis zu mehrere Tage anhalten [10]. Diese sogenannten „Fabry-Krisen“ werden meist durch Infektionen, körperliche Belastung oder Stress ausgelöst und sind für die Betroffenen

extrem belastend. Insbesondere bei Beginn der Schmerzen im Kindesalter sollte man hellhörig werden und die Eltern gezielt nach möglichen weiteren Anzeichen eines M. Fabry befragen (Abb. 5).

Schlaganfälle

Patienten mit M. Fabry haben ein erhöhtes Risiko, bereits in jungen Jahren einen Schlaganfall zu erleiden [10]. Wie Daten aus dem internationalen Fabry-Register zeigen, betrug das mittlere Alter beim ersten Schlaganfall 39 Jahre bei den männlichen und ca. 46 Jahre bei den weiblichen Patienten [30]. Zum Zeitpunkt ihres ersten Schlaganfalles waren die Patienten (noch) nicht mit ERT behandelt worden [30]. Insgesamt war die Schlaganfallinzidenz bei Fabry-Patienten in jeder Altersdekade deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung [30] (Abb. 4). 30 Patienten (21 Männer und neun Frauen) erlitten einen Schlaganfall noch vor dem 30. Lebensjahr [30]. Bei jungen Patienten (18 bis 55 Jahre) mit einem Schlaganfall ungeklärter Ursache sollte stets ein M. Fabry ausgeschlossen werden, insbesondere bei Zusatzsymptomen wie einer Ektasie der Arteria basilaris [10].

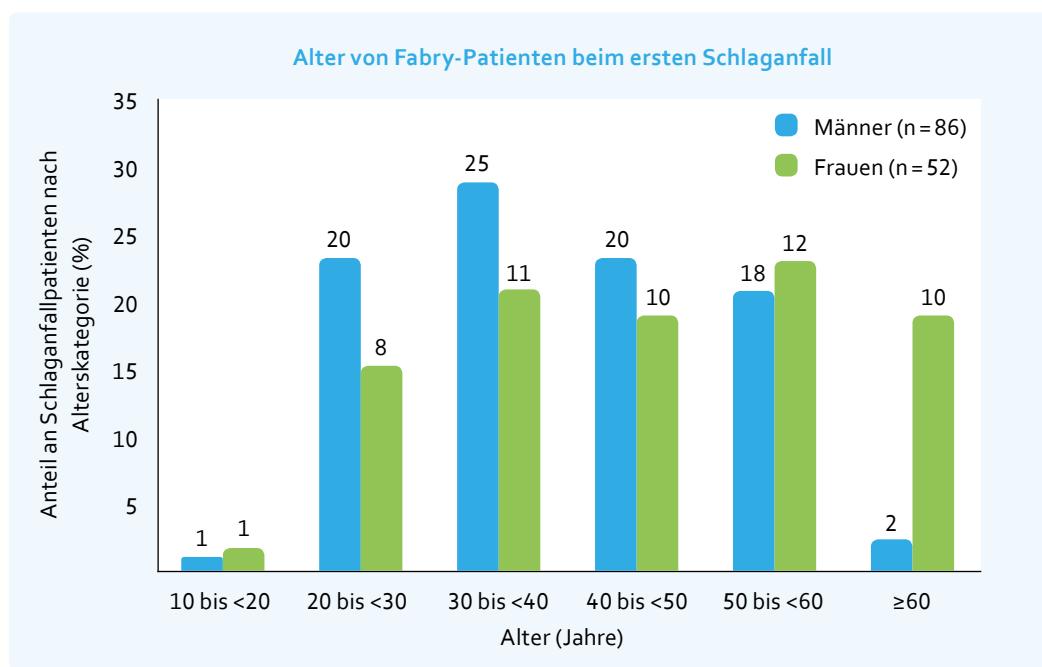


Abbildung 4
Altersverteilung unbehandelter Fabry-Patienten beim ersten Schlaganfall [30]

Nephrologische Symptome

Mikroalbuminurie und Proteinurie sind erste Anzeichen einer Nierenerkrankung bei Patienten mit M. Fabry. Diese treten bei mehr als der Hälfte der männlichen Fabry-Patienten im Alter von 35 Jahren auf [31]. Etwa 10 % aller Betroffenen unter 18 weisen bereits eine Proteinurie auf [10]. Patienten mit unklarer Mikroalbuminurie, Proteinurie oder eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) unklarer Genese sollten auf das Vorliegen eines M. Fabry abgeklärt werden [10]. Unbehandelt führt die Erkrankung zu einer fortschreitenden Verringerung der GFR bis zum Nierenversagen. Daher sollte auch ein M. Fabry in Betracht gezogen werden, wenn in der Familienanamnese (meist männliche) Verwandte vor dem 50. Lebensjahr aufgrund von Niereninsuffizienz dialysepflichtig wurden oder gestorben sind [1].

Kardiale Manifestationen

Kardiale Manifestationen sind bei M. Fabry häufig; etwas mehr als die Hälfte der Patienten entwickelt im Verlauf eine typische Kardiomyopathie [10]. Der führende Befund im Rahmen der Fabry-Kardiomyopathie ist eine meist konzentrische, linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), die unbehandelt progredient verläuft [10].

Die Patienten können jedoch auch verschiedene Erregungsleitungsanomalien aufweisen, bevor sich eine LVH entwickelt: Die P-Welle, das PQ-Intervall und die QRS-Breite sind kürzer und die Repolarisationsverteilung ausgeprägter als bei herzfrequenz- und altersgleichen Kontrollen [32]. Das Spektrum möglicher kardialer Befunde umfasst außerdem eine myokardiale Fibrose, einen prominenten Papillarmuskel, eine koronare mikrovaskuläre Dysfunktion, Herzrhythmusstörungen, Klappenanomalien und Herzinsuffizienz [10, 33].

MIT DEN RICHTIGEN FRAGEN AUF DEM WEG ZUR DIAGNOSE

Liegt eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) ≥ 12 mm vor – mit oder ohne Hypertonie –, dann können weitere Symptome den Verdacht auf einen M. Fabry erhärten (Abb. 5). Der Patient sollte nach folgenden Beobachtungen und Beschwerden gefragt werden:

- a. Brennende Schmerzen in Händen/Füßen?
- b. Vermindertes Schwitzen?
- c. Magen-Darm-Beschwerden?
- d. Kleine rote Flecken auf der Haut?
- e. Nierenerkrankung bekannt?
- f. Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA)?
- g. Positive Familienanamnese?

Wird mindestens eine Frage mit Ja beantwortet und besteht ein begründeter Verdacht, sollte der Patient auf M. Fabry getestet werden – entweder in einem Fabry-Zentrum oder in der Arztpraxis mittels eines einfach durchzuführenden Tests. Das Test-Kit mit einer Trockenblutkarte oder einem EDTA-Röhrchen kann kostenlos angefordert werden. Die Blutprobe wird anschließend zur Bestimmung der Enzymaktivität der α -Gal A an ein spezialisiertes Labor geschickt. Bei positivem Testergebnis sollten die Patienten an ein Fabry-Zentrum zur Sicherung der Diagnose und zur Behandlung überwiesen werden.

Abbildung 5

Einfacher Algorithmus zur Diagnose eines Morbus Fabry bei linksventrikulärer Hypertrophie

Morbus Fabry tarnt sich durch Vielfalt

JA LVH ≥ 12 mm mit/ohne Hypertonie

Fragen Sie Ihren Patienten:

- Brennende Schmerzen in Händen/Füßen?
- Vermindertes Schwitzen?
- Magen-Darm-Beschwerden?
- Kleine rote Flecken auf der Haut?
- Nierenerkrankung bekannt?
- Schlaganfall/TIA?
- Positive Familienanamnese?

Mindestens eine Frage mit JA beantwortet

Verdacht auf Morbus Fabry?

Testkit anfordern und Blutprobe einsenden

Überweisung an ein Fabry-Zentrum

↓
Überweisung an ein Fabry-Zentrum

DIAGNOSESICHERUNG BEI VERDACHT AUF M. FABRY

Bei Männern erfolgt zunächst die Bestimmung der α -Gal-A-Enzymaktivität in Leukozyten. Ist diese pathologisch reduziert, ist von einem M. Fabry auszugehen [9]. Üblicherweise schließt sich zur Bestätigung des Enzymbefundes eine Mutationsanalyse des GLA-Gens an. Bei Frauen schließt eine normale Enzymaktivität das

Vorliegen eines M. Fabry nicht aus. Daher muss bei Frauen immer die molekulargenetische Analyse des GLA-Gens zur Diagnosestellung herangezogen werden [10].

WER DARF DEN TEST AUF M. FABRY DURCHFÜHREN?

Besteht ein begründeter Verdacht, weil z. B. Symptome wie eine LVH vorliegen, darf die Testung auf M. Fabry von jedem Arzt nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung vorgenommen werden [34]. Die Testung nicht betroffener Angehöriger, z. B. im Rahmen eines familiären Screenings, ist eine „prädiktive genetische Untersuchung“, die nur Fachärzten für Humangenetik oder Ärzten mit entsprechender Zusatzqualifikation (fachgebundene genetische Beratung) vorbehalten ist [34]. Eine Analyse des Familienstammbaumes und die Kommunikation der Erkrankung innerhalb der Familie sollte durch den Patienten selbst erfolgen.

ENZYMERSATZTHERAPIE – WIRKSTOFFE

Seit 2001 steht die ERT als kausale Behandlungsoption zur Kompensation des α -Galaktosidase-A-Mangels zur Verfügung [35]. Derzeit sind drei Präparate für eine lebenslange Therapie zugelassen, die sich in ihrer Herstellung, Dosierung und Infusionsdauer unterscheiden.

Agalsidase alfa wird in einer menschlichen Zelllinie (HT-1080-Fibrosarkomzellen) produziert und mit einer empfohlenen Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht (KG) in etwa 40 Minuten intravenös infundiert. Agalsidase beta wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt und mit einer Dosierung von 1,0 mg/kg KG über etwa 280 Minuten (bei einem Körpergewicht von ca. 70 kg) verabreicht. In der klinischen Praxis kann die Infusionszeit bei guter Verträglichkeit schrittweise auf 90 Minuten reduziert werden.

Pegunigalsidase alfa ist eine kürzlich zugelassene, PEGylierte (Polyethylenglykol-modifizierte) und kovalent vernetzte Form der AGAL. Die PEGylierung verlängert die Plasmahalbwertszeit von etwa 1–2 Stunden auf bis zu 80 Stunden und reduziert die Immunogenität, wodurch eine potenziell höhere Wirksamkeit und ein längeres Infusionsintervall ermöglicht werden [36, 37]. Pegunigalsidase alfa ist seit 2023 in Deutschland für die Behandlung des Morbus Fabry mit einer Dosierung von 1,0 mg/kg KG zugelassen. Die initiale Infusionszeit beträgt mindestens drei Stunden, kann jedoch bei guter Verträglichkeit schrittweise auf 1,5 Stunden verkürzt werden.

DIE FRÜHZEITIGE DIAGNOSE IST ENTSCHEIDEND FÜR DEN THERAPIE-ERFOLG

Immer mehr Belege sprechen für den frühzeitigen Beginn einer ERT bei Patienten mit M. Fabry [38]. Die Therapieerfolge sind besonders groß, wenn die Patienten bei Behandlungsbeginn erst wenige oder keine Organschäden aufweisen [38]. Ein Expertengremium hat sich 2020 darüber verständigt, welche klinischen Indikatoren Hinweise auf einen früheren als den derzeit praktizierten Therapiestart bei M. Fabry geben könnten [38] (► Tab. 1). Zu den Frühindikatoren für kardiale Schäden gehören demnach eine diastolische Dysfunktion, EKG-Anomalien wie ein verkürztes PR-Intervall, erniedrigte T1-Relaxationszeiten des Myokards im MRT sowie erste Hinweise auf eine LVH [38].

Als Frühindikatoren für eine Nierenbeteiligung werden u. a. eine abnormale glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Mikroalbuminurie, ein erhöhtes Verhältnis von Albumin zu Kreatinin im Urin sowie Podozyten-Einschlüsse oder andere renale Läsionen in Nierenbiopsien gewertet [38]. Weitere Frühindikatoren sind neuropathische Schmerzen, insbesondere in den Extremitäten, und gastrointestinale Symptome sowie Angiokeratome und eine gestörte Schweißbildung [38].

KARDIOLOGIE	NEPHROLOGIE	WEITERE HINWEISE
■ Diastolische Dysfunktion	Histologie: Einschlüsse in Podozyten oder andere renale Läsionen	Neuropathische Schmerzen in Extremitäten
■ Abnormales EKG (kurzes PR-Intervall)	eGFR >130 ml/min/1,73 m ²	Angiokeratome, gestörte Schweißbildung
■ Erniedrigte T1-Relaxationszeit im MRT	Mikroalbuminurie	Gastrointestinale Symptome, z. B. Bauchschmerzen
■ Erste Hinweise auf LVH	Albumin-Kreatinin-Verhältnis >150 mg/g	

Tabelle 1

Frühindikatoren für einen raschen Therapiestart [35]

Das Expertengremium stimmte darin überein, mit der Therapie bei allen männlichen Patienten mit klassischem Phänotyp spätestens mit 16 Jahren zu starten, auch wenn diese bislang symptomfrei sind [38]. Bei ersten Hinweisen auf eine Organbeteiligung soll die Therapie auch schon früher – unabhängig vom Alter – eingeleitet werden. Wenn bereits Hinweise auf Organschäden vorliegen, soll mit der Therapie bei allen Patienten begonnen werden – auch bei weiblichen mit nicht klassischem Phänotyp. Wichtig ist es, die Therapie grundsätzlich fortzusetzen, selbst wenn multiple Organschäden vorhanden sind, um die Krankheitsprogression weiterhin zu verlangsamen [38].

KARDIOLOGISCHE THERAPIEZIELE

Mit einer Behandlung des M. Fabry soll bei bereits vorhandenen verdickten Herzwänden das Risiko für ein Fortschreiten reduziert werden. Funktionale Parameter wie die Belastbarkeit sollen verbessert werden. Auch gilt es, die kardialen Symptome wie Luftnot durch die Therapie günstig zu beeinflussen. Ein ganz wesentliches Ziel ist die Verringerung der Morbidität und das Verhindern einer vorzeitigen Mortalität [2, 39] (■ Tab. 2).

Tabelle 2

Kardiologische Therapieziele bei M. Fabry [2, 36]

HERZ	
■ Kardiale Struktur	Progression vorbeugen, verdickte Herzwände stabilisieren ^{2,36}
■ Kardiale Funktion	Funktionale Parameter verbessern (LVEF, QRS-Zeit, Herzfrequenzvariabilität) ³⁶
■ Kardiale Symptome	Symptome verbessern und Verschlechterung vorbeugen ^{2,36}
■ Kardiale Morbidität und Mortalität	Morbidität reduzieren, vorzeitige Mortalität verhindern ²

Im Folgenden stellen wir Ergebnisse verschiedener Studien mit Migalastat, Agalsidase alfa sowie Agalsidase beta vor, die den Einfluss der Therapien auf die verdickten Herzwände und auf kardiale Ereignisse bei M. Fabry zeigen.

STABILISIERUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN MASSE UNTER MIGALASTAT

In einer deutschen, prospektiven Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat bei Patienten mit „amenable mutations“ untersucht [40]. Ein Großteil der Patienten hatte zuvor im Mittel für 3,7 Jahre eine ERT erhalten. Der Ausgangswert für den linksventrikulären Massenindex (LVMi) betrug im Median 95 (Bereich 54–281) g/m² [40]. Der LVMi verringerte sich unter Migalastat

KASUISTIK 2: Ein Fall aus der Kardiologie

(vorgestellt von PD Dr. med. Bettina Heidecker, Berlin)



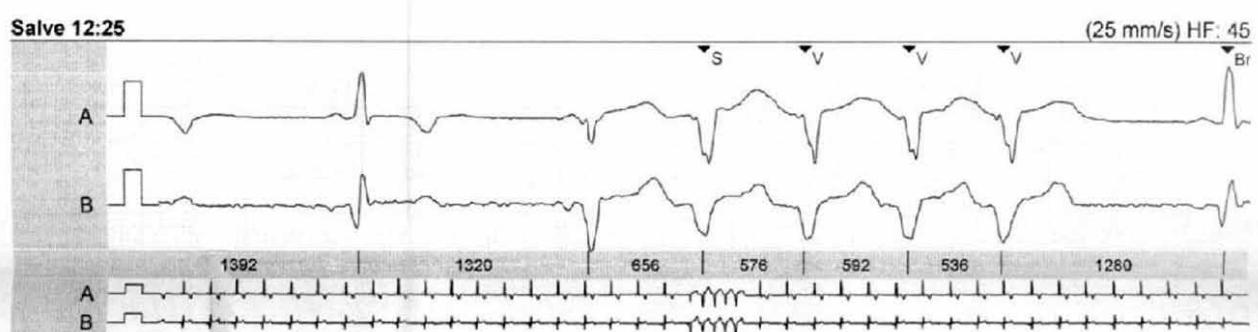
Patient, 56 Jahre, Vorstellung in der kardiologischen Ambulanz

Beschwerden/Vorgeschichte:

- Zunehmende Angina pectoris und Dyspnoe seit sieben Jahren
- Koronarangiografie vor sieben Jahren unauffällig
- Genetische Untersuchung damals unauffällig
- Diagnose: hypertrophe Kardiomyopathie
- Medikation: Verapamil 120 mg dreimal täglich, Ramipril 5 mg zweimal täglich, Atorvastatin 40 mg, Acetylsalicylsäure 100 mg einmal täglich

Diagnostik/Befunde:

- Transthorakale Echokardiografie: rechte und linke Ventrikelwände verdickt, keine Zeichen für eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT)
- EKG: ST-Streckenveränderungen in I, II, aVF; Rechtsschenkelblock (RSB), T-Negativierungen in V1 bis V6
- 24-Stunden-EKG: nicht anhaltende Kammertachykardie; 157 ventrikuläre Extrasystolen (VES), 73 supraventrikuläre Extrasystolen (SVES) und zwei Couplets:



Befund/Beurteilung

Grundrhythmus ist ein stabiler Sinusrhythmus ohne Episoden von Vorhofflimmern. Eine zirkadiane Rhythmisierung ist nachweisbar. Max. HF 110 /min, mittlere HF 52 /min, minimale HF 41 /min. VES 157, davon 2 Couplets und eine kurze Salve. SVES 73. Keine relevanten Bradykardien, Tachykardien oder Pausen. Frequenzvariabilität im Normbereich. Keine Hinweise auf stumme Ischämien.

Beurteilung: Stabiler im Durchschnitt bradykarder Sinusrhythmus. Wenige VES und SVES. Sehr kurze SV-Salven, 2 Couplets und eine kurze ventrikuläre Salve. Kein paroxysmales Vorhofflimmern.

Aus diesem Befund ergeben sich keine neuen therapeutischen Konsequenzen.

- Speckle-Tracking-Echokardiografie: typisches Apical-Sparing-Muster
- Verdacht auf kardiale Amyloidose
 - Immunfixation für Blut und Urin unauffällig
 - Elektrophorese aus Serum unauffällig
- AL-Amyloidose unwahrscheinlich
 - Myokardbiopsie: keine Amyloid-Ablagerungen, Vakuolisierung der Kardiomyozyten
- Verdacht auf Morbus Fabry
 - Enzymtestung: Lyso-Gb₃ erhöht, Aktivität der α-Gal A erniedrigt
 - Molekulargenetik: Nachweis einer hemizygoten Variante des GLA-Gens
- Diagnose: Morbus Fabry
- Überweisung an ein Zentrum für seltene Erkrankungen

signifikant gegenüber dem Ausgangswert um $10,4 \text{ g/m}^2$ nach zwölf Monaten und um $7,5 \text{ g/m}^2$ nach 24 Monaten. Die stärkste Wirkung auf den LVMi wurde innerhalb des ersten Jahres und insbesondere bei Männern mit LVH beobachtet. Zwischen zwölf und 24 Monaten gab es keine weitere Verbesserung (Abb. 6). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die mit ERT vorbehandelt wurden, und solchen ohne Vorbehandlung festgestellt [40].

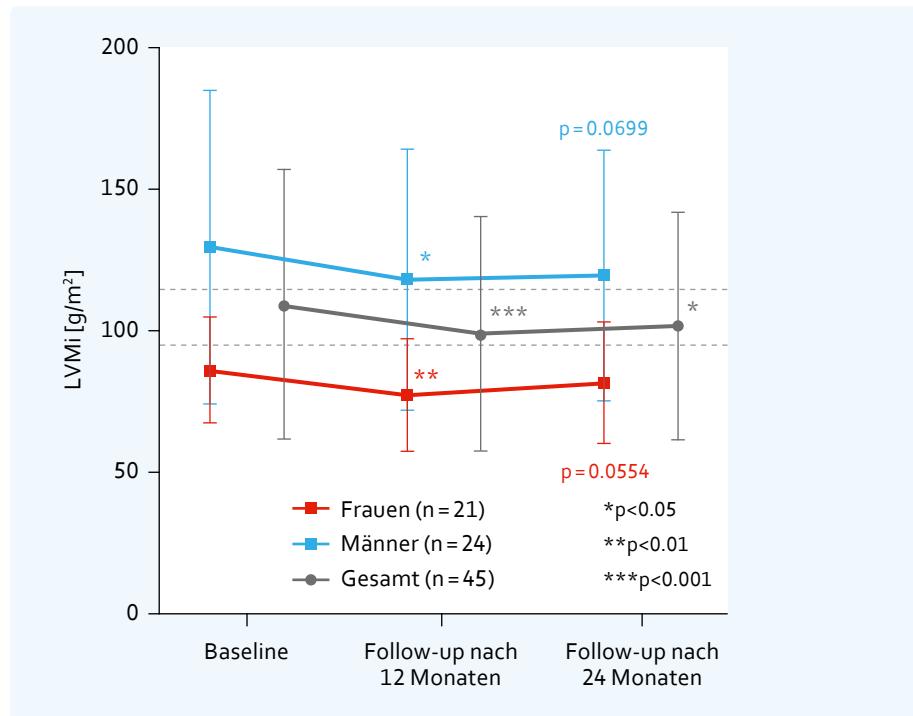


Abbildung 6

Veränderungen des linksventrikulären Massenindex (LVMi) unter Migalastat [40]. Die obere Grenze des LVMi-Normalwerts für Frauen (95 g/m^2) und Männer (115 g/m^2) ist durch gestrichelte Linien gekennzeichnet.

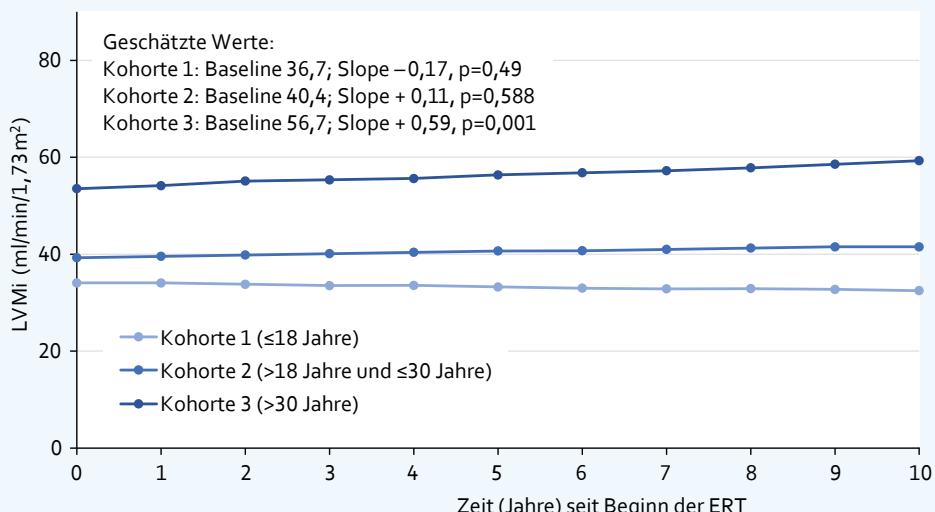
STABILISIERUNG DER LINKSVENTRIKULÄREN MASSE UNTER ENZYMERSATZTHERAPIE (AGALSIDASE ALFA)

In einer aktuellen Beobachtungsstudie von Parini et al. wurde u. a. untersucht, wie sich die ERT auf die Entwicklung einer LVH bei männlichen Fabry-Patienten auswirkt – je nach Alter der Patienten bei Therapieeinleitung [41]. Dazu wurden 560 männliche Patienten aus dem Fabry Outcome Survey (FOS) nach ihrem Alter zu Beginn der Behandlung mit Agalsidase alfa in drei Kohorten eingeteilt: Kohorte 1: unter 18 Jahren, Kohorte 2: 18 bis 30 Jahre und Kohorte 3: über 30 Jahre. Eine LVH wurde definiert als $\text{LVMi} > 50 \text{ g/m}^{2,7}$ [41]. Während es in Kohorte 3 Hinweise auf eine signifikante Verschlechterung des LVMi im Laufe des Beobachtungszeitraumes gab, nahm bei den jungen Patienten in den Kohorten 1 und 2 der LVMi nicht zu (Abb. 7). Obwohl der LVMi bei Patienten unter 30 Jahren bekanntermaßen niedrig ist, hat die ERT vermutlich zu dessen Stabilisierung beigetragen [41].

STABILISIERUNG VON LINKSVENTRIKULÄRER HINTERWANDDICKE (LPWT) UND INTERVENTRIKULÄRER SEPTUMDICKE (IVST) UNTER ENZYMERSATZTHERAPIE (AGALSIDASE BETA)

In dieser Studie von Germain et al. wurden die Langzeitergebnisse von Patienten mit klassischem Morbus Fabry aus der klinischen Phase-III-Studie mit Agalsidase beta untersucht, wobei aggregierte Daten aus der Studie, der Verlängerungsstudie und dem Fabry-Register verwendet wurden [42]. Über den Zeitraum von zehn Jahren unter ERT nahmen die mittlere linksventrikuläre Hinterwanddicke (LPWT) und die interventrikuläre Septumdicke (IVST) nicht signifikant zu (Abb. 8). Dies deutet auf eine Stabilisierung im Laufe der Zeit hin. Betrachtet man das Alter der

Früher Therapiebeginn ist wichtig für die Herzfunktion



*Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers. Die Patientenzahlen in allen drei Kohorten waren relativ klein. Insbesondere in Kohorte 3 sind aufgrund von fehlenden Werten die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Da die Beobachtungszeit auf zehn Jahre beschränkt war, könnten einige männliche Patienten noch in einem Alter sein, in dem die Auswirkungen auf Herz und Niere noch eher gering sind. Aufgrund limitierter Daten zur Genetik konnte keine Analyse zu Mutation/Phänotyp durchgeführt werden.

Patienten bei Beginn der ERT, so blieben bei denen, die unter 40 Jahren mit der Therapie begannen, LPWT und IVST stabil. Im Gegensatz dazu stiegen diese Parameter bei Patienten, die bei der ersten Infusion über 40 Jahre alt waren, vom Ausgangswert bis zur letzten Nachuntersuchung signifikant an [42]. Obwohl ein möglicher Beitrag von Niereninsuffizienz oder Hypertonie zum Fortschreiten der linksventrikulären Wanddicke nicht ausgeschlossen werden kann, stimmen die Ergebnisse mit anderen Studien überein, die zeigen, dass Patienten, bei denen die Behandlung mit Agalsidase beta in einem jüngeren Alter begonnen wurde, die Auswirkungen auf die Herzstruktur günstig waren [43].

Abbildung 7

Geschätzte Regression des linksventrikulären Massenindex (LVMi) unter Agalsidase alfa entsprechend dem Alter bei Beginn der ERT [41]*

Mittlere Veränderungen der Regression für die Gruppen (fette Linien), für einzelne Patienten (dünne Linien)

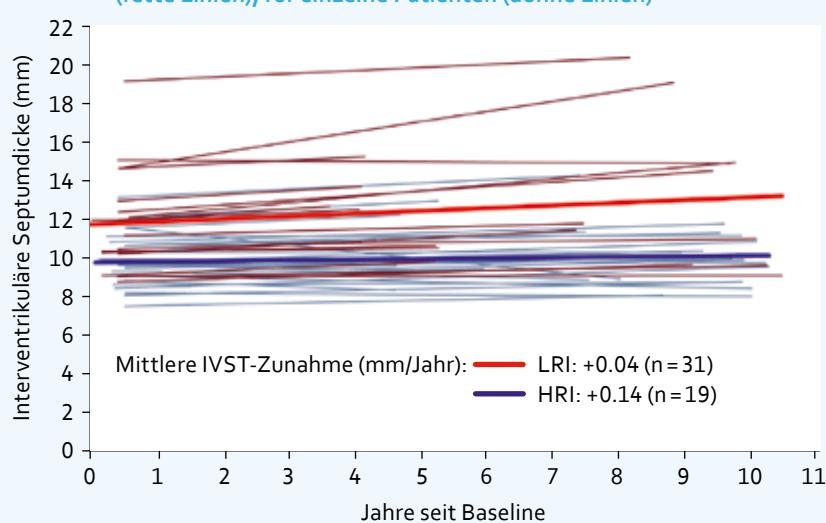


Abbildung 8

Veränderungen der interventrikulären Septumdicke unter Agalsidase beta [42]

Abkürzungen:
IVST = interventrikuläre Septumdicke (mm)
LRI = low renal involvement (geringe Nierenbeteiligung)
HRI = high renal involvement (hohe Nierenbeteiligung)

FRÜHER THERAPIESTART REDUZIERT DAS RISIKO KARDIALER EREIGNISSE

Wie sich ein zeitnäher bzw. verzögerter Therapiestart mit Agalsidase alfa u. a. auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Morbus Fabry auswirkt, zeigt eindrucksvoll eine aktuelle Studie [44]. In dieser wurde anhand von Daten des Fabry

Abbildung 9

Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis bei zeitnahem versus verzögertem ERT-Start nach Symptombeginn [44]*

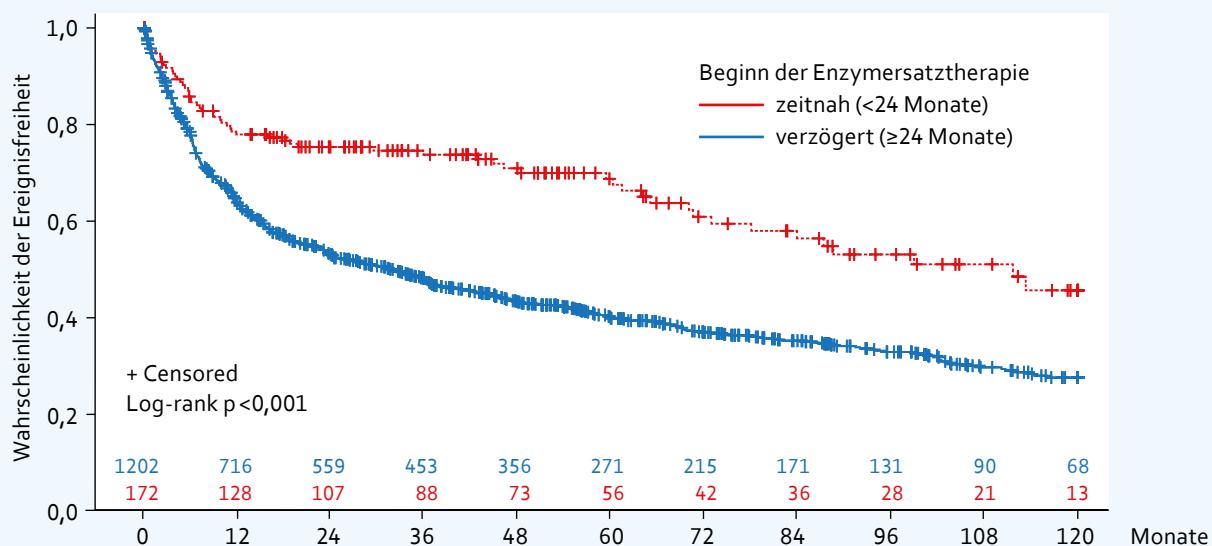
*Die Daten stammen aus einer monozentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen.

Outcome Surveys die Zeit bis zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen für zwei Patientengruppen ermittelten:

- Für die Gruppe mit ERT-Start innerhalb von 24 Monaten nach Symptombeginn (n = 172)
- Für die Gruppe mit ERT-Start ≥ 24 Monate nach Auftreten der Symptome (n = 1202)

Zu den kardiovaskulären Ereignissen wurden Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Herzoperationen, Erregungsleitungsanomalien, LVH und Myokardinfarkt gezählt.

In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse verringerte ein zeitnäher Therapiebeginn die Wahrscheinlichkeit kardialer Ereignisse signifikant im Vergleich zu einem verzögerten Therapiestart (HR = 0,62; P < 0,001) [44] (Abb. 9).

**NEPHROLOGISCHE THERAPIEZIELE BEI M. FABRY**

Bis zu 18 % der Kinder unter 18 Jahren, die an Morbus Fabry leiden, zeigen bereits eine Proteinurie. Eine Nephropathie stellt unabhängig vom Geschlecht einen ungünstigen prognostischen Faktor dar [10]. Die fortschreitende Nephropathie ist für einen Großteil der Morbidität und der vorzeitigen Sterblichkeit bei M. Fabry verantwortlich [39]. Die Behandlungsziele sind abhängig von der anfänglichen Nierenfunktion des Patienten [39]. Liegt noch keine Nierenschädigung vor, steht die

NIEREN

- **Nephropathie** Albuminurie vorbeugen, stabilisieren bzw. Progression verhindern
- **eGFR** eGFR stabilisieren oder Verlust vermeiden
Progression der CKD zu ESRD vermeiden bzw. verzögern
Dialyse/Transplantation vermeiden
Kinder mit normaler eGFR bei Therapiebeginn: normale Nierenfunktion erhalten
- **Albuminurie/Proteinurie** Albumin-/Proteinspiegel senken
Bei normaler Albumin-Urinsekretion: Albuminurie vermeiden

Tabelle 3

Nephrologische Therapieziele bei Morbus Fabry [2, 39]

Verhinderung der Entwicklung einer Albuminurie und der Erhalt einer normalen Nierenfunktion im Vordergrund. Bei (leichter) Nierenbeteiligung geht es darum, die Albuminurie sowie die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu normalisieren und zu stabilisieren. Ziel ist es, die Progression der chronischen Nierenerkrankung bis zur terminalen Niereninsuffizienz (ESRD) aufzuhalten bzw. zu vermeiden. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz soll eine weitere Progression hinausgezögert werden, um eine Dialysepflicht oder Transplantation zu verhindern [2, 39] (Tab. 3).

STABILISIERUNG DER NIERENFUNKTION UNTER MIGALASTAT

Die Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Migalastat im Vergleich zur ERT wurde in einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten mit M. Fabry untersucht, die zuvor eine ERT erhalten hatten. Während der zwölfmonatigen, offenen Verlängerungsphase setzten die Patienten, die während des randomisierten Zeitraumes bereits Migalastat erhielten, die Migalastat-Therapie fort (Gruppe 1 [MM]). Patienten, die zuvor eine ERT erhalten, setzten diese ab und begannen mit der Migalastat-Behandlung (Gruppe 2 [EM]) [45]. Die eGFR blieb in beiden Behandlungsgruppen stabil. In Gruppe 1 (MM) betrug die mittlere annualisierte Änderungsrate der eGFR $-1,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vom Ausgangswert bis zu Monat 30. In Gruppe 2 (EM) war die mittlere annualisierte eGFR-Änderungsrate zwischen dem initialen 18-monatigen ERT-Behandlungszeitraum und der anschließenden zwölfmonatigen offenen Migalastat-Behandlungsphase vergleichbar ($-2,0 \text{ ml bzw. } -2,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) [45] (Abb. 10).

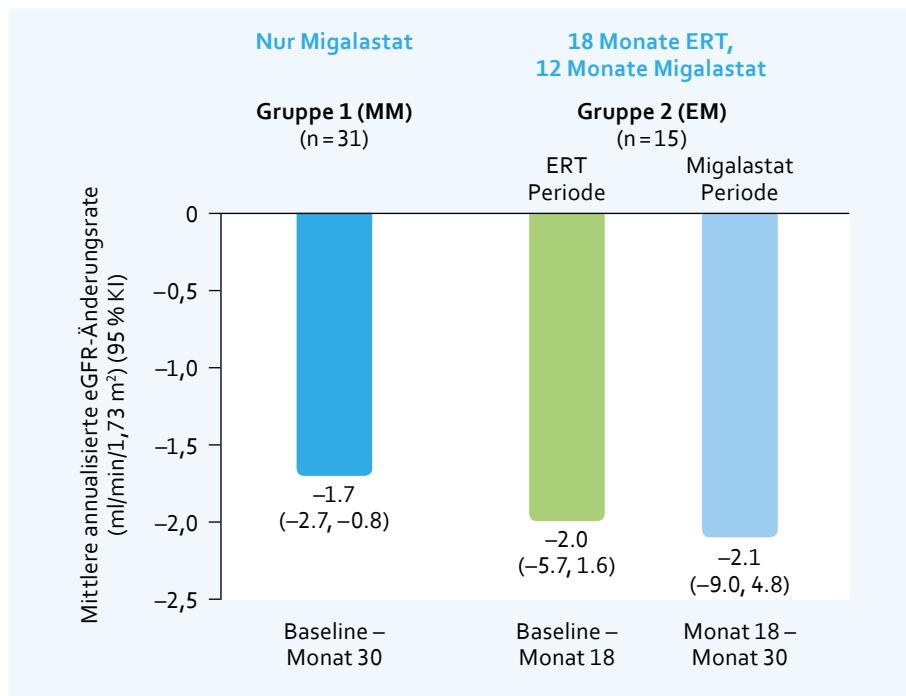


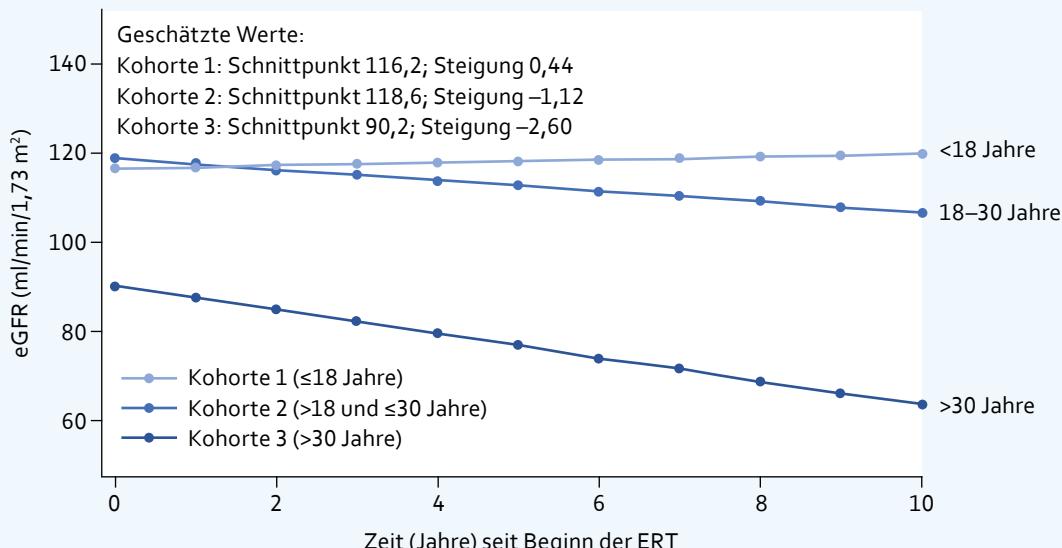
Abbildung 10
Veränderung der mittleren annualisierten eGFR-Änderungsrate gegenüber dem Ausgangswert in der Open-Label-Extension-Population (nur Patienten mit ansprechbaren Mutationen) [45]

STABILISIERUNG DER NIERENFUNKTION UNTER ENZYMERSATZ-THERAPIE (AGALSIDASE ALFA)

In der Studie von Parini et al. zeigte die Kohorte 1 mit den unter 18-jährigen Patienten während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes keine signifikanten jährlichen Veränderungen der eGFR [41]. Bei den 18- bis 30-jährigen Patienten der Kohorte 2 wurde ein statistisch signifikanter jährlicher Rückgang der eGFR ermittelt, der mit dem natürlichen jährlichen Rückgang der eGFR bei gesunden Personen vergleichbar war [41]. Bei den zu ERT-Beginn über 30-jährigen Patienten in Ko-

horte 3 waren schon die eGFR-Ausgangswerte geringer, und diese verschlechterten sich über den Beobachtungszeitraum signifikant von Jahr zu Jahr [41] (Abb. 11). Diese Daten sind ein weiterer Beleg dafür, dass es wichtig ist, früh mit der Therapie zu beginnen, um die Nierenfunktion möglichst konstant über die Jahre zu erhalten.

Früher Therapiebeginn ist wichtig für die Nierenfunktion



*Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers. Die Patientenzahlen in allen drei Kohorten waren relativ klein. Insbesondere in Kohorte 3 sind aufgrund von fehlenden Werten die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Da die Beobachtungszeit auf zehn Jahre beschränkt war, könnten einige männliche Patienten noch in einem Alter sein, in dem die Auswirkungen auf Herz und Niere noch eher gering sind. Aufgrund limitierter Daten zur Genetik konnte keine Analyse zu Mutation/Phänotyp durchgeführt werden.

Abbildung 11

Veränderung der eGFR unter Agalsidase alfa entsprechend dem Alter bei Beginn der ERT [41]*

STABILISIERUNG DER NIERENFUNKTION UNTER ENZYMERSATZTHERAPIE (AGALSIDASE BETA)

In der Studie von Germain et al. zeigten Patienten in der Low-Risk-(LRI)-Gruppe (geringe Nierenbeteiligung, Durchschnittsalter bei Behandlungsbeginn 25 Jahre) im Laufe der zehnjährigen Nachbeobachtungszeit nur einen geringen Rückgang der eGFR [39]. Patienten mit signifikanter Vorschädigung der Nieren (High-Risk-Gruppe, HRI), die die Behandlung erst mit durchschnittlich 38 Jahren begannen, wiesen den stärksten Rückgang der eGFR auf (Abb. 12). Diese Daten deuten

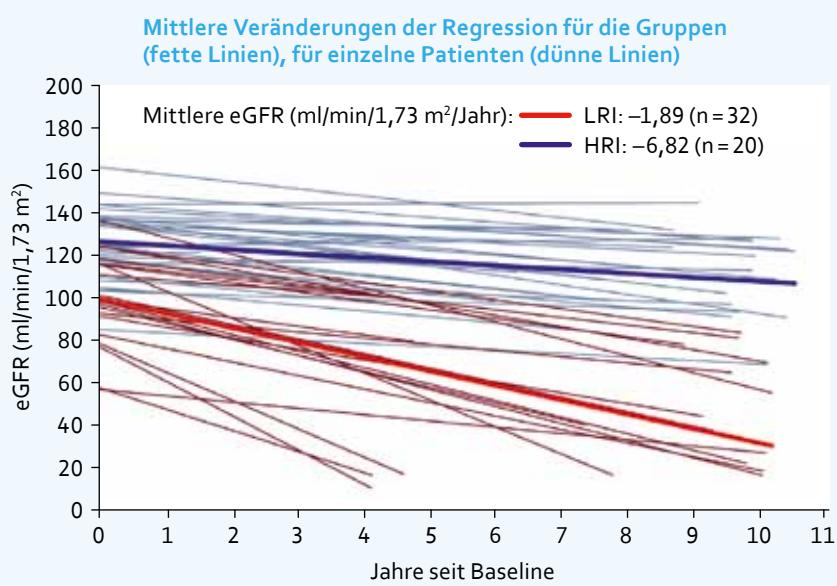
Abbildung 12

Veränderungen der eGFR unter Agalsidase beta [39]

Abkürzungen:

LRI=low renal involvement
(geringe Nierenbeteiligung)

HRI=high renal involvement
(hohe Nierenbeteiligung)



darauf hin, dass eine Behandlung vor dem Auftreten größerer Schäden an der Nierenarchitektur von entscheidender Bedeutung ist [39]. Während eine spät einsetzende Behandlung das Fortschreiten der Nierenerkrankung bestenfalls verlangsamen kann, so kann sie bei fortgeschrittenen, älteren Patienten mit M. Fabry dennoch zu einer Verlängerung der Lebenserwartung beitragen [39].

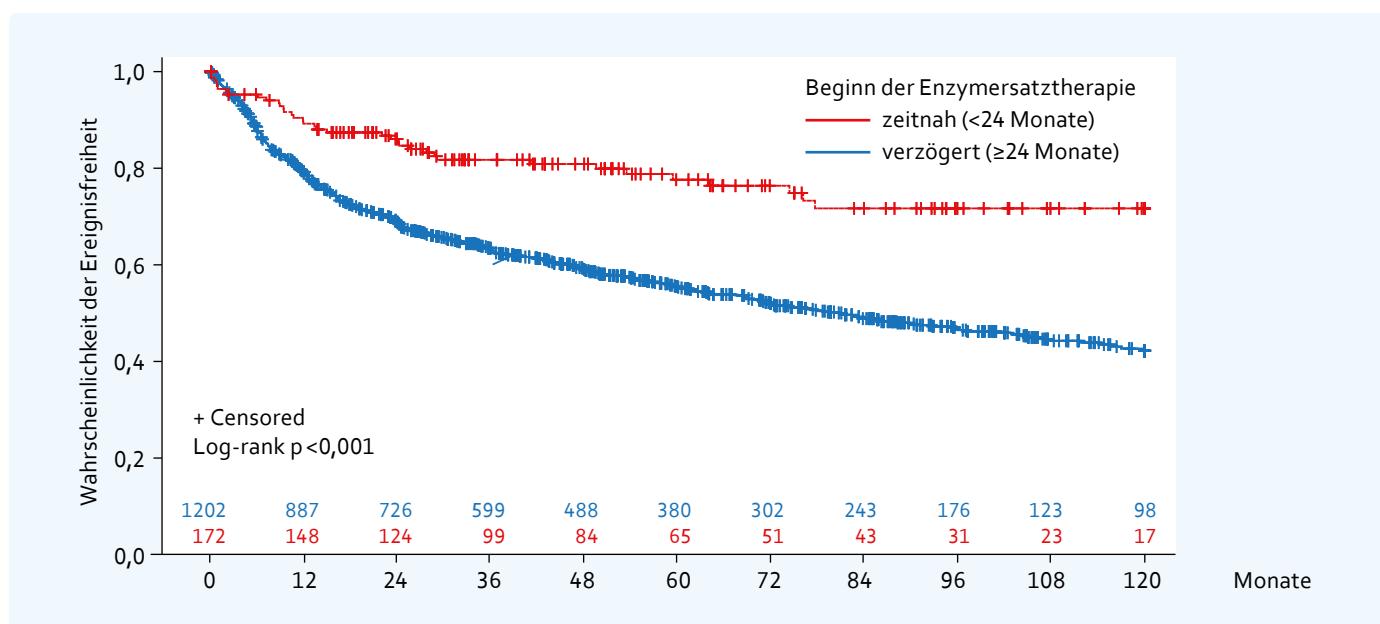
FRÜHER START REDUZIERT DAS RISIKO RENALER EREIGNISSE

Wie anhand von Daten des Fabry Outcome Surveys (FOS) bereits für kardiale Ereignisse gezeigt wurde, verringerte ein zeitnäher Therapiestart mit Agalsidase alfa (<24 Monate nach Symptombeginn) das Risiko renaler Ereignisse im Vergleich zu einem verzögerten Therapiestart (≥ 24 Monate) [41] (Abb. 13). Zu den renalen Ereignissen zählten Dialyse, Nierentransplantation, Nierenversagen und Proteinurie, die innerhalb des FOS-Registers erfasst wurden [41].

Abbildung 13

Zeit bis zum ersten renalen Ereignis bei zeitnahem versus verzögertem ERT-Start nach Symptombeginn [41]*

*Die Daten stammen aus einer monozentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen.

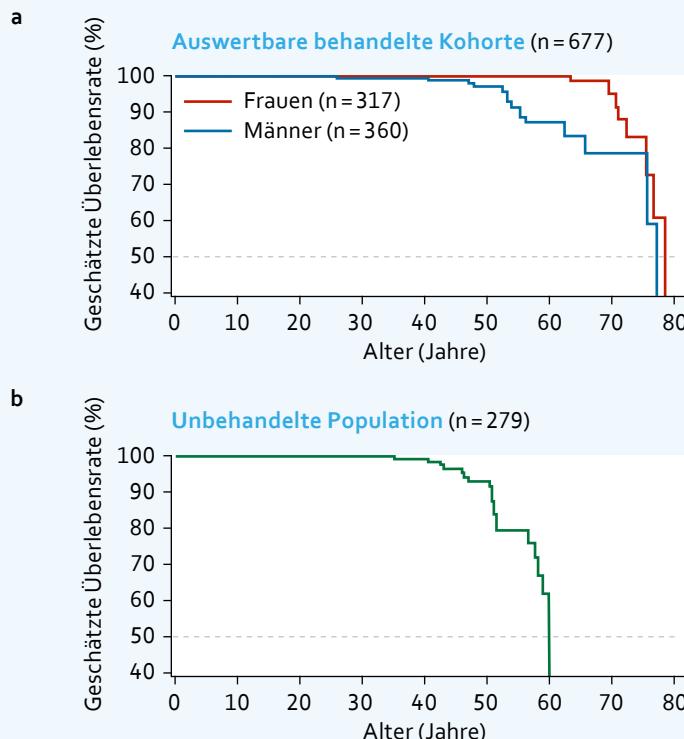


STABILISIERUNG DER NIERENFUNKTION UNTER ENZYMERSATZTHERAPIE (PEGUNIGALSIDASE ALFA)

In der BALANCE-Studie zeigte Pegunigalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta nach 24 Monaten eine vergleichbare Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), womit die Nichtunterlegenheit bestätigt wurde. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erkannte nach der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V jedoch keinen Zusatznutzen von Pegunigalsidase alfa gegenüber Agalsidase beta bei einer Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht und einem zweiwöchentlichen Infusionsintervall an [46].

ERT KANN DIE LEBENSERWARTUNG BEI M. FABRY VERLÄNGERN

Die ERT scheint auch Einfluss auf die Mortalität von Patienten mit M. Fabry zu haben, wie die Untersuchung von Beck et al. zeigt [25]. Die Forscher verglichen die Behandlungsergebnisse einer fünfjährigen ERT mit Agalsidase alfa bei Patienten, die an der Fabry Outcome Survey (FOS) teilnahmen, mit veröffentlichten Ergebnissen für unbehandelte Patienten mit M. Fabry. Bei den behandelten, männlichen Patienten betrug die geschätzte mediane Überlebenszeit 77,5 Jahre im Vergleich zu 60 Jahren bei Patienten ohne ERT [25] (Abb. 14). Man kann daher davon ausgehen, dass die ERT dazu beiträgt, die Lebenserwartung von Patienten mit M. Fabry deutlich zu verlängern.

**Abbildung 14**

Kaplan-Meier-Überlebensanalysen von a) behandelten Patienten des Fabry Outcome Surveys (FOS) und b) unbehandelten Patienten [13, 25]

INTERDISZIPLINÄRE ZUSAMMENARBEIT

Um Patienten mit M. Fabry bestmöglich betreuen zu können, ist ein interdisziplinäres Team erforderlich. Bei der Erstvorstellung finden gezielte Untersuchungen bei verschiedenen Experten – vor allem Nephrologen, Kardiologen, Neurologen und ggf. Pädiatern – statt, um die Indikation für eine Behandlung zu stellen und zu entscheiden, welche Begleitmedikation möglicherweise erforderlich ist.

Die Fachärzte in den deutschlandweit etablierten Fabry-Zentren arbeiten Hand in Hand mit Kardiologen, Nephrologen, Neurologen, Dermatologen, Augenärzten, Schmerzmedizinern, Physio- und Psychotherapeuten zusammen. Wichtig ist auch die Abstimmung mit den betreuenden Hausärzten oder Pädiatern, da diese häufig in die Betreuung vor Ort eingebunden sind. Humangenetiker sind ebenfalls beteiligt, u. a. für die Beratung von Patienten und deren Familienangehörigen oder bei Kinderwunsch.

EUROPÄISCHE REFERENZNETZWERKE FÜR EINEN AKTIVEN AUSTAUSCH

Seltene und komplexe Krankheiten wie M. Fabry erfordern eine hochspezialisierte Gesundheitsversorgung. Um Kräfte und Mittel für Diagnose und Behandlung zu bündeln und Fachwissen über Grenzen hinweg auszutauschen, wurden von der EU sogenannte Referenznetzwerke (ERN, European Reference Networks) errichtet. An diesen sind mittlerweile etwa 1000 hochspezialisierte Abteilungen aus über 370 Krankenhäusern in 26 Staaten beteiligt [47]. Die Netzwerke ermöglichen es unter anderem, die Diagnose und Behandlung eines Patienten mit dessen Zustimmung über eine Online-IT-Plattform, das Clinical-Patient-Management-System, zu besprechen.

- ERKNet ist das Europäische Referenznetzwerk für seltene Nierenkrankheiten, ein Zusammenschluss von 72 nephrologischen Fachzentren für Kinder und Erwachsene in 24 europäischen Ländern, die mehr als 70.000 Patienten mit seltenen Nierenkrankheiten versorgen.



Clinical-Patient-Management-System:
<https://cpms2.ern-net.eu/screen/public>

ERKNet:
<https://www.ernnet.org>

WEITERE NETZWERKE FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN

- Bereits im Jahr 2009 wurde das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE) ins Leben gerufen. NAMSE bündelt bestehende Initiativen, vernetzt Forscher und Ärzte und führt Informationen für Ärzte und Patienten zusammen.
- In der ACHSE, der Allianz chronischer seltener Erkrankungen, finden Betroffene Unterstützung. Aber auch Ärzte und Therapeuten können sich dort informieren, vernetzen und austauschen.
- Das Netzwerk NRW-ZSE, dem alle sieben nordrhein-westfälischen Zentren für seltene Erkrankungen angehören, bündelt die Expertise zu verschiedenen seltenen Erkrankungen, fördert die Forschung, die Aus-, Fort- und Weiterbildung und intensiviert die Vernetzung.



NAMSE:

<https://www.namse.de>

ACHSE:

<https://www.achse-online.de/de/>

NRW-ZSE:

<https://nrw-zse.de>

FAZIT

Die lysosomale Speicherkrankheit M. Fabry wird durch Mutationen im α -Galactosidase-A-Gen verursacht und X-chromosomal vererbt. Die klinischen Manifestationen betreffen fast alle Organe, insbesondere Niere, Herz und Nervensystem. Verlauf und Schweregrad sind individuell verschieden. Männer sind meist früher und schwerer betroffen als Frauen. Die Vielfalt unspezifischer Symptome und die Seltenheit der Erkrankung erschweren die Diagnose. Die progrediente Multisystemerkrankung wird meist erst entdeckt, wenn in Zusammenarbeit verschiedene Fachärzte die individuellen Symptome als ein Gesamtbild betrachten. Je früher M. Fabry diagnostiziert wird, umso besser kann eine Therapie vor renalen und kardialen Folgeschäden schützen oder diese zumindest verzögern. Ohne Behandlung schreitet M. Fabry immer weiter fort und verkürzt die Lebenserwartung. Die Herausforderung für den Arzt besteht vor allem darin, überhaupt an M. Fabry zu denken. Wird die Verdachtsdiagnose gestellt, ist die Abklärung durch Bestimmung der Enzymaktivität der α -Galactosidase A und der zugrunde liegenden Mutation einfach mittels Trockenbluttest möglich. Zur Sicherung der Diagnose und zur Therapie sollte die Überweisung in ein Fabry-Zentrum erfolgen.

REFERENZEN

1. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S et al. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet* 2019; 96(2):107–117. doi: 10.1111/cge.13546
2. Wanner C, Arad M, Baron R et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018; 124(3):189–203. doi: 10.1016/j.ymg-me.2018.06.004
3. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009; 11(11):790–796. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181bb05bb
4. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol Sci* 2014; 344(1-2):5–19. doi: 10.1016/j.jns.2014.06.029
5. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci* 2013; 90(2):e63–78. doi: 10.1097/OPX.0b013e31827ec7eb
6. Kusano E, Saito O, Akimoto T et al. Fabry disease: experience of screening dialysis patients for Fabry disease. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18(2):269–273. doi: 10.1007/s10157-013-0897-2
7. Aktuelle Fachinformation Fabrazyme®
8. Aktuelle Fachinformation Replagal®
9. Aktuelle Fachinformation Elfabrio®

10. Üçeyler N et al. Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (abgerufen am 11.02.2025)
11. Modrego A, Amaranto M, Godino A et al. Human α -Galactosidase A Mutants: Priceless Tools to Develop Novel Therapies for Fabry Disease. *Int J Mol Sci* 2021; 22(12). doi: 10.3390/ijms22126518
12. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *The Lancet* 2008; 372(9647):1427–1435. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61589-5
13. Schiffmann R. Fabry disease. *Pharmacol Ther* 2009; 122(1):65–77. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.01.003
14. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89(1):44–54. doi: 10.1111/cge.12613
15. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New-York 2001:37–174
16. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry disease via analysis of family history. *J Genet Couns* 2008; 17(1):79–83. doi: 10.1007/s10897-007-9128-x
17. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93(2):112–128. doi: 10.1016/j.ymgme.2007.09.013
18. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1):31–40. doi: 10.1086/504601
19. Mehta A, Beck M, Eyskens F et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010; 103(9):641–659. doi: 10.1093/qjmed/hcq117
20. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR 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. doi: 10.1007/s10545-007-0521-2
21. Rozenfeld PA. Fabry disease: treatment and diagnosis. *IUBMB Life* 2009; 61(11):1043–1050. doi: 10.1002/iub.257
22. Desnick RJ, Brady R, Barranger J et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138(4):338–346. doi: 10.7326/0003-4819-138-4-200302180-00014
23. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38(11):750–760. doi: 10.1136/jmg.38.11.750
24. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. 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. doi: 10.1136/jmg.38.11.769
25. Beck M, Hughes D, Kampmann C et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep* 2015; 3:21–27. doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.02.002
26. Mehta A, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(3):236–242. doi: 10.1111/j.1365-2362.2004.01309.x
27. Shen Q, Liu J, Chen J et al. Multidisciplinary approach to screening and management of children with Fabry disease: practice at a Tertiary Children's Hospital in China. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1):509. doi: 10.1186/s13023-021-02136-1
28. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Mehta AB, Aractingi S (eds). *Fabry disease*. Oxford: PharmaGenesis; 2006
29. Orteu CH, Jansen T, Lidove O et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol* 2007; 157(2):331–337. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08002.x
30. Sims K, Politei J, Banikazemi M 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. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.526293
31. Hoffmann B, Mayatepek E. Fabry disease-often seen, rarely diagnosed. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(26):440–447. doi: 10.3238/arztebl.2009.0440
32. Namdar M, Steffel J, Vidovic M et al. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart* 2011; 97(6):485–490. doi: 10.1136/heart.2010.211789

33. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35(39):2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284

34. Moog U, Rieß O (eds). *Medizinische Genetik für die Praxis*. Stuttgart. Georg Thieme Verlag; 2014

35. Zarate YA, Hopkin RJ (2008) Fabry's disease. *Lancet* 372(9647):1427–1435

36. Ruderfer I et al (2018) Development and analytical characterization of pegunigalsidase alfa, a chemically cross-linked plant recombinant human α -galactosidase-A for treatment of Fabry disease. *Bioconjug Chem* 29(5):1630–1639

37. Germain DP, Linhart A (2024) Pegunigalsidase alfa: a novel, pegylated recombinant alpha-galactosidase enzyme for the treatment of Fabry disease. *Front Genet* 15:1395287

38. Hughes DA, Aguiar P, Deegan PB 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. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035182

39. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. *Genet Med* 2010; 12(11):713–720. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181f6e676

40. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C et al. Treatment of fabry disease with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab025

41. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB et al. Analysis of renal and cardiac outcomes in male participants in the Fabry Outcome Survey starting Agalsidase alfa enzyme replacement therapy before and after 18 years of age. *Drug Des Devel Ther* 2020; 14:2149–2158. doi: 10.2147/DDDT.S249433

42. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ 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. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102797

43. Germain DP, Weidemann F, Abiose A et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. *Genet Med* 2013; 15(12):958–965. doi: 10.1038/gim.2013.53

44. Hughes D, Linhart A, Gurevich A et al. Prompt agalsidase alfa therapy initiation is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in a fabry outcome survey analysis. *Drug Des Devel Ther* 2021; 15:3561–3572. doi: 10.2147/DDDT.S313789

45. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G 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. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.07.007

46. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pegunigalsidase alfa (Morbus Fabry). <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1001/>; Beschlussfassung: 21.03.2024

47. Bundesministerium für Gesundheit. Europäische Referenznetzwerke. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/internationale-gesundheitspolitik/europa/europaeische-referenznetzwerke.html>; Stand: 30. Mai 2022

Referenten

Dr. med. Almuth Bartsch
Praxis für Allgemeinmedizin
Speersort 8
20095 Hamburg

PD Dr. med. Bettina Heidecker
Klinik für Kardiologie
CharitéCentrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin

Prof. Dr. Christine Kurschat
Bereichsleitung Transplantation
M. Fabry-Zentrum Köln
Klinik für Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und
Allgemeine Innere Medizin
Uniklinik Köln
Kerpenerstr. 62
50937 Köln

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Takeda GmbH

Initial veröffentlicht: Februar 2023, letzte Aktualisierung: April 2025

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring
sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische
Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten
werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: © yellowj – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet
oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß
§ 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer
(DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

Was ist ein typisches Kennzeichen des atypischen Morbus-Fabry-Phänotyps?

- Keine α-Galactosidase-A-Aktivität
- Beginn der Symptomatik in der Kindheit
- Beginn der Symptomatik im Erwachsenenalter
- Multiorganbeteiligung
- Diabetes mellitus

Welche Aussage zur Vererbung von Morbus Fabry ist korrekt?

- Die Vererbung von M. Fabry erfolgt X-chromosomal.
- Väter mit Morbus Fabry können die Erkrankung nicht an ihre Töchter übertragen.
- Mütter mit defektem GLA-Gen geben dieses nur an ihre Töchter, niemals aber an ihre Söhne weiter.
- Männliche Morbus-Fabry-Patienten geben das defekte Gen an alle Söhne weiter.
- Das mutierte GLA-Gen liegt auf dem Y-Chromosom.

Was ist *keine* typische Manifestation von Morbus Fabry?

- Angiokeratome
- Akroparästhesien
- Linksventrikuläre Hypertrophie
- Schmerzen in den Kniegelenken
- Schlaganfälle in jungen Jahren

Wie viel Zeit vergeht laut Fabry Outcome Survey (FOS) bei männlichen Patienten nach Beginn der Symptome bis zur Diagnose eines Morbus Fabry?

- Ein bis drei Jahre
- Drei bis fünf Jahre
- Fünf bis sieben Jahre
- Neun bis zwölf Jahre
- 14 bis 16 Jahre

Was kann ein Hinweis auf Morbus Fabry im EKG sein?

- Linksposteriorer Hemiblock
- Verlängerung der PQ-Strecke
- WPW-Syndrom
- Verkürztes PR-Intervall
- Hypervoltage

Was ist *kein* Frühindikator für eine Nierbeteiligung bei Morbus Fabry?

- Mikroalbuminurie
- Proteinurie
- Erhöhter Albumin/Kreatinin-Quotient
- Abnormale eGFR
- Erhöhte Harnsäurewerte

Welche Aussage zum Therapiebeginn bei Morbus Fabry ist falsch?

- Unabhängig vom Alter ist bei Hinweisen auf eine Organbeteiligung die Therapie einzuleiten.
- Bei Patientinnen mit nicht klassischem Phänotyp ist eine Therapie grundsätzlich nicht indiziert.
- Männliche Patienten mit klassischem Phänotyp sollen spätestens mit 16 Jahren behandelt werden, auch wenn sie noch symptomfrei sind.
- Wenn bereits Hinweise auf Organschäden vorliegen, soll mit der Therapie bei allen Patienten begonnen werden.
- Ein zeitnäher Therapiebeginn innerhalb von 24 Monaten nach Symptombeginn verringert die Wahrscheinlichkeit kardialer und renaler Ereignisse signifikant im Vergleich zu einem späteren Therapiestart.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

❓ **Mit welcher Methode kann bei einem Verdacht auf Morbus Fabry bei allen Patienten die Diagnose sicher gestellt werden?**

- Bestimmung der α-Gal-A-Enzymaktivität
- Gentest
- Urintest
- EKG
- Ultraschall der Nieren

❓ **Wer darf den Gentest auf Morbus Fabry veranlassen, wenn ein begründeter Verdacht besteht?**

- Jeder Arzt nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten
- Nur Ärzte mit der Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung
- Nur Fachärzte für Humangenetik
- Nur Fachärzte an einem Fabry-Zentrum
- Nur Fachärzte für Labormedizin

❓ **Welche Aussage ist falsch?**

Studien zur Wirksamkeit von Therapien bei Morbus Fabry haben gezeigt, dass ...

- Migalastat bei Patienten mit ansprechenden Mutationen die linksventrikuläre Masse verringern kann.
- die ERT zur Stabilisierung der linksventrikulären Masse beitragen kann.
- die ERT das Risiko renaler Ereignisse nicht verringern kann.
- die ERT zur Stabilisierung der Nierenfunktion beitragen kann.
- die ERT zu einer Verlängerung der Lebenserwartung beitragen kann.