

Morbus Fabry – Eine alte Krankheit neu entdeckt

Dr. med. Sima Canaan-Kühl, Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Andreas Gal, Facharzt für Humangenetik,
Labor Dr. Heidrich & Kollegen MVZ GmbH Hamburg

1. 120 JAHRE MORBUS FABRY

Morbus Fabry (MF) wurde 1898 zeitgleich von William Anderson, einem englischen Anatomen, und Johannes Fabry, einem deutschen Dermatologen, erstmals beschrieben. In beiden Fallbeschreibungen standen die für die Krankheit typischen Hautläsionen (Angiokeratome) im Mittelpunkt. John Opitz bewies 1965 durch Stammbaumanalysen, dass es sich um eine X-chromosomal vererbte Krankheit handelt [zur Übersicht siehe Desnick et al. 2001].

MF ist eine Speicherkrankheit, der eine unzureichende katabolische Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Galaktosidase A (kurz: α -Gal-A) zugrunde liegt. Das mutante α -Gal A-Protein und der daraus resultierende Funktionsverlust des Enzyms sind durch Sequenzveränderungen des α -Gal-A-Gens (*GLA*) bedingt und führen zu einer zunehmenden Anhäufung des natürlichen Substrats, des Glykosphingolipids Globotriaosylceramid (Gb-3, Synonym GL-3) und verwandter Sphingolipiden (u. a. Lyso-Gb-3) in den Lysosomen der Zellen. In der Folge kommt es zu progressiven, multifunktionellen Beeinträchtigungen und irreversiblen Schädigungen zahlreicher Organe [zur Übersicht siehe Germain 2010].

Die klassische Form ist durch schwere zerebrovaskuläre, kardiologische sowie renale Manifestationen gekennzeichnet. Unbehandelt geht MF mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität bis hin zu einer reduzierten Lebenserwartung einher.

Der klinische Verlauf des MF ist sehr variabel. Erste Symptome treten bei Männern oftmals

bereits zwischen dem dritten und zehnten Lebensjahr auf, wobei zu beachten ist, dass Patientinnen mit MF meist erst in späteren Lebensphasen als die Männer eine klinische Symptomatik entwickeln. Aufgrund des vielfältigen Erkrankungsbildes ist das Erkennen von MF oftmals eine differenzialdiagnostische Herausforderung. Es vergehen nicht selten zehn bis 15 Jahre zwischen dem Erscheinen der ersten Symptome und der Stellung der richtigen Diagnose. Dabei sind eine frühzeitige Diagnose, eine medizinische Begleitung und Therapie von MF entscheidend, um dem Progress der Erkrankung frühzeitig entgegenzuwirken [zur Übersicht siehe Eng et al. 2007].

Neben den begleitenden Behandlungsmöglichkeiten, die sich an der Symptomatik und den Organmanifestationen orientieren, steht derzeit die lebenslang benötigte Enzymersatztherapie (ERT) mit zwei rekombinanten Enzym-Präparaten (Agalsidase alfa und Agalsidase beta) als intravenös verabreichte kausale Therapieoption zur Verfügung. Bei geeigneten Mutationen des *GLA*-Gens ist auch eine Behandlung mit Chaperonen (z. B. Migalastat) als eine orale Therapieoption möglich. Potenzielle neue Therapien, wie beispielsweise die Substratreduktionstherapie oder die Gentherapie, werden aktuell entwickelt.

Ziel der vorliegenden CME-Fortbildung ist es, einen praxisorientierten Überblick über die Vererbung von MF zu geben, über das Krankheitsbild und die Diagnose von MF zu informieren und zugleich gegenwärtige Therapieoptionen aufzuzeigen.

2. EPIDEMIOLOGIE

MF ist eine von ca. 60 genetisch bedingten lysosomalen Speichererkrankungen. Auch wenn es sich bei MF um eine seltene Erkrankung handelt, scheint die immer wieder zitierte Häufigkeit mit einer Prävalenz von 1:40.000 bis 117.000 zu gering geschätzt zu sein [zur Übersicht siehe

Desnick et al. 2001, Meikle et al. 1999]. So legen Neugeborenen-Screenings nahe, dass MF wesentlich häufiger (z. B. in Oberitalien 1:3.100) vorkommt als zuvor angenommen [zur Übersicht siehe Marsden und Levy 2010, Spada et al. 2006].

3. GENETIK

Das *GLA*-Gen liegt auf dem langen Arm des X-Chromosoms. Dementsprechend wird MF nach den Regeln des X-chromosomal (in der früheren Literatur häufig als geschlechtsgebundenen) Erbganges vererbt. Das X-Chromosom ist eines der beiden Geschlechtschromosomen. Frauen haben zwei X-Chromosomen, während Männer ein X-Chromosom sowie ein Y-Chromosom als Geschlechtschromosomen aufweisen. Somit gibt eine Überträgerin für MF mit 50%iger Wahrscheinlichkeit das X-Chromosom mit dem mutierten *GLA*-Gen und mit der gleichen Wahrscheinlichkeit das X-Chromosom mit dem unveränderten *GLA*-Gen an ihre Kinder weiter. Das heißt, dass statistisch gesehen die Hälfte der Söhne von Überträgerinnen die Genveränderung erben und im Laufe des Lebens entsprechende Symptome entwickeln werden. Die Hälfte der Töchter von Überträgerinnen werden Trägerinnen des mutierten *GLA*-Gens (Abbildung 1). Formalgenetisch unterscheiden wir Überträgerin und obligate Überträgerin. Im

ersteren Fall wurde mittels genetischer Testung gezeigt, dass die Frau heterozygot für die betreffende X-chromosomale Sequenzvariante ist. Demgegenüber bezeichnet man die Person als obligate Überträgerin, wenn bereits aufgrund formalgenetischer Analyse des Familienstammbaumes davon ausgegangen werden kann, dass sie heterozygot für die X-chromosomale Sequenzvariante sein muss.

Männliche MF-Patienten vererben ihr X-Chromosom/das defekte *GLA*-Gen an alle ihre Töchter, können aber das defekte Gen nicht an ihre Söhne weitergeben, da Männer immer das Y-Chromosom als Geschlechtschromosom an ihre Söhne weitervererben. Zusammenfassend lauten die zwei o. g. Regeln der X-chromosomalen Vererbung: (i) Alle Töchter eines erkrankten Mannes sind ‚obligate‘ Überträgerinnen; (ii) eine X-chromosomal erbliche Erkrankung kann nicht vom Vater auf den Sohn übertragen werden (Abbildung 1).

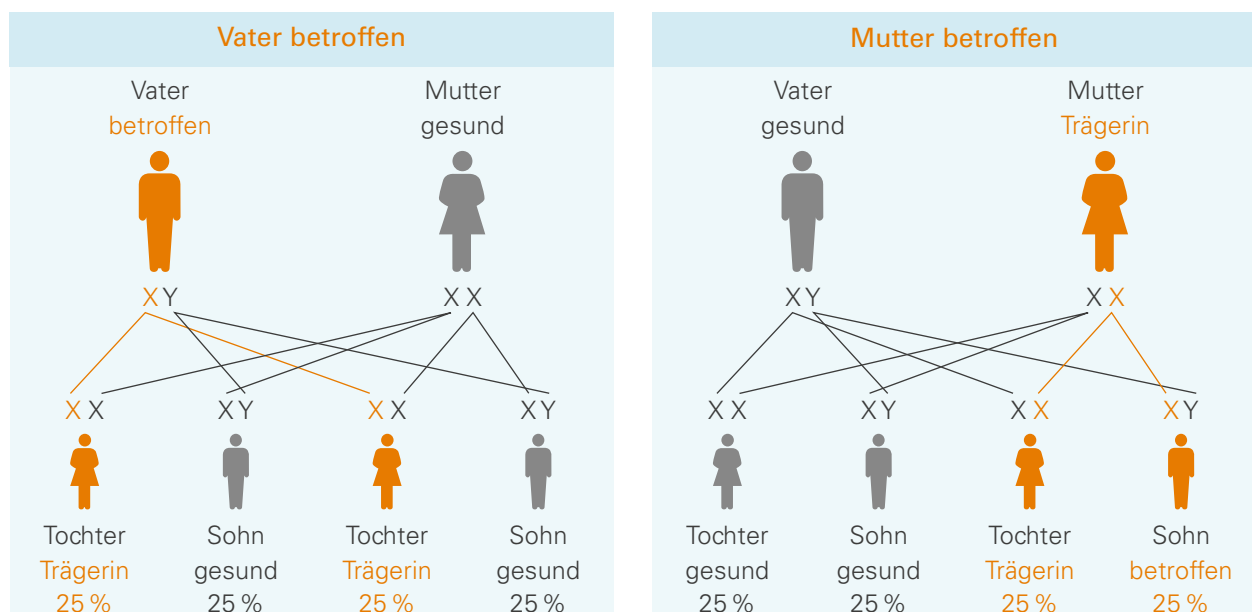


Abbildung 1: X-chromosomaler Erbgang. © Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Früher wurde angenommen, dass Überträgerinnen selbst keine klinischen Merkmale ausprägen. Die medizinische Praxis hat jedoch gezeigt, dass symptomatische Überträgerinnen vielmehr die Regel als die Ausnahme darstellen [Deegan et al. 2006, MacDermot et al. 2001a, Wang et al. 2007, Whybra et al. 2001].

GLA ist ein nicht durch innere oder äußere Einflüsse reguliertes Gen (sog. *Housekeeping-Gen*). Mehr als 600 Sequenzveränderungen wurden im *GLA*-Gen beschrieben [zur Übersicht siehe Gal 2010]. Bei der Mehrzahl dieser Mutationen handelt es sich um Basenaustausche (Punktmutationen) in der kodierenden Region des Gens, die zu einer Störung der funktionell wichtigen korrekten Proteinfaltung führen oder eine grobe Veränderung der Proteinstruktur verursachen [zur Übersicht siehe Garman 2007]. Dabei lassen sich die verschiedenen *GLA*-Mutationen anhand ihrer pathogenetischen Bedeutung in fünf Kategorien einteilen – (i) höchstwahrscheinlich krankheitsverursachende Mutationen, (ii) möglicherweise krankheitsverursachende Mutationen, (iii) genetische Varianten unklarer Bedeutung (GVUS; *Genetic Variants of Unknown Significance*), (iv) möglicherweise nicht krankheitsverursachende Mutationen und (v) höchstwahrscheinlich nicht krankheitsverursachende Mutationen [zur Übersicht siehe Gal 2010, Richards et al. 2015]. Die phänotypische Heterogenität des MF ist z. T. auf die unterschiedlichen Auswirkungen der einzelnen Genvariante auf die Funktion der α -Gal-A zurückzuführen. Weder der Genotyp noch eine veränderte α -Gal-A-Aktivität sind allerdings zuverlässige Marker für die Vorhersage des klinischen Phänotyps [zur Übersicht siehe Gal 2010].

Während der weiblichen Embryogenese (Blastozysten-Stadium, Tag 12 – 16 nach der Befruch-

tung) wird eines der beiden X-Chromosome in allen Zellen inaktiviert, um die Gendosis zu kontrollieren. Dabei erfolgt die Inaktivierung entweder des mütterlichen oder des väterlichen X-Chromosoms in jeder einzelnen Zelle unabhängig voneinander (Lyon-Hypothese). Man könnte auch sagen, dass heterozygote Frauen aus einem „Mosaik“ aus Zellen bestehen, die entweder eine aktive oder eine funktionsuntüchtige α -Gal-A exprimieren. Die X-Inaktivierung ist in der Regel zufallsmäßig (*random*, jeweils 50 % Wahrscheinlichkeit), sie kann aber auch verschoben (*skewed* oder *non-random*) sein. Eine verschobene X-Inaktivierung von z. B. 90 % zu 10 % bedeutet, dass in 90 % der Zellen der untersuchten Überträgerin – aus welchen Gründen auch immer – dasjenige X-Chromosom aktiv ist, welches das mutierte *GLA*-Gen trägt und das defekte Protein exprimiert bzw. nur in 10 % der Zellen das X-Chromosom aktiv ist, welches das normale *GLA*-Gen trägt oder umgekehrt. Eine verschobene X-Inaktivierung kann u. a. ein Grund sein, warum das klinische Bild bei Frauen manchmal stärker/schwächer ausgeprägt ist als erwartet [Echevarria et al. 2016, Maier et al. 2006]. Ein eineiiges weibliches Zwillingsspaar wurde beobachtet, das einen diskordanten Phänotyp zeigte. Während sich beim asymptomatischen Zwilling eine durchgehende präferenzielle Inaktivierung des X-Chromosoms mit dem mutierten *GLA*-Genabschnitt feststellen ließ, wies der symptomatische Zwilling ein umgekehrtes Muster der X-Inaktivierung auf [A. Gal, unveröffentlichte Beobachtung].

In seltenen Fällen (weniger als 10 % der Familien) tritt MF aufgrund von *De-novo*-Mutationen auf [zur Übersicht siehe Gal 2010, Iemolo et al. 2014, Madsen et al. 1995, Pisani et al. 2015]. Die Familienanamnese ist dann hinsichtlich MF unauffällig.

4. KLINISCHES BILD

Man unterscheidet klassische und atypische, z. B. *Late-Onset*-MF-Phänotypen. Während beim klassischen MF-Phänotyp hemizygoter Männer die *GLA*-Mutationen zu einem mehr oder weniger vollständigen Verlust der Funktion der α -Gal-A führen, gehen andere *GLA*-Mutationen mit einem milden Phänotyp und einer residualen α -Gal-A-Aktivität einher. Diese nicht-klassischen

Varianten bedingen eine geringere Progredienz der Erkrankung (*Late-Onset*-Varianten). Heterozygote Frauen weisen ein sehr variables Krankheitsbild auf, wobei die klinische Manifestation in der Regel schwächer ausgeprägt ist als bei hemizygoten Männern des gleichen Genotyps [zur Übersicht siehe Germain 2010, Mehta et al. 2010].

Beim klassischen MF-Phänotyp manifestieren sich die ersten Anzeichen und Symptome in der Regel im Kindes- oder Jugendalter. Im frühen Stadium stehen neurologische Symptome im Vordergrund und sind Ausdruck einer Erkrankungsprogression im autonomen und somatosensorischen Nervensystem. Neben neuropathischen Schmerzen, oft als brennende Missempfindungen in Händen und Füßen empfunden, sind eine pathologisch veränderte Schweißsekretion (meist Anhidrose/Hypohidrose, seltener Hyperhidrose) und Hitzeintoleranz mögliche Symptome [Lidove et al. 2006]. Episodische Schmerzkrisen sind nicht selten von Fieber begleitet und können bis zu einigen Tagen andauern [zur Übersicht siehe MacDermot, MacDermot 2001]. Diese sogenannten Fabry-Krisen werden durch verschiedene Faktoren wie psychische Belastung, erhöhte körperliche Aktivität und Schwankungen der Umgebungstemperatur begünstigt. Daneben treten bei Patienten mit MF häufig gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Bauchschmerzen und Diarrhö auf. Charakteristische ophthalmo-

logische Merkmale von MF sind radspeichenartige Hornhauttrübungen (Vortexkeratopathie oder *Cornea verticillata*), die das Sehvermögen nur selten beeinträchtigen und außer bei MF nur bei langfristiger Einnahme einiger Medikamente (z. B. Amiodaron und Chloroquin) beschrieben wurden [Pitz et al. 2015]. Zudem wurde über Tinnitus und Hörverlust berichtet [Keilmann et al. 2009]. Etwa 70 % der Patienten weisen viele stecknadelkopfgroße, hyperkeratotische, bläuliche Gefäßveränderungen an Haut und Schleimhäuten (Angiokeratome) in bestimmten Regionen wie z. B. Mund, Nabel, Gesäß, Leiste und Oberschenkel auf, denen Schädigungen der vaskulären Endothelzellen zugrunde liegen [Orteu et al. 2007]. Obgleich die frühen Symptome kein Merkmal für lebensbedrohliche Funktionseinschränkungen darstellen, können sie allein oder in Kombination einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Mögliche klinische Manifestationen bei MF sowie betroffene Organe und Organsysteme sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Klinische Manifestationen bei MF; modifiziert nach [Germain 2010].

Organ/Organsystem	Symptome
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> • Akroparästhesien • Hitzeintoleranz • Hörverlust/Tinnitus • Neuropathischer Schmerz • Sensorineuraler Hörverlust • Schwindel • Zerebrovaskuläre Symptome: Transiente ischämische Attacke (TIA), Schlaganfall • Neuropsychologische Störungen: Depression, Angst, Panikattacken, Störungen des Sozialverhaltens
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Verstopfungen • Postprandiale Blähungen und Schmerzen, frühes Sättigungsgefühl
Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Angiokeratome • Meist Anhidrose/Hypohidrose, seltener Hyperhidrose
Augen	<ul style="list-style-type: none"> • Radspeichenartige Hornhauttrübungen (Vortexkeratopathie oder <i>Cornea verticillata</i>), Linsentrübungen • Vaskulopathie (Netzhaut, Bindehaut)
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> • Husten, Dyspnoe, Keuchen
Muskelskelettsystem	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen in Gelenken und Knochen, Osteoporose, Wachstumsverzögerung, charakteristische Veränderung der Gesichtszüge
Nieren	<ul style="list-style-type: none"> • Mikroalbuminurie, Proteinurie • Hyperfiltration • Erhöhte Gb-3-Ausscheidung im Urin • Verminderte glomeruläre Filtrationsrate bis hin zu Nierenversagen
Herz	<ul style="list-style-type: none"> • Beeinträchtigte Herzfrequenzvariabilität • Arrhythmien • EKG-Anomalien (verkürztes PR-Intervall*) • Milde Herzklappeninsuffizienz • Linksventrikuläre Hypertrophie

*Abstand vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn des positiven Ausschlags [R] während einer EKG-Messung.

Die progrediente Ablagerung von Gb-3 (auch GL-3 genannt) geht mit einer Beeinträchtigung grundlegender Stoffwechselprozesse in den Zellen einher. Mit zunehmendem Alter der Patienten werden zusätzlich sekundäre (entzündliche) Prozesse angefangen, die allmählich zu irreversiblen Endorganschädigungen führen (Abbildung 2). Nierenversagen, Herzerkrankungen oder Schlaganfälle sind die häufige Folge (Tabelle 1). Auch wenn sich zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen meist erst später als bei Männern manifestieren, ist grundsätzlich die Lebenserwartung bei beiden Geschlechtern

(Männer: 20 Jahre, Frauen: 15 Jahre) herabgesetzt [MacDermot et al. 2001a, MacDermot et al. 2001b]. Heterozygote Frauen können oligosymptomatisch bleiben, sie können aber auch einen vergleichbaren Erkrankungsverlauf wie hemizygoten Männer mit klassischem Phänotyp aufweisen [MacDermot et al. 2001a, Whybra et al. 2001]. Erstgradige weibliche Verwandte eines betroffenen Mannes sollten über die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Überträgerinnen-Eigenschaft für MF bzw. einer manifesten Erkrankung aufgeklärt und humangenetisch beraten werden (siehe Kapitel 5.4).

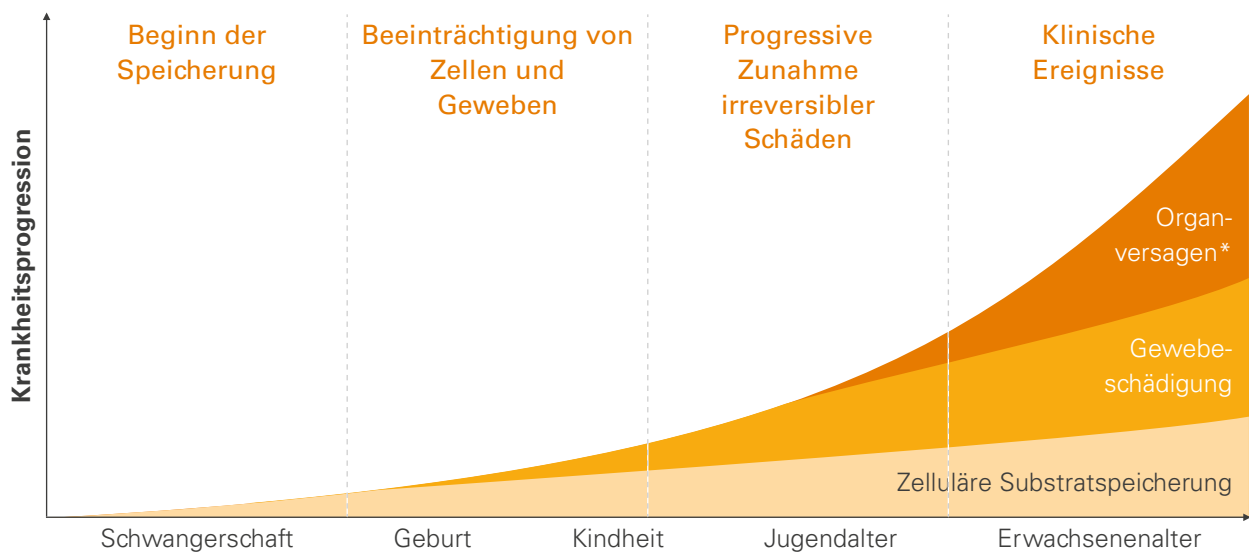


Abbildung 2: Schematisches Modell zur Krankheitsprogression im Leben eines MF-Patienten; modifiziert nach [Eng et al. 2007]. *Nicht bei allen Patienten ist ein Organversagen die Folge.

5. DIAGNOSE

Obwohl Patienten mit MF unter einer hohen Krankheitslast leiden, wird die richtige Diagnose oftmals erst im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung gestellt. Gründe dafür sind vor allem die unspezifische Natur der Symptome sowie der geringe Bekanntheitsgrad des Krankheitsbildes. Besteht der Verdacht auf einen MF, erfolgt die Diagnosestellung mittels biochemischer und/oder molekulargenetischer Untersuchungen [AWMF 2013]. Zur sicheren Diagnosestellung sollte bei Frauen stets eine molekulargenetische Analyse durchgeführt werden [zur Übersicht siehe Gal et al. 2011], ergänzt mit einer Bestimmung von Lyso-Gb3 (auch Lyso-GL3 genannt). Die Bestätigung der Verdachtsdiagnose sowie die Therapie von MF-Patienten sollte in einem interdisziplinären Fabry-Zentrum durchgeführt werden.

5.1 Labordiagnostik

5.1.1 Biochemischer Nachweis der α -Gal-A-Aktivität

Die Bestimmung der α -Gal-A-Aktivität sollte bei Männern, wenn möglich, in Leukozyten vorgenommen werden [AWMF 2013, zur Übersicht siehe Gal et al. 2011]. Zudem kann eine schnelle und kostengünstige Bestimmung der Enzymaktivität auch im Trockenbluttest (getrockneter Blutropfen auf Spezialfilterpapier; sog. DBS-Test, *Dried Blood Spot*) erfolgen [Dajnoki et al. 2010]. Bei Männern mit klassischem Phänotyp stellt die Bestimmung der Enzymaktivität das Diagnoseverfahren der Wahl dar. Diese Patienten weisen einen vollständigen Funktionsverlust des Enzyms oder nur eine vernachlässigbare α -Gal-A-Restaktivität von unter 5% auf. Bei Frauen schließt eine normale Enzymaktivität das Vorliegen eines MF nicht aus.

5.1.2 Nachweis von Gb-3 und Lyso-Gb-3

Für diagnostische Zwecke kann Gb-3 im Plasma und in peripheren mononukleären Zellen des Blutes (PBMC, *Peripheral Blood Mononuclear Cells*) sowie im Urin von MF-Patienten gemessen werden. Die Bestimmung von angereichertem Gb-3 kann einen Hinweis auf das Vorliegen von MF liefern sowie bei der Bewertung der Krankheitslast nützlich sein [zur Übersicht siehe Gal et al. 2011, Üçeyler et al. 2018]. Erhöhte Gb-3-Spiegel lassen sich mittels eines Trockenbluttests erfassen und können in Form von Gb-3-Einschlüssen in Gewebebiopsien der Bindehaut, der Haut, der

Nieren oder des Herzens mittels Elektronenmikroskopie und Histochemie semiquantitativ beurteilt werden. MF-Patienten mit bestimmten *GLA*-Mutationen wie auch heterozygote Trägerinnen weisen häufig keine erhöhten Plasma- bzw. Urinspiegel des Glykosphingolipids auf [Young et al. 2005]. So wird aufgrund der nur unzureichenden Evidenz die Bestimmung von Gb-3 als alleinige Diagnostikmethode nicht empfohlen [AWMF 2013].

Im Gegensatz zu Gb-3 stellt sein deacylierter Metabolit, Lyso-Gb-3 (auch Lyso-GL3 genannt), einen aussagekräftigen Krankheitsmarker für eine bessere Diagnosestellung und Therapiekontrolle von MF dar [Aerts et al. 2008, AWMF 2013]. Bereits in den ersten Lebensmonaten kommt es bei MF-Patienten zu einem deutlichen Anstieg von Lyso-Gb-3. Die systemische Anreicherung von Glykosphingolipiden geht der Entwicklung einer klinischen Symptomatik und Organschädigung voraus [Spada et al. 2017]. Im Vergleich zu Gb-3 sind die Lyso-Gb-3-Plasmaspiegel bei allen Patienten mit klassischem MF-Phänotyp erhöht und korrelieren meist mit dem Schweregrad der Erkrankung [Nowak et al. 2018]. Niedrige Lyso-Gb-3-Plasmaspiegel könnten daher als Parameter zum Ausschluss des klassischen MF-Phänotyps in der Diagnostik herangezogen werden [Smid et al. 2015].

Zusätzlich scheint Lyso-Gb-3 bei weiblichen MF-Patienten sowie bei vielen männlichen Betroffenen mit *Late-Onset*-Formen erhöht zu sein – während sich die Gb-3-Plasmaspiegel z. B. bei weiblichen MF-Patienten oftmals im Normalbereich befinden – und könnte damit auch hier ein zuverlässigerer Krankheitsmarker für die Diagnose und Therapiekontrolle darstellen. Umgekehrt kann jedoch aufgrund eines normalen Lyso-Gb-3-Plasmaspiegels eine MF-Erkrankung nicht zwingend ausgeschlossen werden, da weibliche MF-Patienten vereinzelt keine auffälligen Lyso-Gb-3-Plasmaspiegel aufweisen [Smid et al. 2015].

5.1.3 Gendiagnostik

Während bei Frauen die molekulargenetische Analyse für die Diagnosestellung obligat ist, wird sie bei Männern mit positivem Enzymbefund zur Bestätigung der klinischen Diagnose zusätzlich empfohlen [AWMF 2013, zur Übersicht siehe

Gal et al. 2011]. Dazu wird das gesamte *GLA*-Gen analysiert, sobald eine pathologisch erniedrigte α -Gal-A-Aktivität vorliegt und die krankheitsverursachende Mutation nicht bekannt ist. Beim Vorliegen einer bekannten familiären *GLA*-Mutation kann durch eine gezielte Mutationsanalyse des *GLA*-Gens der individuelle Genotyp von Familienangehörigen direkt bestimmt werden. Obwohl *Late-Onset*-Phänotypen gelegentlich anhand spezifischer Genotypen kategorisiert werden, sollte jeder MF-Patient individuell beurteilt werden. So wird beispielsweise die *GLA*-Mutation p.Asn215Ser (Austausch einer Aminosäure an Position 215 des Enzymproteins) mit einem regelhaften Auftreten von Kardiomyopathien assoziiert und als „kardiale Variante“ bezeichnet, obgleich bei einigen p.215Ser-positiven männlichen Patienten durchaus renale Symptome beschrieben wurden [Germain et al. 2018].

5.2 Klinische Untersuchung nach Bestätigung der Diagnose

Sobald die Diagnose MF biochemisch und/oder molekulargenetisch gestellt wurde, sollte die weiterführende Diagnostik im Rahmen einer eng koordinierten Zusammenarbeit verschie-

dener Fachdisziplinen erfolgen. Zunächst sollte eine Eingangsuntersuchung von verschiedenen Organen und Organsystemen vorgenommen werden, die typischerweise bei MF-Patienten betroffen sind [AWMF 2013]. Diese schließt die Haut, den Gastrointestinaltrakt, die Augen, die Ohren, das Gehirn, das Nervensystem, das Herz und die Nieren ein (Tabelle 2). Kardiale Komplikationen zählen zu den Haupttodesursachen bei MF-Patienten [Patel et al. 2011]. Daher sollten vor allem jüngere Patienten mit unklaren kardialen und/oder neurologischen Symptomen sowie Mikroalbuminurie/Proteinurie oder Niereninsuffizienz unklarer Ursache stets auf das Vorliegen eines MF untersucht werden [AWMF 2013]. Bei einem positiven MF-Befund sollten Patienten mit kardialen, renalen und/oder neurologischen Manifestationen alle zwölf Monate kontrolliert werden [AWMF 2013]. Bei fehlenden neurologischen oder kardialen Symptomen sind Kontrollen dieser Organsysteme alle 24 Monate ausreichend [AWMF 2013].

Tabelle 2: Diagnostik von MF; modifiziert nach [Grau et al. 2003].

Diagnostik	
Labordiagnostik	Bestimmung der α -Gal-A-Aktivität in Trockenblut (DBS), in Vollblut oder in Leukozyten; ggf. Nachweis einer Gb-3-, besser Lyso-Gb-3-Erhöhung im Plasma, im Urin und in mononukleären Zellen des Blutes (PBMC) sowie mittels DBS und Gewebebiopsien
Gendiagnostik	Molekulargenetische Analyse von <i>GLA</i> -Mutationen, insbesondere zur Diagnostik bei heterozygoten Frauen
Untersuchungen der Organe nach MF-Bestätigung	
Nervensystem	Quantitative Sensorische Testung (QST) zur Messung von Temperatur-, Berührungsz- und Vibrationsempfinden, sympathische Hautreaktion, kraniales MRT, Dopplersonografie, Schmerzempfindung (Visuelle Analog-Skala), ggf. Hautbiopsie
Nieren	Nachweis von Proteinurie, Kreatinin-Clearance, ggf. Nierenbiopsie
Herz/Kreislauf	(Langzeit-)Echokardiogramm (EKG), Echokardiografie, kardiale Magnetresonanztomografie (MRT)
Haut	Untersuchung auf Angiokeratome
Augen	Spaltlampenuntersuchung
Familienstammbaumanalyse	Beratung von gefährdeten präsymptomatischen Familienangehörigen

5.3 Erfassung und Analyse des Familienstammbaums

Je früher die Diagnose MF gestellt wird, desto schneller kann eine Therapie eingeleitet und mögliche Folgeschäden vermieden werden. Da MF monogen vererbt wird und die *GLA*-Mutationen sehr hohe Penetranz zeigen, kann das Erstellen eines Familienstammbaums zur Identifizierung von (noch) symptomfreien oder noch nicht identifizierten symptomatischen Genträgern in der Familie hilfreich sein. Aus praktischen Gründen sollte bei betroffenen Männern zunächst der mütterliche Stammbaum analysiert werden. Es gilt zu beachten, dass Söhne eines MF-Patienten die *GLA*-Mutation ihres Vaters nicht erben können. Ausgehend von betroffenen Frauen sollte man sowohl den väterlichen als auch den mütterlichen Stammbaum analysieren. Die Vererbung an die eigenen Kinder ist für beide Geschlechter möglich. Abbildung 4 zeigt einen Beispielstammbaum und soll den Lesern ermöglichen, die Bestimmung individueller Erkrankungsrisiken verschiedener Familienmitglieder zu üben.

5.4 Genetische Beratung

Vor jeder genetischen Untersuchung im Anwendungsbereich des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) ist eine Aufklärung der Ratsuchenden durch die verantwortliche ärztliche Person (= veranlassender Arzt) verpflichtend. Zudem ist eine schriftliche Einwilligung des Patienten für die Analyse Voraussetzung. Schriftliche Einwilligungen können jederzeit widerrufen werden. Die DNA-/Blutprobe muss nach Abschluss der Untersuchung vernichtet werden, wenn keine anderweitige schriftliche Vereinbarung mit den Ratsuchenden getroffen wurde.

Wenn bei einem Mann ein MF-typisches klinisches Bild vorliegt und die Enzymwerte pathologisch erniedrigt sind, kann der verantwortliche Arzt eine genetische Untersuchung veranlassen. Eine solche **diagnostische genetische Untersuchung** (Untersuchung einer erkrankten Person mit klinischer Symptomatik auf eine erbliche genetische Eigenschaft) darf durch jeden approbierten Arzt veranlasst werden.

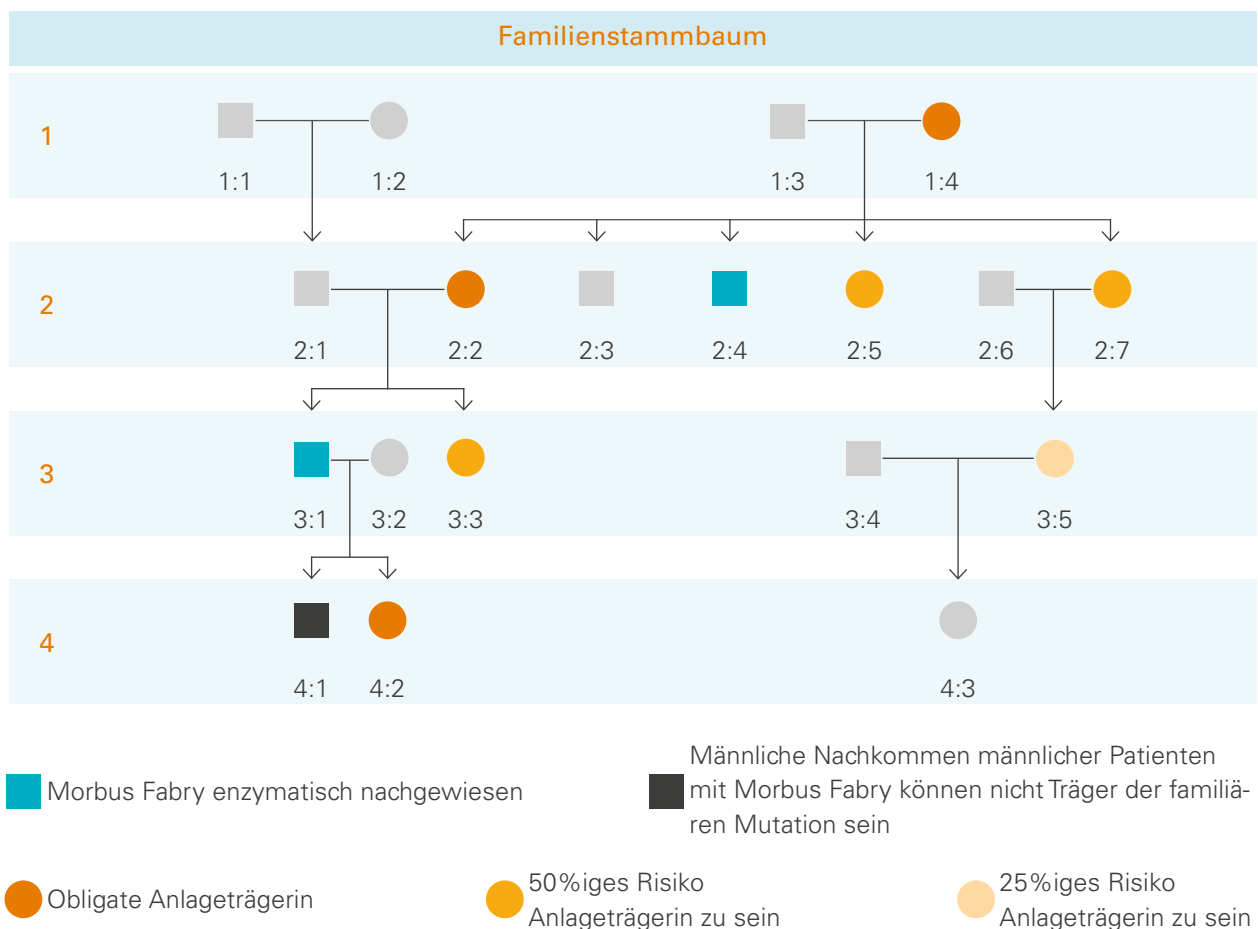


Abbildung 4: Erstellung eines Familienstammbaums zur Ermittlung der Wahrscheinlichkeit, Träger einer *GLA*-Mutation zu sein. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Gal.

Die Veranlassung **prädiktiver genetischer Untersuchungen** bei symptomfreien Personen auf eine bei der Person oder deren Nachkommen in der Zukunft möglicherweise auftretende Erkrankung ist Ärzten vorbehalten, die sich qualifiziert haben (GenDG § 7 Abs. 1 und 3). Vor einer prädiktiven genetischen Analyse und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses ist eine genetische Beratung durchzuführen. Auch diese Beratung ist Ärzten vorbehalten, die sich hierfür qualifiziert haben (GenDG § 7 Abs. 1 und 3). Ein Beratungsverzicht seitens der Patienten ist nur schriftlich

und nach Erhalt schriftlicher Beratungsinhalte möglich und ist zu dokumentieren.

Die genetische Beratung muss ergebnisoffen und in verständlicher Form erfolgen. Im Beratungsgespräch kann auch Verwandten des Ratsuchenden eine genetische Beratung empfohlen werden. Diese Empfehlung kann nur der Patient/Ratsuchende an seine Angehörigen weitergeben, da eine aktive Kontaktaufnahme durch den Arzt zwecks genetischer Beratung in Deutschland nicht erlaubt ist.

6. THERAPIE

Die Betreuung von Patienten mit MF erfordert die enge Zusammenarbeit von MF-spezialisierten Ärzten, Kinderärzten, Augenärzten, Nephrologen, Kardiologen und Neurologen. Um eine optimale Versorgung dieser komplexen Erkrankung gewährleisten zu können, sollten MF-Patienten daher im interdisziplinären Umfeld eines Fabry-Zentrums betreut werden. Bis vor einigen Jahren beschränkten sich die Therapiemöglichkeiten bei MF ausschließlich auf die symptomatisch ausgerichtete Behandlung der betroffenen Organe. Neue Perspektiven ergaben sich hierzulande 2001 mit der Zulassung der Enzymersatztherapie (ERT, *Enzyme Replacement Therapy*) für MF in der Europäischen Union. Daher umfassen die heutigen Ziele einer Therapie neben der Symptomlinderung auch die Verhinderung der Progression von Organschädigungen, die Verlängerung der Lebenserwartung sowie die Verbesserung der Lebensqualität [AWMF 2013]. Inzwischen ist die ERT als therapeutischer Standard etabliert.

6.1 Enzymersatztherapie

Die ERT ist ein kausaler Therapieansatz, der die Folgen des α -Gal-A-Aktivitätsverlustes kompensieren soll. Zwei Enzym-Präparate – Agalsidase alfa und Agalsidase beta – stehen auf dem europäischen Markt zur Verfügung. In beiden Fällen handelt es sich um rekombinante Enzyme, die intravenös verabreicht werden. Die Aminosäuresequenzen der beiden rekombinanten Enzyme sind jeweils identisch mit der natürlichen Form.

Allgemein konnte gezeigt werden, dass die ERT Gb-3-Ablagerungen in der Niere und im Herzen reduziert, während Effekte auf das Nervensys-

tem weniger gut dokumentiert sind. Die ERT sollte daher bei Patienten mit klassischem MF gestartet werden, sobald Anzeichen einer Organbeteiligung vorliegen (Klasse-I-Empfehlung). Bei männlichen Patienten ohne Symptome oder Anzeichen einer Organbeteiligung kann ab einem Alter von 16 Jahren eine Therapie in Betracht gezogen werden, wenn diese MF-Patienten eine krankheitsursächliche *GLA*-Mutation oder eine fehlende α -Gal-A-Aktivität aufweisen (Klasse-IIB-Empfehlung) [Biegstraaten et al. 2015]. Bei weiblichen Patienten mit klassischem MF und männlichen Patienten mit nicht-klassischer Variante sollte die Therapie gestartet werden, sobald Anzeichen einer Organbeteiligung vorliegen (Klasse-I-Empfehlung) [Biegstraaten et al. 2015]. Bei weiblichen Patienten mit einer nicht-klassischen Variante sollte die Therapie erwogen werden, sobald frühe klinische Zeichen einer Fabry-Erkrankung vorliegen (Klasse-IIB-Empfehlung) [Biegstraaten et al. 2015].

6.1.1 Agalsidase alfa

Agalsidase alfa wird gentechnisch aus der menschlichen Fibrosarkomzelllinie HT-1080 gewonnen und in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht (KG) alle zwei Wochen (EOW) über einen Zeitraum von 40 Minuten intravenös verabreicht. Die doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte Zulassungsstudie wies die Wirksamkeit und Sicherheit dieser ERT in Bezug auf neuropathische Schmerzen sowie Nieren- und Herzfunktion im Vergleich zum Placebo nach [Schiffmann et al. 2001]. Eine Verbesserung der Nieren- und Herzfunktion konnte unter Agalsidase-alfa-Therapie auch in anderen Wirksamkeits- und Sicherheitsstudien belegt werden [Hughes et al. 2008,

Mehta et al. 2009, Schiffmann et al. 2006]. So war der myokardiale Gb-3-Gehalt des Herzens nach sechsmonatiger Behandlung mit Agalsidase alfa in der Verum-Gruppe im Mittel um 20 % reduziert, während er in der Placebo-Gruppe um 10 % zugenommen hatte [Hughes et al. 2008]. Ebenso hatte die linksventrikuläre Masse des Herzens nach MRT-Bestimmung im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant abgenommen.

6.1.2 Agalsidase beta

Agalsidase beta wird gentechnisch aus CHO(*Chinese Hamster Ovary*)-Zellen gewonnen, die empfohlene Dosierung beträgt 1,0 mg/kg KG EOW. Die Dosisfindungsstudie prüfte Dosierungen von 0,3–1,0 und 3,0 mg/kg KG EOW. Die Infusionsdauer von initial ca. vier Stunden kann bei guter Verträglichkeit auf ca. 90 Minuten reduziert werden. In einer Phase-III-Studie mit 58 Patienten konnte nach einer sechsmonatigen Therapie mit Agalsidase beta eine Gb-3-Clearance aus kapillarem Endothel der Nieren bei 98 %, des Herzens bei 96 % und der Haut bei 75 % der Untersuchten belegt werden [Eng et al. 2001]. Insbesondere Patienten mit einer geringen Proteinurie (≤ 1 g/24 Stunden) zu Therapiebeginn zeigten eine stabile Nierenfunktion über viereinhalb Jahre [Germain et al. 2007]. Im Unterschied zu ERT-naïven Patienten traten bei 81 % aller Patienten (N = 52) in einer Zehn-Jahres-Studie mit Agalsidase beta keinerlei schwerwiegende klinische Ereignisse auf [Germain et al. 2015].

6.2 Weitere Therapiemöglichkeiten

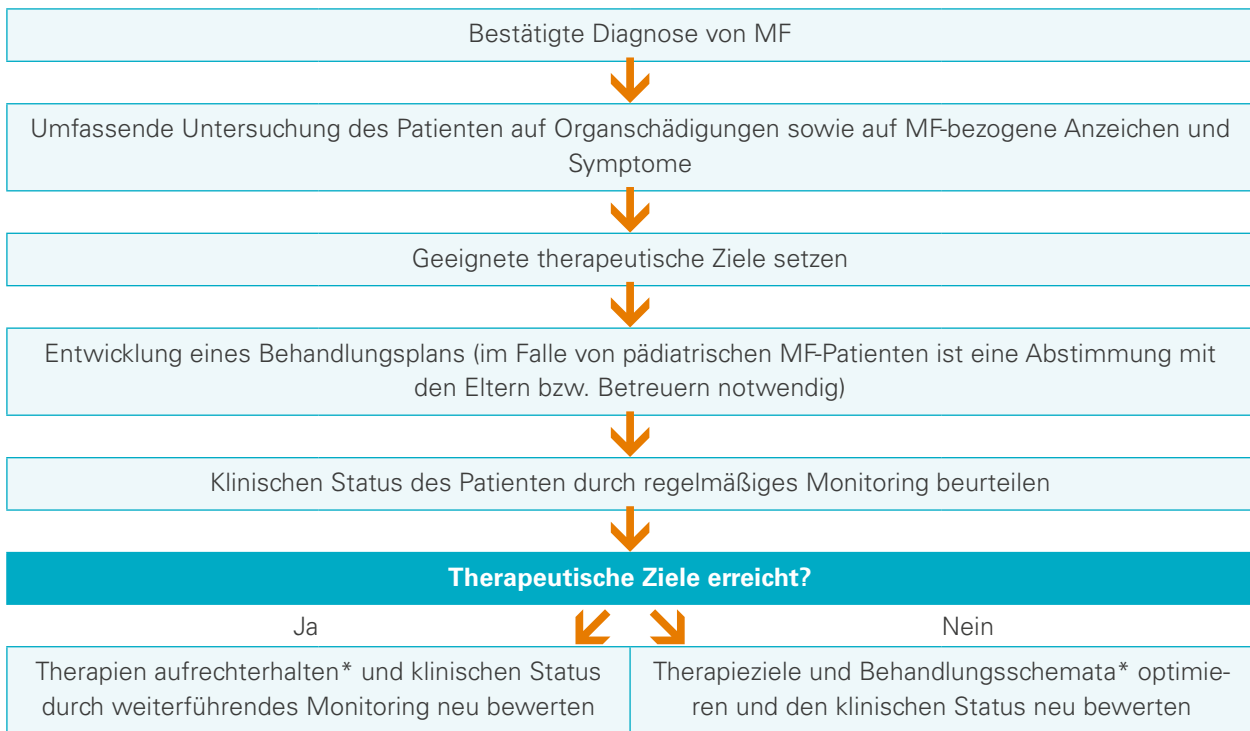
Bei den pharmakologischen Chaperonen handelt es sich um kleine Moleküle, mit deren Hilfe die mutationsbedingte Fehlfaltung des Enzymproteins korrigiert werden kann. Der stabilisierte Chaperon/ α -Gal-A-Variant-Komplex wird in das Lysosom transferiert, wo das Chaperon durch das natürliche Substrat (Gb-3) ersetzt wird. Migalastat ist seit 2016 zur Langzeitbehandlung von MF-Patienten im Alter von über 16 Jahren zugelassen, sofern sie eine spezifische, auf die Behandlung ansprechende *GLA*-Mutation aufweisen und eine ausreichende Restfunktion der Niere ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) haben. Etwa ein Drittel der *GLA*-Mutationen wurde als Migalastat-ansprechend eingestuft. Patienten mit diesen Mutationen zeigten unter Migalastat-Therapie eine Abnahme von Plasma-Gb-3 [Benjamin et al. 2017]. In mehreren Studien wurde eine signifikante Abnahme der linksventrikulären

Masse sowie ein signifikanter Rückgang der Gb-3- und Lyso-Gb-3 im Plasma und in verschiedenen Nierenzellen beobachtet [Germain et al. 2016, Hughes et al. 2017]. Die Anwendung des Chaperons wird in Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen. Aufgrund der fehlenden Langzeiterfahrungen sollten Verlaufskontrollen in verkürzten Intervallen (alle sechs Monate) erfolgen. Klinische Studien zur Substratreduktion sowie gentherapeutische Ansätze befinden sich in Vorbereitung.

6.3 Therapieziele und -monitoring

Die Effektivität einer MF-Therapie wird von verschiedenen patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren sowie dem Behandlungsregime bestimmt. Zur Verbesserung und Individualisierung des MF-Managements wurden evidenzbasierte Behandlungsziele entwickelt, die sich an der Erkrankungslast, der Krankengeschichte, dem Therapieansprechen sowie der Therapieverträglichkeit orientieren [Wanner et al. 2018]. Das vorrangige Ziel einer MF-Therapie ist es, die Progression der Erkrankung aufzuhalten bzw. zu verzögern, um somit die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, die erkrankungsassoziierte Morbidität zu reduzieren sowie die Lebenserwartung der Patienten zu verlängern. Zurzeit stellt die ERT die tragende Therapie Säule zur Behandlung des MF dar. Seit Kurzem ist die Chaperontherapie für Patienten mit einer zugänglichen Mutation auf dem Markt. Ein frühzeitiger Therapiebeginn kann den Behandlungserfolg verbessern.

Da bei MF eine Vielzahl von Organen betroffen ist, sollten Patienten idealerweise multidisziplinär behandelt und ein medizinischer Versorgungsplan entwickelt werden, der die individuellen Bedürfnisse der Patienten berücksichtigt. Das Verständnis über die pathologischen Zusammenhänge von MF und entsprechende Behandlungsmöglichkeiten entwickeln sich stetig weiter. Daher sind die kontinuierliche Optimierung und Neubewertung der therapeutischen Ziele für das erfolgreiche Management von Patienten mit MF erforderlich [Wanner et al. 2018] (Abbildung 5). Die Optimierung des Patientenmanagements sollte auch nichtspezifische Begleittherapien einbeziehen.



*Erkrankungsspezifische Therapien oder Begleittherapien.

Abbildung 5: Algorithmus zum Management von Patienten mit MF; modifiziert nach [Wanner et al. 2018].

In einigen Fällen sprechen MF-Patienten auf eine ERT nur unzureichend an. Gründe hierfür können u. a. die Dosierung, die hemmende Wirkung von IgG-Antikörpern (ADA, *Anti-Drug Antibodies*) gegenüber Agalsidase sowie eine weit fortgeschrittene Erkrankung sein. Angesichts der interindividuellen Unterschiede sollte die

Therapieansprechbarkeit auf eine ERT künftig bei verschiedenen MF-Manifestationen erforscht sowie objektive Maßnahmen zur Beurteilung der Ansprechrate ermittelt werden. Eine Antikörpertitration kann u. a. helfen, das Verhältnis von ADA und infundierter Enzymmenge zu beurteilen [Lenders et al. 2018].

7. FAZIT

MF ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, der eine verminderte Aktivität des lysosomalen Enzyms α -Gal-A zugrunde liegt. Die dadurch bedingte progressive Ablagerung der Glykosphingolipide Gb-3 und Lyso-Gb-3 in den verschiedenen Organen führt längerfristig zu einer ausgeprägten Funktionsbeeinträchtigung und kann letztendlich die Lebenserwartung von Patienten mit MF deutlich verkürzen. Eine frühzeitige Diagnose und Initiierung einer Therapie entscheiden daher maßgeblich über das klinische *Outcome* der Erkrankung. Aufgrund der Vielfältigkeit des klinischen Bildes bei MF, insbesondere bei Überträgerinnen, ist eine individualisierte und multimodale Patientenbetreuung notwendig. Diese richtet sich in erster Linie nach dem Phänotyp und dem Schweregrad der klinischen Symptomatik unter Berücksichtigung des Genotyps, des Geschlechts und der Familienanamnese. Regelmäßige Verlaufsuntersuchungen sollten bei der komplexen Multi-systemerkrankung in spezialisierten Fabry-Zentren durchgeführt werden. Die Bestimmung der α -Gal-A-Aktivität sowie die Mutationsanalyse des *GLA*-Gens bilden die Basisdiagnostik bei Verdacht auf MF. Neben den organspezifischen labordiagnostischen Untersuchungen kommt der quantitativen Bestimmung des Glykosphingolipids Lyso-Gb-3 eine wichtige Rolle als Krankheitsmarker zu, der auch einen Wert bei der Kontrolle des Therapieverlaufs hat. Zur kausalen Therapie stehen mit den zugelassenen gentechnisch hergestellten α -Gal-A-Enzymen (Agalsidase alfa und Agalsidase beta) zwei wirksame und sichere Medikamente für MF-Patienten zur Verfügung, um die progrediente Organschädigung aufzuhalten, die Lebensqualität zu verbessern und eine längere Lebenserwartung zu erzielen. Chaperone haben die Therapiemöglichkeiten erweitert; ihr therapeutischer Stellenwert kann aufgrund fehlender Langzeiterfahrungen bislang jedoch noch nicht abschließend bewertet werden.

Literaturverzeichnis

- Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(8):2812–7
- AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry; AWMF-Leitlinien-Reg.-Nr. 030/134; Entwicklungsstufe: S2k. 2013. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-134l_S2k_Morbus_Fabry_Diagnose_Therapie_2013-abgelaufen.pdf, abgerufen am: 08.08.2018
- Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med* 2017;19(4):430–8
- Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, 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
- Dajnoki A, Fekete G, Keutzer J, et al. Newborn screening for Fabry disease by measuring *GLA* activity using tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2010;411(19-20):1428–31
- Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006;43(4):347–52
- Desnick R, Ioannou Y, Eng C. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Valle D, Beaudet A, Vogelstein B, et al. (Hrsg.), *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, 2001;733–74
- Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016;89(1):44–54
- 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 Inher Metab Dis* 2007;30(2):184–92
- Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345(1):9–16
- Gal A. Molecular genetics of fabry disease and genotype-phenotype correlation. In: Elstein D., Altarescu G., Beck M. (eds) *Fabry Disease*. Springer, Dordrecht 2010
- Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis* 2011;34(2):509–14
- Garman SC. Structure-function relationships in alpha-galactosidase A. *Acta Paediatr* 2007;96(455):6–16
- Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30
- Germain DP, Brand E, Burlina A, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) *GLA* mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med* 2018; 10.1002/mgg3.389

- 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):353–8
- Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016;375(6):545–55
- Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1547–57
- Grau AJ, Schwaninger M, Goebel HH, et al. Fabry's disease: new therapeutic options for this lysosomal storage disorder. *Nervenarzt* 2003;74(6):489–96
- Hughes DA, Elliott PM, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94(2):153–8
- Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet* 2017;54(4):288–96
- Iemolo F, Pizzo F, Albegiani G, et al. De novo mutation in a male patient with Fabry disease: a case report. *BMC Res Notes* 2014;7:11
- Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U, et al. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inher Metab Dis* 2009;32(6):739
- Lenders M, Schmitz B, Brand SM, et al. Characterization of drug-neutralizing antibodies in patients with Fabry disease during infusion. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(6):2289–92 e7
- Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract* 2006;60(9):1053–9
- 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* 2001a;38(11):769–75
- 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* 2001b;38(11):750–60
- MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol* 2001;429(1–3):121–5
- Madsen KM, Hasholt L, Sorensen SA, et al. Two novel mutations (L32P) and (G85N) among five different missense mutations in six Danish families with Fabry's disease. *Hum Mutat* 1995;5(3):277–8
- Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, et al. Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95(451):30–8
- Marsden D, Levy H. Newborn screening of lysosomal storage disorders. *Clin Chem* 2010;56(7):1071–9
- Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009;374(9706):1986–96
- Mehta A, Beck M, Eyskens F, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM* 2010;103(9):641–59
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281(3):249–54
- Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;123(2):148–53
- 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):331–7
- Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(9):1093–9
- Pisani A, Daniele A, Di Domenico C, et al. Late diagnosis of fabry disease caused by a de novo mutation in a patient with end stage renal disease. *BMC Res Notes* 2015;8:711
- Pitz S, Kalkum G, Arash L, et al. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. *PLoS One* 2015;10(3):e0120814
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405–24
- Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, et al. Enzyme replacement therapy in fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2743–9
- Schiffmann R, Ries M, Timmons M, et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):345–54
- Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet* 2015;52(4):262–8
- Spada M, Kasper D, Pagliardini V, et al. Metabolic progression to clinical phenotype in classic Fabry disease. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):1
- 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
- Üçeyler N, Böttger J, Henkel L, et al. Detecton of blood Gb3 deposits as a new tool for diagnosis and therapy monitoring in patients with classic Fabry disease. *J Intern Med* 2018; 10.1111/joim.12801
- Wang RY, Lelis A, Mirocha J, et al. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med* 2007;9(1):34–45
- 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
- Whybra C, Kampmann C, Willers I, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001;24(7):715–24
- Young E, Mills K, Morris P, et al. Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatr Suppl* 2005;94(447):51-4; discussion 37–8

Impressum

Autor:

Dr. med. Sima Canaan-Kühl
Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Andreas Gal
Facharzt für Humangenetik,
Labor Dr. Heidrich & Kollegen MVZ GmbH Hamburg

Redaktion:

Dr. Martina Reitz
KW MEDIPOINT, Bonn

Layout:

Stefanie Jungbluth
KW MEDIPOINT, Bonn

Veranstalter:

MedLearning AG, München
cme.medlearning.de

Sponsor:

Diese Fortbildung wird Ihnen auf cme.medlearning.de mit freundlicher Unterstützung der Sanofi Aventis Deutschland GmbH (7.750 €) angeboten.
Die Inhalte der Fortbildung werden durch den Sponsor nicht beeinflusst.