

**Leitlinie der  
Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)  
*in Zusammenarbeit mit der*  
Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK),  
Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN),  
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ),  
Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH),  
des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker (BVDH)  
Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)  
Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP),  
Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie  
(DGHNO) und  
Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. (DOG)**

**AWMF-Leitlinien-Register Nr. 030/134**

Entwicklungsstufe: S2k + IDA

# **Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry**

02.07.2016: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch  
das Leitliniensekretariat verlängert bis 31.03.2017.

# Inhaltsverzeichnis

## Was gibt es Neues – kurzgefasste Krankheitscharakteristika

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

#### Einführung

#### Ziele und Anwendungsbereich

- 1 Klassifikation und Epidemiologie
- 2 Pathophysiologie
- 3 Verlauf der Erkrankung
  - 3.1 Schmerzen
  - 3.2 Haut
    - 3.2.1 Angiokeratome
    - 3.2.2 Dyshidrose
    - 3.2.3 Lymphödeme
  - 3.3 Gastrointestinaltrakt
  - 3.4 Niere
  - 3.5 Herz
  - 3.6 Zentralnervensystem
  - 3.7 Sinnesorgane
    - 3.7.1 Augen
    - 3.7.2 Ohren
  - 3.8 Lebensqualität
  - 3.9 Andere Manifestationen des M. Fabry
- 4 Diagnostik bei Verdacht auf M. Fabry
  - 4.1 Bestimmung der AGLA-Aktivität
    - 4.1.1 Bestimmung der AGLA-Aktivität bei Männern
    - 4.1.2 Bestimmung der AGLA-Aktivität bei Frauen
  - 4.2 Molekulargenetische Untersuchung
    - 4.2.1 Krankheitsverursachende Mutationen
    - 4.2.2 Mutationsanalyse zur Diagnosesicherung bei Männern
    - 4.2.3 Mutationsanalyse zur Diagnosesicherung bei Frauen
  - 4.3 Familienuntersuchung und humangenetische Beratung
  - 4.4 Bestimmung von Gb3 und lyso-Gb3
  - 4.5 Differenzialdiagnose
- 5 Diagnostik bei bestätigtem M. Fabry
  - 5.1 Nieren

- 5.1.1           Eingangsuntersuchung
- 5.1.2           Follow-up
- 5.2            Herz
- 5.2.1           Eingangsuntersuchung
- 5.2.2           Follow-up
- 5.3            Nervensystem
- 5.3.1           Eingangsuntersuchung
- 5.3.2           Follow-up
- 5.4            Gastrointestinaltrakt
- 5.5            Ohren
- 5.5.1           Eingangsuntersuchung
- 5.5.2           Follow-up
- 6            Depressionen und Lebensqualität
- 7            Therapie und Betreuung
- 7.1           Enzymersatztherapie
- 7.1.1           Datenlage zur Wirksamkeit
- 7.1.2           Indikation und Therapiebeginn
- 7.1.3           Verträglichkeit
- 7.1.4           Besonderheiten der Therapie bei Frauen
- 7.1.5           Besonderheiten der Therapie bei Kindern
- 7.1.6           Lebensqualität
- 7.1.7           Heiminfusionstherapie
- 7.2            Begleittherapien
- 7.2.1           Nephrologische Zusatztherapie
- 7.2.2           Kardiologische Zusatztherapie
- 7.2.3           Neurologische Zusatztherapie
- 7.3            Verlaufskontrollen
- 8            Selbsthilfeorganisation

## **Literatur**

## **Abkürzungsverzeichnis**

## **Leitlinien-Expertengruppe**

## **Verfahren zur Konsensbildung**

## **Interessenkonflikte**

## **Gültigkeitsdauer**

## **Evidenzniveau**

## Was gibt es Neues – kurzgefasste Krankheitscharakteristika

- Das klassische Bild der X-chromosomal vererbten lysosomalen Speichererkrankung M. Fabry wird in aller Regel in den einzelnen Familien bei Männern beobachtet. Frauen erkranken meist später und weisen einen leichteren Verlauf der Krankheit als Männer auf.
- Der M. Fabry zeigt einen progredienten Verlauf. Patienten mit M. Fabry haben im Vergleich zur Normalbevölkerung eine signifikant reduzierte, gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Erste Symptome (Akroparästhesien, chronische Schmerzen in den Gelenken, gastrointestinale Beschwerden, Hitzeempfindlichkeit, Tinnitus) treten meist bereits in der Kindheit oder in der Adoleszenz auf.
- Angiokeratome und unspezifische Teleangiektasien, Schweißsekretionsstörungen, sensorineurale Hörminderung und Schädigungen des Vestibularorgans sind weitere Manifestationen. Obstruktive Atemwegsstörungen, Osteopenie und Anämie sind ebenfalls möglich. Fehldiagnosen sind häufig – oft wird der M. Fabry erst viele Jahre nach dem Auftreten erster Symptome diagnostiziert.
- Ein häufiges ophthalmologisches Merkmal ist die Cornea verticillata: Die Veränderungen der Cornea lassen sich mittels einer Spaltlampenuntersuchung in der Regel leicht erkennen.
- Bis zu 18% der Kinder mit M. Fabry (unter 18 Jahren) können bereits eine Proteinurie haben. Eine Nephropathie ist unabhängig vom Geschlecht prognostisch ungünstig.
- Zu den kardialen Manifestationen gehören eine Kardiomyopathie (linksventrikuläre Hypertrophie) und/oder Herzrhythmusstörungen. Kinder können bereits einen erhöhten linksventrikulären Massenindex und eine reduzierte Herzratenvariabilität aufweisen. Ventrikuläre Hypertrophie und intramyokardiale Fibrose sind Prädiktoren für maligne Herzrhythmusstörungen.
- Zu den ZNS-Manifestationen gehört neben transitorisch ischämischen Attacken (TIA) (auch bereits bei Kindern berichtet) der ischämische Schlaganfall. Hinweise auf eine ZNS-Beteiligung sind MRT-Signalveränderungen im Pulvinar thalami.
- Oligosymptomatische Verläufe mit geringen Symptomen, nicht selten mit nur einer Organmanifestation, werden selten klinisch diagnostiziert, sondern v. a. bei Betroffenen, die im Rahmen von Screeningprogrammen diagnostiziert wurden, beschrieben.
- Für alle Patienten mit M. Fabry gilt, dass die Prognose entscheidend von der frühzeitigen Diagnose und Behandlung abhängt.
- Bei unbehandelter Erkrankung schränken die möglichen Komplikationen an Niere, Herz und ZNS die Lebenserwartung der Betroffenen oft deutlich ein. Die Haupttodesursachen bei

Patienten mit M. Fabry sind Niereninsuffizienz, plötzlicher Herztod durch Herzrhythmusstörungen und Schlaganfall.

- Die Enzymersatztherapie (ERT) bei M. Fabry kann das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten. Beim Verträglichkeitsprofil der ERT wurden keine Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen beobachtet.
- Seit dem Jahr 2001 bestehen zwei internationale Patientenregister, die jeweils von einer der beiden Herstellerfirmen der Enzymersatzpräparate unterstützt werden: Fabry Outcome Survey (FOS; Shire HGT) und Fabry Registry (Genzyme). Ein Industrie-unabhängiges nationales Register für Patienten mit M. Fabry wurde im Jahr 2007 mit der Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) in Kanada etabliert.

### **Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick**

- Bei männlichen Probanden ist die Bestimmung der Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A (AGLA) in Blutleukozyten die Methode der Wahl zur Diagnosestellung. Die molekulargenetische Analyse des  $\alpha$ -Galaktosidase A-Gens (*GLA*-Gen) mit dem Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation wird zur Diagnosesicherung empfohlen. Wenn die AGLA-Aktivität im Normalbereich liegt, ist bei Männern nach derzeitigem Wissensstand ein M. Fabry ausgeschlossen.
- Bei Frauen hat die Messung der AGLA-Aktivität nur eine sehr eingeschränkte Aussagekraft und die molekulargenetische Untersuchung ist zur Diagnosestellung notwendig.
- Bei einem pathologisch reduzierten Wert der Enzymaktivität bzw. einem positiven Mutationsbefund sollte eine humangenetische Beratung angeboten werden.
- Patienten mit Proteinurie oder eingeschränkter Nierenfunktion unklarer Genese sowie junge Patienten (<55 Jahre, insbesondere solche mit Basilarisektasie) sollten auf das Vorliegen eines M. Fabry abgeklärt werden.
- Die Behandlung des M. Fabry erfordert eine enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachdisziplinen.
- Nach Diagnosestellung eines M. Fabry wird eine klinische Baseline-Evaluierung der typischerweise betroffenen Organe und Organsysteme empfohlen. Dazu gehören Haut, Augen, Nieren, Herz Gehirn, peripheres Nervensystem (einschließlich Schmerzen), Lebensqualität, Ohren und Gastrointestinaltrakt.
- Die Eingangsuntersuchungen und Follow-up-Untersuchungen sind bei Frauen und Männern gleich.

- Organe mit lebensbegrenzenden oder die Lebensqualität des Betroffenen einschränkenden Manifestationen wie Nephropathie, kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hörstörungen, small-fiber-Polyneuropathie sollten im Rahmen regelmäßiger Follow-up-Untersuchungen kontrolliert werden.
- Personen mit einer krankheitsverursachenden *GLA*-Mutation, die asymptomatisch sind, sollten alle 6 Monate kontrolliert werden.
- Parameter für die Nierenuntersuchung sind: Kreatinin, Kreatinin-Clearance, GFR, Eiweißausscheidung im Urin, Ultraschall, 24-Stunden-Blutdruckmessung; Kontrolluntersuchungen werden jährlich mindestens einmal empfohlen.
- Bei Vorliegen einer Proteinurie und/oder Hypertonie muss eine Zusatztherapie erfolgen, wie sie auch bei anderen chronischen Nierenerkrankungen zur Verzögerung der Progression der Niereninsuffizienz angewandt wird. Als Begleittherapie stehen ACE-Hemmer oder Sartane zur Verfügung.
- Während der Dialyse und nach einer Nierentransplantation ist die ERT unverändert weiterzuführen.
- Parameter für die Herzuntersuchung sind: EKG, Langzeit-EKG, Echokardiographie, Cardio-MRT; Follow-up Analysen werden bei Vorhandensein kardiologischer Symptome alle 12 Monate, bei Fehlen kardiologischer Symptome bzw. Fehlen von pathologischen Befunden alle 24 Monate empfohlen.
- Parameter für die Untersuchung von ZNS und peripherem Nervensystem sind: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße (besonders der A. basilaris), Kopf-MRT, Neurographie, Bewertung von Schmerzintensität und Lebensqualität; Follow-up Analysen werden bei Vorhandensein neurologischer, insbesondere vaskulärer Symptome, alle 12 Monate empfohlen, bei Fehlen neurologischer Symptome alle 24 Monate einschließlich Kopf-MRT.
- Die Behandlung des M. Fabry umfasst die ERT sowie Begleittherapien der Organmanifestationen und Symptome.
- Die ERT ist derzeit die einzige kausale Therapie des M. Fabry. Es wird für männliche und weibliche Patienten gleichermaßen empfohlen, die ERT nach gesicherter Diagnose eines M. Fabry und beim Vorliegen von klinischen Symptomen möglichst frühzeitig einzusetzen. Die Effektivität der ERT ist auch bei Kindern belegt.
- Therapieziele sind die Reduktion von Beschwerden (v. a. Schmerzlinderung), die Verbesserung der Lebensqualität, die Verhinderung von Organfehlfunktionen (v. a. von Nieren, Herz und ZNS) und die Normalisierung der Lebenserwartung.
- Während einer Schwangerschaft besteht keine Indikation, die ERT zu unterbrechen.

- Heiminfusionstherapie: Wenn der Patient etwa 6 ERT-Behandlungen in der Klinik bzw. Praxis erhalten hat und keine Infusionsreaktionen aufgetreten sind, kann eine Verlagerung der Infusionen in die häusliche Umgebung des Patienten angeboten werden.

## **Einführung**

Der M. (Anderson-)Fabry ist eine lysosomale Speicherkrankheit und wird X-chromosomal vererbt. Das Leiden wird durch den Mangel des Enzyms  $\alpha$ -Galaktosidase A (AGLA) gekennzeichnet, der im typischen Fall zur Akkumulation des Sphingolipids Globotriaosylceramid (Gb3) in zahlreichen Organen des Körpers führt. Die Patienten werden sowohl mit Einzelsymptomen (z. B. nur Schmerzen oder nur zerebrovaskuläre Störungen) oder auch mit mehreren Symptomen vorstellig, die dann meist unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Hierzu gehören v. a. Schmerzen (Akroparästhesien), Schweißsekretionsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe, weiterhin auch gastrointestinale Beschwerden und Hörminderung. Wichtige Befunde sind Nephropathie, Kardiomyopathie, Schlaganfall und Angiokeratome. Unbehandelt beeinträchtigt der M. Fabry nicht nur die Lebensqualität der Patienten, auch die Lebenserwartung wird stark reduziert. Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität sind renale, kardiale und zerebrovaskuläre Beteiligungen, die zu einem frühen Schlaganfall, zu Nieren- und zu Herzversagen führen. Der M. Fabry weist eine hohe klinische Variabilität auf. Die Diagnose wird oft erst nach gezielter Suche und in Zusammenarbeit mit verschiedenen Fachärzten gestellt. Gerade bei Kindern kommt es häufig vor, dass Hinweise auf einen M. Fabry nicht erkannt oder anderen Störungen zugeordnet werden.

## **Ziele und Anwendungsbereich**

Die vorliegende Leitlinie fasst die klinische Vielfalt des M. Fabry nach dem aktuellen Kenntnisstand zusammen und gibt eine Anleitung zur kooperativ-interdisziplinären Diagnostik und Therapie der Erkrankung. Im Mittelpunkt steht das Ziel, folgende Informationen und Handlungsrichtlinien verfügbar zu machen:

- **Leitfaden zur schnellen, Patienten- und Ressourcen-schonenden Diagnosefindung**
- **Rationale Entscheidungshilfen bei der Therapieentscheidung**

Diese Leitlinie ist fachübergreifend angelegt. Sie richtet sich in erster Linie an klinisch tätige Ärzte und Patientenorganisationen.

## 1 Klassifikation und Epidemiologie

Der M. Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit (LSD). Untersuchungen zur Häufigkeit zeigten Prävalenzen von 1:40.000 bis 1:117.000 Lebendgeburten (Meikle et al., 1999; Desnick et al., 2001), die Angaben aus verschiedenen Ländern schwanken dabei erheblich. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Erkrankung häufiger auftritt als bisher angenommen: Bei einem Screening von etwa 37.000 männlichen Neugeborenen betrug die Inzidenz des  $\alpha$ -Galaktosidase A Mangels, der dem M. Fabry zugrunde liegt, rund 1:3.100 (Spada et al., 2006).

**Der M. Fabry betrifft besonders Männer.**

**Frauen können jedoch ebenfalls erkranken, wobei der Verlauf milder und die Prognose besser sein kann.**

Das mittlere Manifestationsalter liegt bei männlichen Patienten zwischen 3 und 10 Jahren, bei weiblichen Betroffenen zwischen 6 und 15 Jahren (MacDermot et al., 2001 [b]; Ramaswami et al., 2006; Ries et al., 2003). Bei unbehandelter Erkrankung schränken Niereninsuffizienz, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Kardiomyopathie die Lebenserwartung der Betroffenen ein – um etwa 20 Jahre bei Männern und 10 Jahre bei Frauen (Germain, 2010; MacDermot et al., 2001 [a]; MacDermot et al., 2001 [b]).

## 2 Pathophysiologie

Dem M. Fabry liegt eine Mutation im *GLA*-Gen zugrunde, welches das lysosomale Enzym  $\alpha$ -Galaktosidase A (AGLA) kodiert. Im *GLA*-Gen wurden bisher mehrere hundert Mutationen identifiziert (Gal et al., 2010).

Durch den Mangel oder das Fehlen von AGLA werden Glykosphingolipide – vor allem Globotriaosylzeramid (Gb3) – unzureichend metabolisiert und akkumulieren innerhalb der Lysosomen. Die durch Glykosphingolipid-Ablagerungen geschädigten Zellen finden sich unter anderem in:

- Nieren (Mesangial-, Endothel- und Tubulusepithelzellen, Podozyten),
- Herz (Myokardzellen, Endothelzellen und Fibrozyten),



- peripherem Nervensystem (Neurone der dorsalen Wurzelganglien und des autonomen Nervensystems) und
- Blutgefäßen (endotheliale, peritheliale und glatte Muskelzellen).

Da die fortschreitende Akkumulation der Glykosphingolipide zahlreiche Organe und Gewebe betrifft, werden die Patienten oft mit einer ganzen Reihe von Merkmalen und Symptomen vorstellig, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein können (Peters et al., 2001).

### 3 Verlauf der Erkrankung

Die Symptome des M. Fabry verändern sich in den verschiedenen Altersstufen (siehe Tabelle 1), und nicht selten stehen einzelne Organmanifestationen im Vordergrund. Insgesamt nimmt die Anzahl der involvierten Organsysteme und der Schweregrad der Symptome mit dem Alter der Patienten zu (Mehta et al., 2004).

**Die Variabilität der klinischen Manifestation ist bei Frauen größer als bei Männern, (Deegan et al., 2006; Wang et al., 2007; Whybra et al., 2001; Wilcox et al., 2008).**

**Tabelle 1.** Typische Merkmale und Symptome der Fabry-Erkrankung in Abhängigkeit vom Alter (adaptiert nach: Hughes et al., 2005; Mehta et al., 2010).

Typisches Alter	Merkmale und Symptome
Kindheit und Adoleszenz ( $\leq 16$ Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neuropathische Schmerzen (z. B. Akroparästhesien)</li> <li>▪ Chronische Schmerzen in den Gelenken</li> <li>▪ Ophthalmologische Auffälligkeiten (Cornea verticillata, Tortuositas vasorum)</li> <li>▪ Hörminderung, Tinnitus</li> <li>▪ Schwindelattacken</li> <li>▪ Dyshidrose (Hypohidrose, seltener Hyperhidrose)</li> <li>▪ Überempfindlichkeit auf Hitze und Kälte</li> <li>▪ Gastrointestinale Störungen, abdominale Schmerzen</li> <li>▪ Lethargie und Müdigkeit</li> <li>▪ Angiokeratome</li> <li>▪ Erste renale und kardiale Auffälligkeiten (z. B. Mikroalbuminurie, Proteinurie, abnorme Herzfrequenzvariabilität)</li> </ul>

Frühes Erwachsenenalter (17-30 Jahre)	Zusätzlich zu o.g. Symptomen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weitere Angiokeratome</li> <li>▪ Lymphödeme an den unteren Extremitäten</li> <li>▪ <b>Niere:</b> Proteinurie und fortschreitende Niereninsuffizienz</li> <li>▪ <b>Herz:</b> Hypertrophe Kardiomyopathie und LVH, Angina pectoris, Arrhythmien</li> <li>▪ <b>ZNS:</b> TIA, Schlaganfall</li> <li>▪ Depressionen</li> </ul>
Späteres Erwachsenenalter (> 30 Jahre)	Verschlimmerung der o.g. Symptome bis hin zu: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen</li> <li>▪ TIA- und Schlaganfall-Rezidiven</li> <li>▪ Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit</li> </ul>
LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; ZNS = zentrales Nervensystem; TIA = transiente ischämische Attacke	

### 3.1 Schmerzen

**Neuropathische Schmerzen sind eines der häufigsten Symptome des M. Fabry (Evidenzgrad I b).**

Kommentar: Die Angaben zur Prävalenz der Schmerzen schwanken für Männer zwischen 33% (Üceyler et al., 2011) und bis zu 80% (Hoffmann et al., 2005; MacDermot et al., 2001). Auch bei Frauen reichen die Angaben zur Prävalenz von Schmerzen von 25% (Üceyler et al., 2011) bis hin zu 70% (Hoffmann et al., 2005; MacDermot et al., 2001 [b]).

Typischerweise treten die Beschwerden als Akroparästhesien mit Brennen, Kribbeln oder Taubheit an den Extremitäten auf. Es werden aber auch anfallsartige stechende bzw. brennende Schmerzen in Form sog. Schmerzkrisen berichtet (Hughes et al., 2005). Prinzipiell kann auch jede andere Körperregion betroffen sein (z. B. Nacken- bzw. Kopfschmerzen; Hoffmann et al., 2007 [a]). Auslöser von Schmerzkrisen sind oftmals körperliche Aktivität, Temperaturänderungen, psychischer Stress und/oder interkurrente Erkrankungen (Burlina et al., 2011).

**Neuropathische Schmerzen können bereits im Kindesalter erhebliche Beschwerden verursachen (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Übereinstimmend mit den Prävalenzdaten bei Erwachsenen wird die Häufigkeit von Schmerzattacken bei Kindern mit mehr als 60% für beide Geschlechter angegeben. Chronische Schmerzen hingegen berichteten nur ca. 1/3 der Kinder (Ramaswami et al., 2006).

In einer retrospektiven Analyse fanden sich akute Schmerzen bei männlichen Patienten durchschnittlich ab dem 14. Lebensjahr, bei Frauen etwa ab dem 19. Lebensjahr (Hoffmann et al., 2007 [a]). Daten des Fabry-Registers ergaben einen noch früheren Symptombeginn (9 Jahre bei Jungen, 10 Jahre bei Mädchen) (Eng et al., 2007).

**Ursache für die Schmerzen ist eine Schädigung der peripheren Nerven durch die Ablagerung von Gb3 (Evidenzgrad II b).**

Kommentar: Histopathologische Untersuchungen haben eine Beteiligung der Ganglien an den dorsalen Rückenmarkswurzeln und eine axonale Degeneration kleiner unmyelinisierter Nervenfasern, die für die Schmerzvermittlung verantwortlich sind, nachweisen können (Kahn, 1973; Dütsch et al., 2002). Möglicherweise schützen die Myelinscheiden die Nervenfasern vor der schädigenden Gb3-Ablagerung (Dütsch et al., 2002). Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Nervenschädigung auf der einen und der Nierenfunktion auf der anderen Seite (Schiffmann et al., 2006; Üceyler et al., 2011).

## **3.2 Haut**

### **3.2.1 Angiokeratome**

**Diagnostisch hinweisend aber nicht beweisend für den M. Fabry sind Angiokeratome, kleine Gefäßerweiterungen, die stammsnahe meist in Gruppen auftreten. Ihre Ausdehnung korreliert mit der allgemeinen Schwere der Erkrankung (Evidenzgrad IV).**

Kommentar: Charakteristisch für den M. Fabry sind Angiokeratome. Damit werden kleine, in Gruppen auftretende, teilweise hyperkeratotische, rötlich-bräunliche Gefäßerweiterungen bezeichnet, die sich vor allem gluteal, periumbilikal, skrotal und an den Oberschenkeln zeigen. Weitere Manifestationsstellen für die Effloreszenzen sind die Hände, die Füße und die Schleimhäute (z.B. Mundschleimhaut). Sie können jedoch letztlich in allen Hautbezirken auftreten. Die ersten Angiokeratome lassen sich im Kindesalter nachweisen und nehmen dann im Laufe des Lebens an Zahl zu. Frauen zeigen im Allgemeinen weniger Angiokeratome. In einer Analyse der Hautmanifestation bei 714 Patienten fanden sich Angiokeratome bei 66% der Männer und 36% der

Frauen (Orteu et al., 2007). Neben Angiokeratomen werden auch unspezifische Teleangiectasien beobachtet.

### 3.2.2 Dyshidrose

**Viele Patienten mit M. Fabry leiden unter einer verminderten Schweiß-Sekretion, was in warmer Umgebung und bei körperlicher Anstrengung zu Fieber mit vegetativen Symptomen wie Schwindel und Erbrechen führen kann (Evidenzgrad IV).**

Kommentar: Die Hypo- bzw. in manchen Fällen Anhidrose erklärt sich einerseits aus einer Dysfunktion des vegetativen Nervensystems, andererseits wird die Akkumulation von Gb3 direkt in den Schweißdrüsen als pathogenetische Ursache diskutiert. In wenigen Fällen findet sich keine Hypo- bzw. Anhidrose, sondern im Gegenteil eine Hyperhidrose, die ebenfalls als unangenehm empfunden wird (Lidove et al., 2006).

### 3.2.3 Lymphödeme

Als weiteres Symptom werden bei manchen Patienten Lymphödeme festgestellt, die vor allem an den unteren Extremitäten auftreten. Dies ist etwa bei 25% der Männer und 17% der Frauen nachweisbar (Orteu et al., 2007).

## 3.3 Gastrointestinaltrakt

**Etwa die Hälfte aller Patienten mit M. Fabry klagt im Verlauf über mindestens ein gastrointestinales Symptom (Evidenzgrad II b).**

Kommentar: Zahlreiche Fallberichte haben gastrointestinale Beschwerden bei Patienten mit M. Fabry beschrieben (Anderson, 1898; Fabry, 1898; van Wayjen, 1958; Flynn et al., 1972; Rowe et al., 1974; Bryan et al., 1977; Sheth et al., 1981; O'Brien et al., 1982; Cable et al., 1982; Friedman et al., 1984; Nelis und Jacobs, 1989; Argoff et al., 1998; Hoffmann et al., 2004). MacDermot et al. berichteten erstmals über die Symptomatik einer größeren Kohorte von Männern mit M. Fabry. In diesem Kollektiv fand sich eine Gesamtprävalenz von 69% für gastroenterologische Beschwerden (MacDermot et al., 2001). Die Mehrheit der Patienten klagte über Völlegefühl, Verdauungsstörungen und Bauchkrämpfe. Ein wechselhaftes Bild von Diarrhö und Konstipation wurde von 40% der Patienten berichtet, und auch Erbrechen war möglich. Angaben zur Häufigkeit einzelner Symptome wurden nicht gemacht.

Die Auswertung der Informationen zu gastroenterologischen Beschwerden von 342 Patienten aus dem Fabry Outcome Survey (FOS) ergab eine Prävalenz von 52% (Hoffmann et al., 2007). Unabhängig von Alter und Geschlecht wurden am häufigsten gastrointestinale Schmerzen beschrieben (32,5%), gefolgt von Diarrhö (20,5%), Konstipation (13,5%), Übelkeit (12,3%) und Erbrechen (6,7%). Kombinationen solcher Beschwerden können u.U. ein sog. irritable bowel syndrome imitieren. Gelegentlich schilderten die Patienten auch Unverträglichkeiten verschiedener Lebensmittel (Hoffmann et al., 2004; Banikazemi et al., 2005).

Unter Umständen sind gastrointestinale Beschwerden die einzige oder den Patienten am stärksten beeinträchtigende Manifestation des M. Fabry (Flynn et al., 1972; Rowe et al., 1972; Hoffmann et al., 2004).

Alle bislang verfügbaren Daten bzgl. gastroenterologischer Beschwerden bei Patienten mit M. Fabry, die über den Einzelfall oder Fallserien hinausgehen, werden in ihrer Aussagekraft dadurch eingeschränkt, dass sie retrospektiv erhoben wurden. Teilweise beruhen die Informationen auf Angaben der betroffenen Patienten und wurden nicht durch entsprechende Labor-, Röntgen oder endoskopische Untersuchungen bestätigt. Einzelfallberichte und Fallserien können diese Informationen dahingehend sinnvoll ergänzen, dass sie auch seltenere und evtl. erst im Verlauf mit dem M. Fabry in Verbindung stehende Manifestationen beschreiben können.

### **Frauen können z. T. häufiger von gastrointestinalen Beschwerden betroffen sein als Männer (Evidenzgrad II b).**

Kommentar: Obwohl es keinen Fallbericht in der Literatur gibt, der gastrointestinale Beschwerden bei einer Frau als führendes Symptom beschreibt, fanden MacDermot et al. eine Gesamtprävalenz für gastroenterologische Symptome bei Frauen mit M. Fabry von 60% (MacDermot et al., 2001).

### **Gastrointestinale Beschwerden bei M. Fabry können bereits in früher Kindheit beginnen und u. U. erstes oder alleiniges Symptom der Erkrankung sein (Evidenzgrad II b).**

Kommentar: Dass Kinder z. T. in erheblichem Ausmaß und bereits frühzeitig von gastrointestinalen Beschwerden im Rahmen eines M. Fabry betroffen sein können, wird von verschiedenen Autoren anekdotisch geschildert (Sheth et al., 1981; Ries et al., 2003; Ries et al., 2005). Tatsächlich zeigten retrospektive Analysen größerer Kohorten eine Prävalenz für gastrointestinale Symptome von 60,8% bei Kindern (Erwachsene: 48,9%). Der Beschwerdebeginn wird mit ca. 12 Jahren angegeben (Hoffmann et al., 2007).

**Obwohl die Mehrheit der Patienten mit M. Fabry unter gastrointestinalen Beschwerden mit teils erheblichem Beschwerdebild leidet, zeigen Patienten mit M. Fabry in aller Regel keine Zeichen der Mangelernährung (Evidenzgrad II b).**

Kommentar: Der BMI von Kindern lag in der Kohorte des Fabry Outcome Surveys zwischen der 50. und der 75. Perzentile (Hoffmann et al., 2007), und es gab keine BMI-Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne gastrointestinale Beschwerden. Der mittlere BMI erwachsener Patienten mit gastrointestinalen Beschwerden lag sogar etwas höher als der von Erwachsenen ohne solche Symptome (24,7 vs. 23,9 kg/m<sup>2</sup>) (Hoffmann et al., 2007).

### 3.4 Niere

Der Stellenwert einer Nierenbiopsie-Befundes hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen ist bisher unzureichend untersucht. Prinzipiell kann die Nierenbiopsie zur Diagnosesicherung herangezogen werden; sie liefert aber keine klinisch relevanten Zusatzinformationen, wenn die Diagnose eines M. Fabry laborchemisch, molekulargenetisch und/oder klinisch anhand anderer typischer Manifestationen gesichert ist. Die Diagnose einer Fabry-Nephropathie erfolgt in der Regel lichtmikroskopisch, am besten mittels einer Toluidinblau-Färbung. Eine immunhistologische oder elektronenmikroskopische Untersuchung zeigt die meist zwiebelschalenförmigen Ceramid-Ablagerungen. Bei fortgeschrittener Schädigung des Nierenparenchyms und der damit einhergehenden Funktionsverschlechterung entstehen interstitielle Fibrose und fokale Sklerose der Glomerula mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad.

Anhand von Nierenbiopsien von 59 Fabry Patienten aus 11 Zentren wurde ein standardisierter Algorithmus, sowohl von Fabry-spezifischen als auch allgemeinen Veränderungen entwickelt, aus dem sich der histologische Schweregrad der Fabry-Nephropathie abschätzen lässt. (Fogo et al., 2010). Eine klinische Prognoseabschätzung lässt sich hieraus noch nicht ableiten und bleibt weiterführenden Untersuchungen vorbehalten.

**Patienten mit unklarer Mikroalbuminurie oder Proteinurie sollten auf das Vorliegen eines M. Fabry abgeklärt werden (Evidenzgrad III).**

Kommentar: Die chronische Nierenerkrankung mit einem progressiven Verlust der Nierenfunktion, oft in Kombination mit einer Proteinurie, ist ein Kardinalsymptom des M. Fabry (Ortiz et al., 2008). Die Fabry-Nephropathie ist sowohl ein morphologischer als auch ein klinisch-funktionaler Begriff. Sie lässt sich hinsichtlich Diagnose und Verlauf bioptisch und durch laborchemische Parameter der Nierenfunktion charakterisieren. Die unzureichende Metabolisierung von Gb3 führt zu Ablagerungen in verschiedenen Zellen des Nierengewebes. Hieraus kann eine Glomerulosklerose

und interstitieller Fibrose mit Proteinurie und Niereninsuffizienz resultieren. Im nephrologischen Patientenkollektiv von Dialysepatienten wurde ein M. Fabry in den USA bei 42 von 250.352 Patienten, d. h. 0,16 %, festgestellt (Thadhani et al., 2002). Im Vergleich mit Screeningstudien unter Dialysepatienten ist diese Prävalenzangabe möglicherweise zu niedrig (Linthorst et al., 2010).

**Patienten mit unklarer Einschränkung der Nierenfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sollten auf das Vorliegen eines M. Fabry abgeklärt werden (Evidenzgrad III).**

Kommentar: Für Männer zeigt eine Erhebung anhand von 105 Betroffenen, dass die Nephropathie in der Regel mit einer Proteinurie beginnt und nach Manifestation einer Hypertonie und einer chronischen Niereninsuffizienz zur Dialysepflichtigkeit führt (Branton et al., 2002). Im Mittel werden erste klinische Zeichen der Nephropathie mit 20 Jahren beobachtet, eine terminale Niereninsuffizienz tritt durchschnittlich mit 38 Jahren ein. (Eng et al., 2007; Ortiz et al., 2010). Die altersbezogene Variabilität ist hoch, und initiale Zeichen einer Fabry-Nephropathie sind schon bei Kindern und Jugendlichen beschrieben (Tondel et al., 2008). Eine Untersuchung von Wanner und Mitarbeitern hat bei 71% der Männer und 39% der Frauen mit M. Fabry eine jährliche eGFR-Abnahme von mehr als  $1 \text{ ml/min*1,73m}^2$  beobachtet (Wanner et al., 2010).

In einer retrospektiven Analyse lag das mittlere Alter von Männern mit chronischer Nierenerkrankung ( $GFR < 60 \text{ ml/min*1,73m}^2$ ) bei 42 Jahren, männliche Patienten mit einer GFR über  $60 \text{ ml/min*1,73m}^2$  hatten ein mittleres Alter von 27 Jahren. Der jährliche GFR-Verlust war in der ersten Gruppe doppelt so hoch wie in der Gruppe mit initial normaler Nierenfunktion ( $-3,0$  und  $-6,8 \text{ ml/min*Jahr}$ ) (Schiffmann, 2009).

Bei weiblichen Patienten tritt eine Nierenbeteiligung in der Regel später auf und hat einen milderen Verlauf (Ortiz et al., 2008). Trotzdem ist das Risiko für eine Fabry-Nephropathie auch bei Frauen erheblich (Schiffmann, 2009).

**Das früheste Zeichen einer klinisch relevanten Nierenbeteiligung bei M. Fabry ist die Proteinurie, die sich bei 10% aller Kinder mit M. Fabry unter 18 Jahren nachweisen lässt (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: In Einzelfällen kann sie auch schon im Alter von 2 Jahren auftreten (Tondel et al., 2008). Ursächlich liegt der Niereninsuffizienz bei M. Fabry eine glomeruläre Schädigung zugrunde (Tondel et al., 2008; Branton et al., 2002). Nierenbiopsien bei Kindern haben Glykosphingolipid-Ablagerungen in Podozyten sowie glomeruläre, tubulointerstitielle und/oder vaskuläre

Veränderungen gezeigt, die offenbar frühzeitig und bereits vor einer klinischen Nierenfunktionseinschränkung auftreten (Tondel et al., 2008).

Auch beim Erwachsenen lassen sich schon im frühen Stadium einer Nierenerkrankung histologische Veränderungen nachweisen. Der Schweregrad einer Nierenfunktionseinschränkung korreliert dabei mit dem Ausmaß und der arteriolären und glomerulären Sklerose (Fogo et al., 2010).

### **3.5 Herz**

#### **Etwas mehr als die Hälfte aller Patienten mit M. Fabry entwickelt im Verlauf eine typische Kardiomyopathie (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Prinzipiell kann die metabolische Konsequenz der alpha-Galaktosidase-Defizienz alle kardialen Strukturen in Mitleidenschaft ziehen, einschließlich Myokard, Reizleitungssystem und Herzklappen (Frustaci et al., 2007; Linhart et al., 2007; Mehta A et al. 2004; Weidemann et al., 2009). In einer Untersuchung von Linhart und Mitarbeitern zeigten mehr als 50% aller Patienten mit M. Fabry bereits im Alter von durchschnittlich 36 Jahren eine kardiale Beteiligung (Linhart et al., 2007).

Typische kardiale Befunde bei M. Fabry sind:

- Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH, meist konzentrische Form) (Kampmann et al., 2008; Linhart et al., 2007)
- Intramyokardiale Fibrose (Weidemann et al., 2005; Moon et al., 2003; Weidemann et al., 2009)
- Prominenter Papillarmuskel (Niemann et al., 2010)
- EKG Veränderungen mit kurzer P-Welle und PR-Intervall, Zunahme der QRS-Breite und Repolarisationsstörungen (Namdar et al., 2011)
- Herzrhythmusstörungen, deren Frequenz mit dem Alter zunimmt (paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern, nichtanhaltende und anhaltende ventrikuläre Tachykardien) (Shah et al., 2005)
- Klappendysfunktion (Mitralklappe, Aortenklappe) (Weidemann et al., 2009)



**Auch Kinder und Jugendliche können bereits von kardialen Symptomen betroffen sein (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: In einer Untersuchung bei 20 pädiatrischen Fabry-Patienten fanden Kampmann und Mitarbeiter bei allen Betroffenen einen erhöhten linksventrikulären Massenindex (linksventrikuläre Herzmasse über der 75. Perzentile) und eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität (Kampmann et al., 2008).

In einer Studie zur kardialen Manifestation bei 8 Jungen und 12 Mädchen wiesen alle Kinder in der echokardiographischen Untersuchung eine linksventrikuläre Herzmasse über der 75. Perzentile auf. 35% der Kinder mit M. Fabry zeigten eine klassische linksventrikuläre Hypertrophie (Kampmann et al., 2008; Hopkin et al., 2008; Linhart et al., 2007). Die Herzvergrößerung ging nicht mit einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion einher. Im Langzeit-EKG wurde bei Jungen eine Einschränkung der Herzfrequenz-Variabilität als mögliches erstes Zeichen einer kardialen Funktionsstörung beobachtet.

**Die linksventrikuläre Hypertrophie ist der führende Befund im Rahmen der Fabry-Kardiomyopathie (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Bei mehr als 50% der Männer und bei rund 33% der Frauen mit M. Fabry wird eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) beobachtet (Linhart et al., 2007, Weidemann et al., 2005). Männer entwickeln früher eine LVH als Frauen (Niemann et al., 2011). Für die linksventrikuläre Hypertrophie besteht eine positive Korrelation mit der Arrhythmie-Frequenz und mit Erkrankungen der Mitral- bzw. Aortenklappe (Linhart et al., 2007). Unbehandelt verläuft die linksventrikuläre Hypertrophie progredient. Eine Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn wird im Rahmen der Hypertrophie nur extrem selten gesehen. Bei den meisten Patienten handelt es sich um eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie (Linhart et al., 2007, Weidemann et al., 2005). Nur bei fortgeschrittenen Kardiomyopathien kann es aufgrund der Ausdünnung in der posterolateralen Wand zu einer asymmetrischen septumbetonten Hypertrophie kommen (Weidemann et al., 2005; Moon et al., 2003; Weidemann et al., 2009; Weidemann et al., 2011, Niemann et al., 2011).

**Typisch für die fortgeschrittene Kardiomyopathie ist eine intramyokardiale Fibrosebildung (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Die myokardiale Fibrose zeigt sich im fortgeschrittenen Stadium der Kardiomyopathie typischerweise in den basalen posterolateralen Segmenten (Weidemann et al., 2005; Moon et al., 2003; Weidemann et al., 2009; Weidemann et al., 2011, Niemann et al., 2011). Diese kann mittels „late enhancement imaging“ während einer Kernspintomographie nachgewiesen

werden. Im Endstadium zeigt sich dann auch eine Ausdünnung dieser Wandabschnitte mit regionalen Wandbewegungsstörungen, die leicht mit einem abgelaufenen Myokardinfarkt verwechselt werden kann. Diese sogenannte Replacementfibrose hat einen negativen Einfluss auf die Prognose (Weidemann et al., 2009).

### **Komplikationen im Rahmen der kardialen Manifestation zählen zu den Haupttodesursachen beim M. Fabry (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Patel und Mitarbeiter analysierten bei 2.869 Fabry-Betroffenen den natürlichen Krankheitsverlauf hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse Myokardinfarkt, Herzversagen oder kardial bedingter Tod. Insgesamt 5,8% der Männer und 3,7% der Frauen hatten im Alter von durchschnittlich 45 bzw. 54 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Am häufigsten wurde das Herzversagen dokumentiert (3,5% der Männer und 2,3% der Frauen). Eine ventrikuläre Hypertrophie erwies sich als stärkster Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Schwellenwerte: Frauen Septum enddiastolisch >10, Männer Septum enddiastolisch >11mm) (Patel et al., 2011). Maligne Herzrhythmusstörungen scheinen bei vielen Fabry Patienten für den plötzlichen Herztod verantwortlich zu sein (Shah et al., 2005).

## **3.6 Zentralnervensystem**

### **Die transiente ischämische Attacke (TIA) oder der Schlaganfall sind ein häufige Ereignisse bei Patienten mit M. Fabry (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: In einer Auswertung der Daten von 366 Fabry-Patienten, die im Fabry Outcome Survey (FOS) registriert waren, berichteten Mehta und Mitarbeiter (2004) über eine höhere Schlaganfallprävalenz bei Frauen gegenüber Männern (27% vs. 12%). In einer Übersichtsarbeit von 2011 wird die Bedeutung des Schlaganfalls für die Morbidität und Mortalität von Patienten mit M. Fabry unterstrichen (Feldt-Rasmussen, 2011). In einer Auswertung von Buechner und Mitarbeitern erlitten fast 25% der Patienten im Verlauf ihrer Fabry-Erkrankung ein zerebrovaskuläres Ereignis.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der TIA oder des Schlaganfalls betrug bei Männern 34 Jahre und bei Frauen 54 Jahre (Buechner et al., 2008; Sims et al., 2009). Andere Untersuchungen bestätigen, dass Männer im Durchschnitt früher betroffen sind als Frauen, und es wurden auch TIA-Ereignisse bei Kindern berichtet (Mehta et al., 2004; Ramaswami et al., 2006; Pintos-Morell und Beck, 2009). Auch Patienten, die bisher nicht durch eine TIA oder einen Schlaganfall auffällig wurden, können eine sog. „small vessel disease“ in den Basalganglien, dem Thalamus und Hirnstamm sowie in der

periventrikulären Region aufweisen, wie Reisin und Mitarbeiter an 16 von 36 erwachsenen, symptomatischen Patienten mit M. Fabry zeigen konnten (Reisin et al., 2011).

**Schlaganfall- bzw. TIA-Rezidive können im Einzelfall die Erstmanifestation der Erkrankung sein (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Die zerebrovaskuläre Störung kann gemeinsam mit renalen und kardialen Manifestationen auftreten (Mehta et al., 2005; Schiffmann et al., 2009). Eine Untersuchung von Sims und Mitarbeitern zeigt allerdings, dass vor dem ersten Schlaganfall bei fast 71% der männlichen und 77% der weiblichen Fabry-Patienten keine renale oder kardiale Erkrankung diagnostiziert war. 50% der männlichen und 38% der weiblichen Patienten erlitten ihren ersten Schlaganfall vor Diagnosestellung des M. Fabry (Sims et al., 2009). Insgesamt sind Schlaganfall- und TIA-Rezidive häufig und mit einer schlechteren Krankheitsprognose assoziiert (Mitsias et al., 1996; Grewal., 1994; Burlina et al., 2011).

**Bei jungen Patienten mit einem Schlaganfall ungeklärter Ursache sollte stets ein M. Fabry ausgeschlossen werden, insbesondere bei Zusatzsymptomen wie einer Ektasie der Arteria basilaris (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Die Prävalenz des M. Fabry ist in bestimmten Populationen wie jungen Schlaganfallpatienten (18. – 55. Lebensjahr) erhöht und ist bei mindestens 1% dieser Patienten als pathogenetisch für den Schlaganfall anzunehmen (Brouns et al., 2010). Durch Fellgiebel und Kollegen (2011) wurde die Ektasie der A. basilaris als potentiell Screening-Instrument für den M. Fabry vorgestellt. Daher sollte bei jungen Schlaganfallpatienten (18. – 55. Lebensjahr) beiderlei Geschlechtes mit einer Basilarisektasie ein M. Fabry ausgeschlossen werden (s. unten). Rolfs und Mitarbeiter analysierten das *GLA*-Gen bei 721 Erwachsenen mit kryptogenem Schlaganfall (18. – 55. Lebensjahr). Insgesamt 4,9% der Männer und 2,4% der Frauen Schlaganfall zeigten eine Mutation im *GLA*-Gen. Diese hatten vor allem ischämische Schlaganfälle im vertebrobasilären Stromgebiet entwickelt (Rolfs et al., 2005).

In MRT-Untersuchungen wurden folgende ZNS-Veränderungen bei Patienten mit M. Fabry beobachtet:

- Läsionen der weißen Substanz (Crutchfield et al., 1998; Fellgiebel et al., 2006; Ginsberg et al., 2005; Viana-Baptista, 2011) – diese wurden in seltenen Fällen auch bei Kindern festgestellt (Evidenzgrad II a).
- Ein gestörter zerebraler Blutfluss (Moore et al., 2001) (Evidenzgrad II a).

- Vertebrobasiläre Gefäßveränderungen (Ginsberg et al., 2005; Fellgiebel et al., 2011) (Evidenzgrad II a).
- Geschlängelte und dilatierte Blutgefäße (Fellgiebel et al., 2006; Ginsberg et al., 2005). (Evidenzgrad II b).
- Ein typischer, aber nur in ca. 30% aller Fälle nachweisbarer Hinweis auf die ZNS-Beteiligung bei M. Fabry sind in der MRT-T1-Wichtung Signalveränderungen im Pulvinar thalami (Mehta et al., 2010). (Evidenzgrad II a).

### 3.7 Sinnesorgane

#### 3.7.1 Augen

**Die Mehrzahl aller Patienten mit M. Fabry weisen Augenveränderungen auf, die nicht-invasiv diagnostiziert werden können (Evidenzgrad II b).**

Kommentar: Ophthalmologische Veränderungen bei M. Fabry betreffen die Hornhaut, die Linse und die Gefäße von Konjunktiva und Retina. Entsprechende ophthalmologische Befunde finden sich bereits bei rund 60-70% der Kinder mit M. Fabry (Ramaswami et al., 2006; Pintos-Morell und Beck, 2009). In der Regel führen diese Veränderungen nicht zur Einschränkung des Sehvermögens (Nguyen et al., 2005).

Das häufigste spezifische Augenmerkmal ist die Cornea verticillata (CV, wirbelförmige, unterhalb des Hornhautzentrums lokalisierte oberflächliche Trübung der Hornhaut), die bei 40-90% der Patienten beobachtet wird (Nguyen et al., 2005; Sodi et al., 2007, Samiy, 2008). Die Veränderungen der Kornea lassen sich in der Regel mittels Spaltlampe in der ophthalmologischen Untersuchung erkennen. Histopathologisch konnten Veränderungen im Sinne einer Cornea verticillata bereits bei einem Fötus der 22. Gestationswoche nachgewiesen werden (Tsutsumi et al., 1984), andererseits können bei Kindern in der ersten Dekade okuläre Veränderungen auch völlig fehlen (Samiy, 2008).

Neben einer Therapie mit Amiodaron, seltener Chloroquin bzw. anderen amphiphilen Pharmaka ist der M. Fabry die häufigste Ursache für diese Hornhauttrübung. Während eine medikamentös induzierte CV nach Absetzen der entsprechenden Therapie reversibel ist, persistiert sie bei Patienten mit M. Fabry auch unter ERT in aller Regel (Falke et al., 2008; Wasielica-Poslednik et al., 2011). Schlechter charakterisiert ist eine andere Hornhauttrübung, der sog. „haze“, als diffuse Trübung des Hornhautstromas. Diese Veränderung scheint deutlich seltener zu sein als die CV, ggf. wird sie auch bei diskreter Ausprägung übersehen.

Weitere mögliche Auffälligkeiten sind geschlängelte Gefäße (Tortuositas vasorum) der Retina und Konjunktiva. Allerdings sind diese Gefäßveränderungen nicht pathognomonisch; im Bereich der Bindehaut werden außerdem aneurysmatische Aussackungen der Gefäße beobachtet. Das Vorhandensein vermehrt geschlängelter Gefäße wurde in einer Studie als möglicher Indikator für einen ungünstigeren kardialen und renalen Krankheitsverlauf beschrieben (Sodi et al., 2007). Zwei unterschiedliche Linsentrübungen werden dem Krankheitsbild zugeordnet: die anteriore sowie posteriore subkapsuläre, sog. Fabry-Katarakt (Sher et al., 1979). Letztere gilt zwar als erkrankungsspezifisch, wird aber auch bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen wie der Mannosidose beobachtet. Beide Kataraktformen können nur bei medikamentös erweiterter Pupille suffizient beurteilt werden (weshalb die Prävalenzdaten der Literatur vermutlich zu niedrig sind). Während die CV bei Männern nur geringfügig häufiger ist als bei Frauen, treten die anderen okulären Veränderungen bei Männern mindestens doppelt so häufig auf (Sodi et al., 2007; Samiy, 2008).

In der älteren Literatur findet sich eine Reihe von Fallberichten über vaskuläre retinale Komplikationen (für eine Übersicht siehe Samiy, 2008); interessanterweise fehlen solche Berichte in aktuellen Publikationen, obwohl mittlerweile durch die Existenz der großen Datenbanken zu erwarten wäre, dass solche Komplikationen häufiger berichtet werden.

Ca. 30% der Patienten mit M. Fabry leiden an einer subklinischen Optikusneuropathie mit diskreten und subjektiv nicht bemerkten Gesichtsfeldausfällen (Orssaud et al., 2003; Pitz et al., 2009).

Die spaltlampenmikroskopische Diagnose der häufigsten Augenveränderung, der Cornea verticillata, ist weniger untersucherabhängig, als die der Tortuositas vasorum bzw. der „Fabry-Katarakt“.

### **3.7.2 Ohren**

**Bei Patienten mit M. Fabry tritt häufig ein sensorineuraler Hörverlust, vor allem der hohen Frequenzen, und ein Tinnitus auf (Evidenzgrad I b).**

Kommentar: Untersuchungen in kleineren (Germain et al., 2002) und größeren Kohorten ergaben, dass die Hörminderung in der Regel ein fortschreitender Prozess (Hegemann et al., 2006; Ries et al., 2007) ist. Es handelt sich meist um einen überwiegend cochleären Hörverlust (Ries et al., 2007).

Von 5-30% der Patienten wird außerdem ein akuter, sich über wenige Stunden bis Tage entwickelnder Hörverlust berichtet (Hegemann et al., 2006; Ries et al., 2007).

Ein Tinnitus kann schon von Kindern beklagt und scheint mit dem Schweregrad des Krankheitsverlaufs zu korrelieren (Hegemann et al., 2006; Keilmann et al., 2009).

Unabhängig von Hörverlust und Tinnitus ist bei vielen Patienten mit M. Fabry auch das Vestibularorgan geschädigt (Palla et al., 2007; Sergi et al., 2010).

### **3.8 Lebensqualität**

**Die Lebensqualität nicht kausal behandelter Patienten mit M. Fabry ist signifikant schlechter als die der Normalbevölkerung. Dies gilt sowohl für Männer (Evidenzgrad IIb) als auch für Frauen (Evidenzgrad I b).**

Kommentar: Untersuchungen zur Lebensqualität bei naiven Patienten mit M. Fabry (also ohne ERT) liegen für Männer aus Großbritannien (Miners et al., 2002) und den USA (Gold et al., 2002) vor. Eine Phase-III-B-Studie zeigte, dass auch unbehandelte Frauen mit M. Fabry im Vergleich zur Normalbevölkerung eine deutlich niedrigere Lebensqualität berichteten (Baehner et al., 2003).

In einer retrospektiven Analyse an 120 Männern und Frauen mit M. Fabry aus dem Fabry Outcome Survey war die Lebensqualität gegenüber alters- und geschlechts-gematchten Personen einer Normpopulation aus Großbritannien ebenfalls signifikant reduziert (Hoffmann et al., 2005).

Dass diese Beeinträchtigung schon im Kindesalter relevant sein kann, haben verschiedene Autoren inzwischen eindeutig belegt (Ries et al., 2005; Ramaswami et al., 2006; Hopkin et al., 2008).

### **3.9 Andere Manifestationen des M. Fabry**

Magage und Mitarbeiter (2007) fanden bei 61% der Männer und 26% der Frauen mit M. Fabry eine obstruktive Atemwegsstörung.

Bei Patienten mit M. Fabry wurde gehäuft eine Osteopenie im Bereich von Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals beobachtet (Germain et al., 2005).

Kleinert und Mitarbeiter untersuchten die Prävalenz einer Anämie bei 345 Patienten mit M. Fabry: 47% der Männer und 20% der Frauen wiesen Hämoglobinspiegel <13 g/dl (Männer) bzw. <12 g/dl (Frauen) auf. Das Vorhandensein einer Anämie ging in den meisten Fällen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, einer Herzinsuffizienz und/oder Hinweisen auf inflammatorische Prozesse (erhöhte CRP-Spiegel) einher (Kleinert et al., 2005).

## 4 Diagnostik bei Verdacht auf M. Fabry

Bei Verdacht auf einen M. Fabry wird die Diagnose anhand einer enzymatischen und/oder molekulargenetischen Untersuchung gestellt. Patienten mit einem bestätigten M. Fabry sollten an ein Zentrum überwiesen werden, das Erfahrungen mit der Befunderhebung und Therapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten hat.

- Basisuntersuchungen sind bei Männern die Bestimmung der  $\alpha$ -Galaktosidase A (AGLA) Enzymaktivität in Leukozyten, bei Frauen die Mutationsanalyse des *GLA*-Gens.
- Mutationen, die als pathogen angesehen werden, gehen bei Männern – jedoch nicht obligat bei Frauen – mit einer pathologisch reduzierten Enzymaktivität einher.
- Bei Männern mit einer pathologisch reduzierten AGLA-Aktivität muss von einem M. Fabry ausgegangen werden.
- 20-30% der Frauen mit krankheitsverursachenden Mutationen weisen eine normale AGLA-Aktivität im Blut auf. Daher schließt eine normale Enzymaktivität bei einer Frau das Vorliegen eines M. Fabry nicht aus. Bei Frauen muss stets die molekulargenetische Analyse des *GLA*-Gens zur Diagnosestellung herangezogen werden.

### 4.1 Bestimmung der AGLA ( $\alpha$ -Galaktosidase A)-Aktivität

Kosten ca. 60 Euro, Verfügbarkeit der Ergebnisse innerhalb von 1-2 Wochen

#### 4.1.1 Bestimmung der AGLA-Aktivität bei Männern

**Bei männlichen Personen ist die Bestimmung der Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A in Blutleukozyten die Methode der Wahl zur Sicherung der Diagnose (Evidenzgrad IV).**

Kommentar: Als Einsendematerial ist verwendbar: Liqueminblut, EDTA-Blut. Transport bei Raumtemperatur, längstens 2 Tage. Die Enzymaktivitätsbestimmung kann auch an Trockenblut auf Filterpapier durchgeführt werden. Bei niedrigen Aktivitäten wird dann eine zweite Untersuchung in einem anderen Material (z. B. EDTA-Blut) empfohlen. Eine pathologisch niedrige AGLA-Aktivität zeigt in der Regel das Vorliegen eines M. Fabry an. Die Enzymaktivität liegt bei allen Männern mit einem klinisch apparenten, aber auch bei einem milden („oligosymptomatischen“) oder (noch) symptomfreien M. Fabry deutlich unterhalb (0-24%) des Normalbereiches. Männer mit einer Enzymaktivität von 11-24% des Normalwertes zeigen häufig einen leichteren Phänotyp.

**Wenn der AGLA-Wert im Normalbereich liegt, ist bei Männern nach derzeitigem Wissensstand ein M. Fabry ausgeschlossen (Evidenzgrad IV b).**

#### **4.1.2 Bestimmung der AGLA-Aktivität bei Frauen**

**Die Bestimmung der AGLA-Aktivität bei Frauen hat keine Aussagekraft (Evidenzgrad IV b).**

Kommentar: Überträgerinnen für M. Fabry haben ein krankheitsverursachendes (mutiertes) und ein intaktes *GLA*-Allel. Hierdurch erklärt sich, dass ein Anteil der Überträgerinnen Enzymaktivitäten im Normalbereich aufweist. Die gemessene Enzymaktivität wird durch verschiedene genetische und nicht genetische Faktoren beeinflusst und der AGLA-Wert liegt nur bei etwa 10% der Überträgerinnen im pathologischen Bereich ( $\leq 24\%$  des Normalwertes). Bei Frauen lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Enzymaktivität und der klinischen Symptomatik beobachten. Bis auf die Fälle genetisch gesicherter Überträgerinnen ist bei Frauen zur Diagnosestellung der Nachweis einer höchstwahrscheinlich krankheitsverursachenden Mutation des *GLA*-Gens erforderlich.

#### **4.2 Molekulargenetische Untersuchung**

**Mutationen im *GLA*-Gen sind meist „private“, familienspezifische Mutationen (Evidenzgrad IV).**

Kommentar: Dem M. Fabry liegt eine Mutation im *GLA*-Gen zugrunde, das für die  $\alpha$ -Galaktosidase A (AGLA) kodiert und auf dem langen Arm des X-Chromosoms in der Bande q22 lokalisiert ist. Das AGLA-Vorläuferprotein umfasst 429 Aminosäuren einschließlich des N-terminalen Signalpeptids von 31 Basen. Der proteinkodierende Anteil (1290 Basenpaare) des Gens ist in 7 Exons unterteilt, die wiederum durch die 6 Introns voneinander getrennt sind.

Eine große Anzahl von unterschiedlichen *GLA*-Mutationen ist bekannt (für Übersicht s. Gal, 2010). Die meisten Patienten/Familien (~90%) tragen ihre familienspezifische („private“) Mutationen. Diese lässt sich – entsprechend dem Erbgang – bei Angehörigen des Indexfalles nachweisen. Ein M. Fabry kann auch durch eine Neumutation bedingt sein.



#### 4.2.1 Krankheitsverursachende Mutationen

Die pathogenetische Bedeutung einzelner *GLA*-Mutationen kann anhand von drei Kategorien beurteilt werden (Gal et al., 2011). Die folgende Einteilung spiegelt Analyse-Ergebnisse von über 500 verschiedenen *GLA*-Mutationen bei einigen tausend Patienten mit M. Fabry wider.

<b>Kategorie 1: Höchstwahrscheinlich krankheitsverursachende Mutationen</b>
---

##### (A) Aus der Gruppe der **Punktmutationen**

- *Nonsense-Mutationen*: Durch den Austausch eines Nukleotids in einem der 7 *GLA*-Exons entsteht ein vorzeitiges Stop-Codon. Auch wenn von diesem *GLA*-Allel ein stabiles Protein synthetisiert werden sollte, entsteht durch den vorzeitigen Abbruch der Synthese des *AGLA*-Proteins ein verkürztes und funktionsuntüchtiges Protein.
- *Spleißstellen-Mutationen*: Diese verändern eine der ersten (GT) oder letzten (AG) beiden Nukleotidbasen in einem der 6 *GLA*-Introns. Die GT- und AG-Dinukleotide der sogenannten Spleiß-Konsensus-Sequenzen stellen Signalsequenzen dar, die zum normalen Spleißen der *GLA*-mRNA unverzichtbar sind.
- *Missense-Mutationen*: Die enzymatische Aktivität von *AGLA* kann erheblich beeinträchtigt werden, wenn infolge einer Genveränderung eine Aminosäure, die eine kritische Rolle in der Ausbildung und/oder Aufrechterhaltung der biologisch aktiven Struktur spielt oder unmittelbar am katabolischen Prozess beteiligt ist, gegen eine andere Aminosäure ausgetauscht wird. Missense Varianten in allen Genen sind hinsichtlich ihrer Zuordnung als krankheitsauslösende Grundlage prinzipiell problematisch, weil sie auch Polymorphismen sein können. Derzeit verwendet man sog. *in silico* Analysen, d.h. Prädiktionsprogramme, um zu einer Interpretation zu kommen. Diese Gruppe der höchstwahrscheinlich krankheitsverursachenden Punktmutationen macht etwa 25% aller *GLA*-Mutationen aus.

##### (B) **Rearrangements**

Zu dieser Gruppe der Mutationen gehören Veränderungen, die entweder die Anzahl der Nukleotidbasen ändern oder zwei oder mehr aneinander folgende Nukleotidbasen betreffen. Hierzu

zählen die Deletionen (Fehlen von Nukleotiden), Duplikationen und Insertionen (Überzahl von Nukleotiden), Inversionen (umgekehrte Reihenfolge von Nukleotiden) und die Kombinationen der genannten Veränderungen. Auch wenn von den hier benannten mutierten *GLA*-Allelen ein stabiles Protein synthetisiert werden sollte, entsteht ein funktionsuntüchtiges AGLA. Diese Gruppe macht etwa 29% aller *GLA*-Mutationen aus.

#### **Kategorie 2: Möglicherweise krankheitsverursachende Mutationen**

- Alle anderen als in Kategorie 1 aufgeführten *Missense-Mutationen*.
- Alle anderen als in Kategorie 1 aufgeführten *Spleißstellen-Mutationen*.

#### **Kategorie 3: Höchstwahrscheinlich nicht krankheitsverursachende Mutationen**

*GLA*-Mutationen, die bei Männern mit normaler oder nur grenzwertig erniedrigter AGLA-Aktivität einhergehen, werden als nicht krankheitsrelevant betrachtet. Man muss allerdings darauf achten, dass Männer mit enzymatisch gesichertem M. Fabry selten zwei verschiedene *GLA*-Sequenzveränderungen, eine krankheitsverursachende und eine nicht pathogene Veränderung tragen können. Hier ist insbesondere die wohl nicht pathogene Variante p.Asp313Tyr zu erwähnen, die bei einer AGLA-Aktivitätsbestimmung im Serum (nicht aber in Leukozyten) aufgrund einer Pseudodefizienz erniedrigte Werte wie bei klassischem M. Fabry bedingt.

#### **4.2.2 Mutationsanalyse zur Diagnosesicherung bei Männern**

**Bei Männern wird die genetische Analyse durchgeführt, wenn die AGLA-Enzymaktivität pathologisch ist (Evidenzgrad IV).**

Kommentar: Bei Männern mit einer pathologischen Aktivität der AGLA wird zur Bestätigung des Enzymbefundes und für die nachfolgende Typisierung von interessierten Familienangehörigen der Nachweis einer krankheitsrelevanten Mutation im *GLA*-Gen empfohlen. Bei einem enzymatisch gesicherten Befund und fehlender krankheitsrelevanter *GLA*-Mutation in der molekulargenetischen Routinediagnostik ist weiterhin von einem M. Fabry auszugehen.

### **4.2.3 Mutationsanalyse zur Diagnosestellung bei Frauen**

**Bei Frauen muss immer eine molekulargenetische Untersuchung des *GLA*-Gens zum Nachweis der Erkrankung erfolgen (Evidenzgrad III).**

Kommentar: Obwohl Frauen in vielfältiger Weise von der Krankheit betroffen sind, findet sich nicht selten eine normale Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A. Zur Diagnosestellung ist daher immer eine molekulargenetische Untersuchung erforderlich. Bei bekannter Mutation in der Familie lässt sich die Diagnose durch eine gezielte Mutationsanalyse einfach bestätigen. Ist die Familienanamnese negativ, muss zur Diagnosestellung eine molekulargenetische Analyse des *GLA*-Gens durchgeführt werden.

### **4.3 Familienuntersuchung und humangenetische Beratung**

**Patienten soll der DNA-Befund im Rahmen einer humangenetischen Beratung erläutert werden (Evidenzgrad IV).**

Kommentar: Voraussetzung einer molekulargenetischen Analyse ist eine entsprechende Aufklärung und die schriftlich dokumentierte Zustimmung des Patienten. Unabhängig vom Geschlecht der Patienten ist Patienten gemäß Gendiagnostikgesetz bei einer positiven Enzymdiagnostik bzw. einem positiven DNA-Befund eine humangenetische Beratung anzubieten. Bei asymptomatischen Risikopersonen muss eine genetische Beratung durch einen dafür qualifizierten Arzt vor der genetischen Analyse und zu deren Ergebnismitteilung zumindest angeboten und eine angemessene Bedenkzeit zwischen der ersten humangenetischen Beratung und der Blutentnahme eingehalten werden. Ziel ist es, Patienten und ihre Familienangehörigen bei weiterführenden Fragen (z. B. X-chromosomaler Erbgang, Beurteilung der DNA-Befunde, vorgeburtliche Diagnostik) umfassend zu informieren. Bei Verwendung der Befunde von Familienangehörigen sind die entsprechenden Datenschutzbestimmungen zu beachten.

Eine Stammbaumanalyse ist immer angeraten. Die ausführliche Familienanamnese gehört obligat zur Diagnostik bei Verdacht auf M. Fabry (Gal et al., 2012).

### **4.4 Bestimmung von Gb3 und lyso-Gb3**

Die Bestimmung von Gb3 im Urin oder in Gewebebiopsien kann prinzipiell Hinweise auf das Vorliegen eines M. Fabry liefern. Für eine sichere Diagnose anhand von Gb3 gibt es bisher jedoch keine ausreichende Evidenz. Ein neuer Biomarker, lyso-Gb3, kann zur Verbesserung der Diagnosestellung und vor allem dem Monitoring beitragen (Aerts et al., 2008).

#### 4.5 Differenzialdiagnose

**Das Spektrum möglicher Differenzialdiagnosen bei M. Fabry ist breit und muss in Zusammenhang mit der führenden klinischen Symptomatik betrachtet werden (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Häufige Fehldiagnosen sind z. B. Wachstumsschmerzen, Reizdarm-Syndrom, M. Menière, M. Osler, Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, Multiple Sklerose, kryptogener Schlaganfall oder neuropsychologische Störungen (Mehta A et al., 2004).

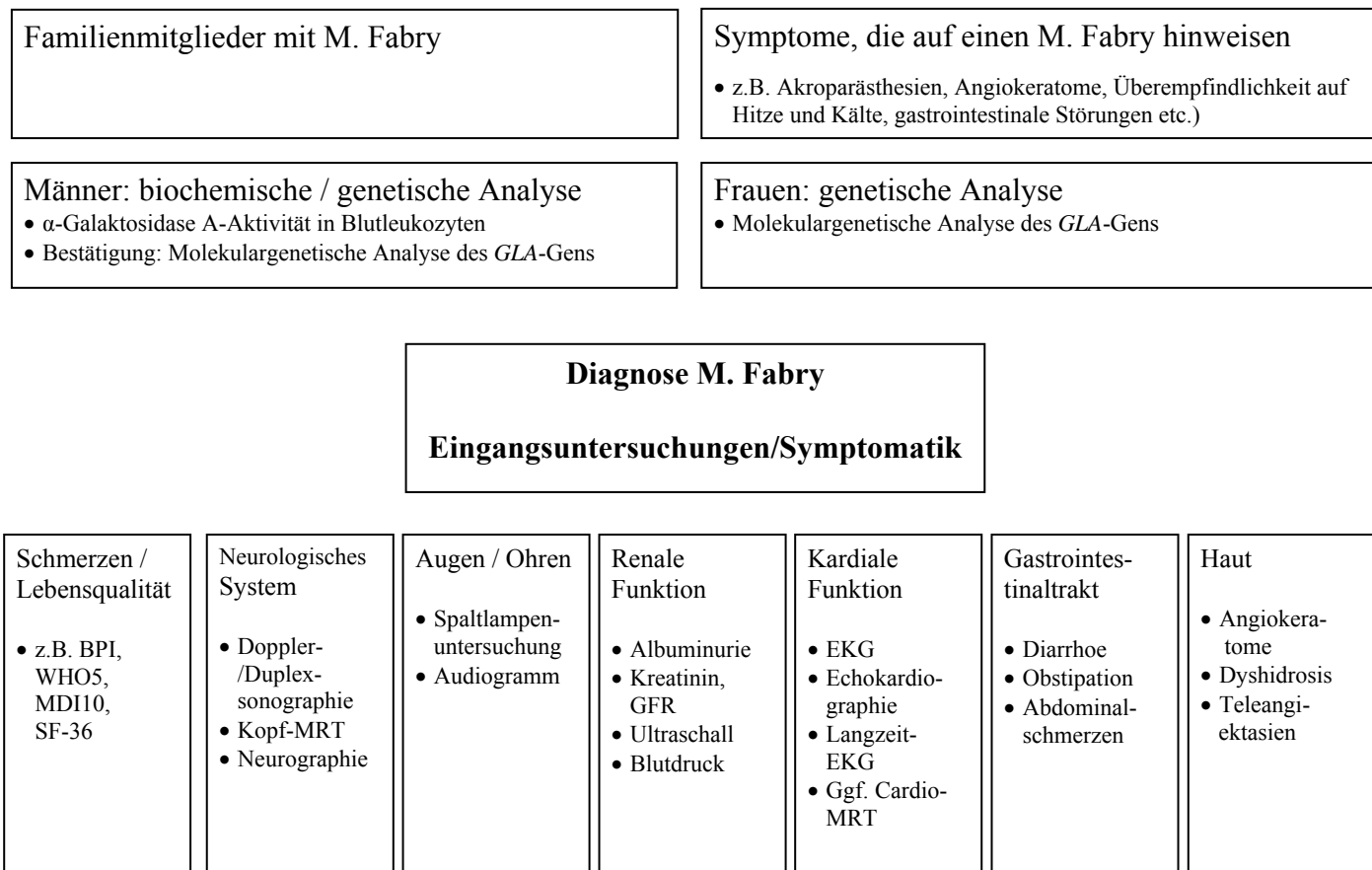
#### 5. Diagnostik bei bestätigtem M. Fabry

**Nach Diagnose eines M. Fabry sollte eine Eingangsuntersuchung der typischerweise betroffenen Organe und Organsysteme durchgeführt werden. Dazu gehören obligat Haut, Gastrointestinaltrakt, Augen, Ohren, Gehirn, Nervensystem (einschließlich Schmerzen und Lebensqualität), Herz und Nieren (siehe Abbildung 1).**

Kommentar:

- Manifestationen wie Nephropathie, kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen können lebensbegrenzend sein und sollten im Rahmen von 12-monatigen Follow-up-Untersuchungen kontrolliert werden.
- Die Eingangsuntersuchungen und Follow-up Analysen sind bei Frauen und Männern gleich.

**Abbildung 1** Algorithmus für die Diagnose und Betreuung von Patienten mit M. Fabry (adaptiert nach Mehta A et al., 2010).



## 5.1 Nieren

### 5.1.1 Eingangsuntersuchung

**Für die frühe Diagnose des M. Fabry und zum rechtzeitigen Erkennen der prognostisch ungünstigen Fabry-Nephropathie sollte bei jedem Patienten eine ausgedehnte Diagnostik erfolgen.**

Kommentar: Kinder und Erwachsene mit M. Fabry sollten bei der Eingangsuntersuchung auf eine renale Manifestation (reduzierte glomeruläre Filtrationsrate, Fabry-Nephropathie) hin untersucht werde. Dazu sollten die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden:

- Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels MDRD-Formel oder Schwartz-Formel (Abschätzung der GFR bei Kindern, Schwartz et al., 2009)
- Eiweißausscheidung im Urin
  - Teststreifen (Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie)

- Ges. Eiweiß- und Albumin/Kreatinin-Quotient im Spontanurin
- Eiweiß im 24-Stunden Urin
- Ultraschall (vaskuläre Läsionen)
- 24h-Blutdruckmessung

Bei gesichertem M. Fabry und Verdacht auf eine Zweiterkrankung kann eine Nieren-Histologie (Biopsie) zur Differenzialdiagnostik sinnvoll/notwendig sein.

Für die Diagnosesicherung und Verlaufskontrolle wird die Nierenbiopsie außerhalb von kontrollierten Studien (Ethikvotum) nicht empfohlen.

### **5.1.2 Follow-up**

#### **Unabhängig vom Vorliegen nephrologischer Symptome sollten alle 12 Monate Follow-up Analysen erfolgen**

Kommentar: Folgende Untersuchungen sollten bei Kindern und Erwachsenen erfolgen:

- Kreatinin, Kreatinin-Clearance, GFR (MDRD-Formel) oder Schwartz-Formel (Abschätzung der GFR bei Kindern)
- Eiweißausscheidung im Urin
  - Teststreifen (Mikroalbuminurie bzw.. Proteinurie)
  - Ges. Eiweiß/Kreatinin- und Albumin/Kreatinin-Quotient im Spontanurin
  - ggf. Eiweiß im 24-Stunden Urin
- Blutdruckmessung

Ultraschall ist nur bei Bedarf erforderlich (keine Fabry-spezifischen Befunde). Eine Nierenbiopsie (Histologie) sollte nur im Falle einer Progredienz der Erkrankung trotz ERT (aus prognostischen Gründen) erwogen werden.

## 5.2 Herz

### 5.2.1 Eingangsuntersuchung

**Eine umfangreiche kardiale Diagnostik sollte bei jedem Patienten mit neu diagnostizierter Fabry-Erkrankung durchgeführt werden.**

Kommentar: Bei jedem Patienten mit M. Fabry sollte bei der Erstvorstellung zum einen nach einer kardialen Beteiligung gesucht und zum anderen eine Evaluierung der potentiellen Kardiomyopathie durchgeführt werden. Diesbezüglich sollte folgende Diagnostik veranlasst werden:

- EKG
- 24-Stunden-EKG
- Echokardiographie
- Kardiale Kernspintomographie (mit Late Enhancement Imaging)

Diese Empfehlungen gelten für Kinder und Erwachsene. Im Rahmen der EKG-Diagnostik wird insbesondere nach Repolarisationsstörungen, Hypertrophiezeichen und verkürztem PQ-Intervall (Ruhe-EKG) und malignen Herzrhythmusstörungen (24-Stunden-EKG) gesucht. Im Rahmen der Echokardiographie sollte ein Standarddatensatz erhoben und dabei insbesondere die enddiastolischen Wandstärken des Septums und der posterioren Wand sowie die systolische und diastolische Funktion quantifiziert werden. Nach einer potentiellen Replacementfibrose sollte mit Hilfe der Kernspintomographie gesucht werden.

Eine Koronarangiographie und Myokardbiopsie sollte nur bei sehr speziellen Indikationen durchgeführt werden: Die Myokardbiopsie erlaubt eine diagnostische Klärung, ob eine kardiale Beteiligung vorliegt. Sie ist jedoch nach derzeitigem Wissen nicht indiziert, wenn ein Mutationsnachweis gegeben ist oder bei männlichen Patienten mit eindeutig reduzierter Enzymaktivität.

### 5.2.2 Follow-up

Bei Vorhandensein von kardiologischen Befunden oder Symptomen sollte eine Follow-up Untersuchung alle 12 Monate durchgeführt werden. Bei Fehlen kardiologischer Symptome bzw. Befunden sind Verlaufsuntersuchungen alle 24 Monate ausreichend. Grundsätzlich sollten die gleichen Untersuchungen wie bei der Eingangsuntersuchung durchgeführt werden.

### 5.3 Nervensystem

Die Beurteilung der organspezifischen neurologischen Manifestationen bei M. Fabry erfolgt grundsätzlich im Kontext zur Gesamtmanifestation und zum Grad der Mitbeteiligung anderer Organe (insbesondere Herz und Nieren).

#### 5.3.1 Eingangsuntersuchung

**Bei der Evaluation der neurologischen Symptomatik des M. Fabry sollten klinische Untersuchungen mit dem Fokus auf vaskuläre Symptome und die Involvierung des autonomen Nervensystems erfolgen.**

Kommentar: Die folgenden Untersuchungen sollten bei Kindern und Erwachsenen durchgeführt werden:

- Doppler- und Duplexsonographie: Bei M. Fabry finden sich nur in einigen Fällen makroangiopathische Gefäße; typisch ist hingegen die Intima-Media-Verdickung (homogen einheitlich, in der Regel keine Intima-Ulzerationen). Ein wichtiger Hinweis ist die Ektasie der Arteria basilaris.
- Kopf-MRT
- Bewertung von Schmerzintensität und Lebensqualität: z. B. BPI (Schmerzfragebogen), WHO5 (Depressionsfragebogen), MDI10 (ermöglicht Klassifikation nach ICD10) oder/und SF-36 (Nachteil: sehr umfangreich)

#### 5.3.2 Follow-up

**Bei Vorhandensein neurologischer (insbesondere vaskulärer) Symptome sollten Follow-up Analysen alle 12 Monate erfolgen. Bei Fehlen neurologischer Symptome sind Follow-up Analysen alle 24 Monate sinnvoll.**

Kommentar: Folgende Untersuchungen werden für Kinder und Erwachsene empfohlen:

- Doppler- und Duplexsonographie
- SF-36, BPI bzw. alternativ ausgewählte Fragebögen.
- Kopf-MRT



Bei klinischem Progress oder Neuauftreten von Symptomen trotz ERT:

- Doppler- und Duplexsonographie
- Kopf-MRT
- SF-36, BPI bzw. alternativ ausgewählte Fragebögen

## **5.4 Gastrointestinaltrakt**

**Die gastrointestinale Diagnostik folgt im Wesentlichen dem generellen Vorgehen bei abdominellen Beschwerden und wird routinemäßig einen transabdominellen Ultraschall, eine Gastroskopie (ÖGD mit Biopsien) sowie eine Koloskopie (mit Biopsien) umfassen. Weiterführend können ggf. ein H2-Atemtest und eine Kapselvideoendoskopie in Frage kommen.**

Kommentar: Es ist zu beachten, dass trotz ausgeprägtem gastrointestinalen Beschwerdebild alle apparativen und laborchemischen Untersuchungen ergebnislos bleiben können (MacDermot et al., 2001).

## **5.5 Ohren**

### **5.5.1 Eingangsuntersuchung**

**Bei allen Fabry-Patienten sollten bei der Eingangsuntersuchung eine HNO-ärztliche Vorstellung erfolgen, insbesondere dann wenn eine Hörminderung, Tinnitus oder eine Gleichgewichtsstörung bereits vorliegt.**

Kommentar: Folgende Untersuchungen werden für Kinder und Erwachsene empfohlen:

- HNO-ärztliche Untersuchung mit Hör- und ggf. Tinnitusdiagnostik
- Prüfung des Vestibularapparates

### **5.5.2 Follow-up**

**Bei bereits vorliegender Hörminderung, Tinnitus oder Gleichgewichtsstörungen sollten Follow-up Analysen alle 12 Monate erfolgen, andernfalls sind Follow-up Analysen alle 24 Monate sinnvoll.**

Kommentar: Folgende Untersuchungen werden für Kinder und Erwachsene empfohlen:

- Tonschwellenaudiometrische Untersuchungen
- Ggf. Tinnitus- und Gleichgewichtsdagnostik

## **6. Depressionen und Lebensqualität**

**Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte bei Kindern und Erwachsenen als ergänzendes Monitoring-Instrument regelmäßig erfasst werden.**

Kommentar: Eine multisystemische Krankheit, die durch chronische Beschwerden (v. a. Schmerzen), eine lange Diagnosedauer und eine verkürzten Lebenserwartung charakterisiert ist, legt ein erhöhtes Risiko für affektive Störungen nahe: In einer Untersuchung von Cole und Mitarbeitern litt fast die Hälfte der befragten Fabry-Patienten unter einer klinisch manifesten Depression (Cole et al., 2007).

Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches, psychisches und soziales Befinden sowie Funktionsfähigkeit) zeigten ebenfalls entsprechende Einschränkungen. Eine Erhebung aus Großbritannien bei 38 Männern mit M. Fabry (SF-36 und EQ-5D-Fragebogen) ergab in allen Testdimensionen eine signifikant verminderte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung (Miners et al., 2002). Eine ähnliche Untersuchung bei US-amerikanischen Männern mit M. Fabry bestätigte diese Erkenntnisse (Gold et al., 2002). Eine Phase-III-B-Studie aus Deutschland zeigte für Frauen mit M. Fabry in allen Dimensionen des SF-36 eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung (Baehner et al., 2003). Andere Studien bei heterozygoten Frauen haben ebenfalls wesentliche Einschränkungen der Lebensqualität nachgewiesen (Street et al., 2006; Wang et al., 2007). Eine weitere Untersuchung von Hoffmann und Mitarbeitern bestätigte die signifikant niedrigere Lebensqualität (EQ-5D-Fragebogen) bei 120 Männern und Frauen (Hoffmann et al., 2005).

Auch bei Kindern mit M. Fabry wurde bereits eine reduzierte Lebensqualität in einigen Dimensionen der HRQOL im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen festgestellt (Hopkin et al., 2008; Ries et al., 2005).

## **7. Therapie und Betreuung**

Die Therapie des M. Fabry erfordert eine enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachdisziplinen. Dazu gehören in erster Linie hausärztliche Internisten, Pädiater, Nephrologen, Kardiologen, Neurologen, Gastroenterologen, Dermatologen, Ophthalmologen, HNO-Ärzte/Pädaudiologen und Humangenetiker. Eine psychiatrische bzw. psychosomatische Mitbetreuung ist in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsstatus erforderlich.

**Nach bestätigter Diagnose sollte der Patient zur Eingangsuntersuchung und Therapieplanung an ein in der Diagnose und Therapie der Erkrankung erfahrenes Zentrum überwiesen werden.**

Kommentar: Folgende Therapieziele werden angestrebt:

- Reduktion von Beschwerden (v. a. Schmerzlinderung),
- Verhinderung der Progression von Organmanifestationen (v. a. an Niere, Herz und ZNS),
- Verbesserung der Lebensqualität und der Organmanifestation
- Normalisierung der Lebenserwartung.

Das derzeit verfügbare Behandlungskonzept bei M. Fabry umfasst die ERT sowie Begleittherapien der Organmanifestationen und Symptome.

Patienten mit M. Fabry benötigen meist eine besonders intensive, aufwändige und multimodale Betreuung.

## **7.1 Enzymersatztherapie**

Seit 2001 ist mit der ERT eine kausale Behandlungsoption verfügbar, um den Mangel bzw. Funktionsverlust der  $\alpha$ -Galaktosidase A (AGLA) zu kompensieren. Das bei der ERT gentechnologisch hergestellte AGLA Enzym wird alle 14 Tage intravenös infundiert. Die Therapie erfolgt lebenslang. Es sind zwei Enzymersatzpräparate zugelassen:

- Agalsidase alfa (Replagal®) wird in einer humanen Zelllinie hergestellt und in einer Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
- Agalsidase beta (Fabrazyme®) wird rekombinant in CHO-Zellen (CHO = Chinese Hamster Ovary) produziert und mit einer Dosis von 1,0 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Ziel der ERT ist es, eine normale Organfunktion aufrechtzuerhalten oder eine im Idealfall vorliegende Organmanifestation rückgängig zu machen. Die ERT ist derzeit die einzige Möglichkeit, die Krankheitsprogression zu verlangsamen und ihren Folgen vorzubeugen (Mehta et al., 2010).

### 7.1.1 Datenlage zur Wirksamkeit

**Klinisch wirksam ist die Enzyersatztherapie insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität, Schmerzen, Nieren- und Herzfunktion (Evidenzgrad Ib).**

Kommentar: Für die ERT mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta liegt nur eine begrenzte Zahl randomisierter, kontrollierter klinischer Studien vor (Eng et al., 2001, Schiffmann et al., 2001; Hajioff et al., 2003; Banikazemi et al., 2007; Hughes et al., 2008). Nach Zulassung der beiden Enzyersatzpräparate im Jahr 2001 wurden diagnostizierte Patienten in der Regel einer ERT zugeführt. Die verfügbaren Daten zur langfristigen Behandlung mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta sind in der Regel aus offenen Verlängerungsstudien der Phase-III-Untersuchungen oder aus den beiden Patientenregistern „Fabry Outcome Survey (FOS)“ und „Fabry Registry“ (siehe Abschnitt 8 „Internationale Patientenregister“) generiert. Es wurden Langzeitdaten mit einer Beobachtungsdauer von bis zu 5 Jahren publiziert.

Therapiestudien mit Agalsidase alfa und Agalsidase beta haben die Abnahme von Gb3 im Urin und Plasma sowie eine Reduktion der mikrovaskulären endothelialen Gb3-Ablagerungen in Niere, Herz und Haut nachgewiesen (Eng et al., 2001; Schiffmann et al., 2001; Baehner et al., 2003; Wilcox et al., 2004; Eto et al., 2005; Ries et al., 2006; Germain et al., 2007; Hughes et al., 2008; Wraith et al., 2008; Whybra et al., 2009). Das Absinken der Plasma-Gb3-Spiegel konnte bereits nach drei Therapiemonaten gezeigt werden (van Bremen et al., 2011).

**Tabelle 2.** Wirksamkeitsnachweis einer ERT bei Patienten mit M. Fabry – Übersicht der Ergebnisse aus klinischen Studien.

<b>Organsystem oder Symptom</b> (Männer, Frauen)	<b>Effekt</b>	<b>Enzym</b>	<b>Referenz</b>
Niere	Stabilisierung der Nierenfunktion oder Verlangsamung der eGFR-Abnahme (Beobachtungsdauer bis zu 4,5 Jahre)	Agalsidase alfa	Branton et al., 2002 Beck et al., 2004 Schwarting et al., 2006 Schiffmann et al., 2006 Feriozzi et al., 2009 West et al., 2009
		Agalsidase beta	Wilcox et al., 2004 Breunig et al., 2006 Germain et al., 2007 Banikazemi et al., 2007
Herz	Reduktion der linksventrikulären Masse (Beobachtungsdauer bis zu 5 Jahre)	Agalsidase alfa	Baehner et al., 2003 Beck et al., 2004 Hughes et al., 2008 Mehta et al., 2009 Whybra et al., 2009
		Agalsidase beta	Weidemann et al., 2003 Spinelli et al., 2004 Imbriaco et al., 2009 Weidemann et al., 2009 Machann et al., 2011
ZNS	Reduktion der erhöhten Blutströmungsgeschwindigkeit	Agalsidase alfa	Moore et al., 2001 Moore et al., 2002
Gastro-intestinaltrakt	Abnahme von Intensität und Frequenz der gastrointestinalen Symptome (Abdominalschmerzen, Diarrhö)	Agalsidase alfa	Dehout et al., 2004 Hoffmann et al., 2007 [b]
		Agalsidase beta	Banikazemi et al., 2005
Gehör	Stabilisierung des Hörvermögens	Agalsidase alfa	Hajioff et al., 2003 Hajioff et al., 2006
Schmerzen	Kontinuierliche Reduktion neuropathischer Schmerzen und Stabilisierung (BPI; Beobachtungsdauer bis zu 5 Jahre)	Agalsidase alfa	Schiffmann et al., 2001 Beck et al., 2004 Hoffmann et al., 2005 Hoffmann et al., 2007 [a] Mehta et al., 2009 Whybra et al., 2009

Peripheres Nervensystem	Verbesserung der peripheren Nervenfunktion	Agalsidase beta	Hilz et al., 2004
Dyshidrose	Verbesserung der gestörten Schweißproduktion	Agalsidase alfa	Schiffmann et al., 2003
<b>Spezielle Populationen</b>			
<b>Spezielle Populationen</b>	<b>Effekt</b>	<b>Enzym</b>	<b>Referenz</b>
Kinder	Schmerzreduktion (BPI), Abnahme des Schmerzmittelverbrauchs (Beobachtungsdauer bis zu 4 Jahre)	Agalsidase alfa	Ries et al., 2006 Ramaswami et al., 2007 Schiffmann et al., 2010
	Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität (Jungen) (Beobachtungsdauer bis zu 4 Jahre)	Agalsidase alfa	Ries et al., 2006 Schiffmann et al., 2010
	Verbesserung der gestörten Schweißproduktion	Agalsidase alfa	Ries et al., 2006
	Reduktion der gastrointestinalen Symptome (Abdominalschmerzen)	Agalsidase alfa	Hoffmann et al., 2007 [b]
Agalsidase beta		Wraith et al., 2008	
<b>Lebensqualität (QoL)</b>			
(Männer, Frauen, Kinder)	Verbesserung im EuroQol (Beobachtungsdauer über 5 Jahre)	Agalsidase alfa	Mehta et al., 2009
	Verbesserung im EQ-5D	Agalsidase alfa	Beck et al., 2004 Hoffmann et al., 2005
	Verbesserung im SF-36	Agalsidase beta	Watt et al., 2010
	Verbesserung der schmerzbezogenen QoL bei Kindern	Agalsidase alfa	Ramaswami et al., 2007

In einer Untersuchung von Banikazemi und Mitarbeitern bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung verzögerte eine ERT im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zum ersten klinischen Ereignis (renal, kardial, zerebrovaskulär oder Tod) signifikant. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug in dieser Studie 18,5 Monate (Banikazemi et al., 2007). Andere Studien zur ERT bestätigen die klinische Wirksamkeit insbesondere im Hinblick auf Schmerzen, Lebensqualität und die lebensbegrenzenden Organmanifestationen an Nieren und Herz (siehe Tabelle 2).

Die Wirksamkeit der ERT wurde auch bei Kindern nachgewiesen (siehe Tabelle 2).

Beide zur Verfügung stehenden Substanzen weisen Abweichungen im Glykosylierungsmuster auf (Lee et al., 2003). Aus der bisher verfügbaren Datenlage ergeben sich keine Hinweise für klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit. Eine unabhängige Studie in Kanada

untersucht derzeit Agalsidase alfa 0,2 mg/kg und Agalsidase beta 1,0 mg/kg im direkten Vergleich – weitere Ergebnisse aus dieser Studie werden in naher Zukunft erwartet (Sirrs et al., 2010).

**Die ERT kann eine Linderung der neuropathischen Schmerzen bewirken (Evidenzgrad I b).**

Kommentar: In einer Phase I/II-Studie hat die Infusion von 5 Dosen Agalsidase beta (0,3-3,0 mg/kg alle zwei Wochen) im Vergleich zum Untersuchungsbeginn eine Verbesserung des Gesamtschmerzempfindens und der aktuellen Schmerzintensität bewirkt (Eng et al., 2001). Auch in der doppelblind randomisierten, kontrollierten Studie für Agalsidase alfa berichteten die Patienten über signifikant weniger Schmerzen unter ERT, während dies in der Placebo-Gruppe nicht berichtet wurde (Schiffmann et al., 2001). Eine Nachbeobachtung dieser Patienten über 3 Jahre hinweg bestätigte diese Ergebnisse (Schiffmann et al., 2003).

Die doppel-blind randomisierte, kontrollierte Studie für Agalsidase beta hat zwar nach 20 Wochen ERT ebenfalls eine signifikante Verbesserung des Schmerzempfindens im Vergleich zum Untersuchungsbeginn gezeigt, jedoch war dies auch in der Placebo-Gruppe der Fall (Eng et al., 2001).

Auch die langfristige, retrospektive Auswertung größerer Patientengruppen lässt keine einheitliche Bewertung der Effektivität der ERT auf die Schmerzen zu. Eine retrospektive Analyse von 752 Patienten mit M. Fabry (393 Frauen, 353 Männer) aus der FOS-Datenbank hat eine Verbesserung der Schmerzen nach 24 und 36 Monaten gezeigt (Hoffmann et al., 2007 [b]).

Eine andere Auswertung der FOS-Datenbank, die nur die Frauen betrachtete, konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen (Hughes et al., 2011). Die Autoren schlossen, dass eine Verbesserung der Schmerzen möglicherweise insbesondere in einem frühen Therapiestadium zu erreichen sei, langfristig jedoch weniger ausgeprägt sei. Dies steht im Widerspruch zu Mehta et al., die nach fünf Jahren ERT über eine signifikante Verbesserung der Schmerzen bei 181 Erwachsenen (davon 126 Männer) berichteten (Mehta et al., 2010).

Erfahrungen der ERT bei Kindern mit M. Fabry sind hinsichtlich der Schmerzverbesserung ebenfalls heterogen. Ergebnisse einer prospektiven, offenen Studie zur Sicherheit und Effektivität der ERT bei Kindern ergaben eine anhaltende signifikante Verbesserung der Schmerzintensität im Vergleich zum Untersuchungsbeginn (Schiffman et al., 2010).

Ramaswami et al. konnten bei einer retrospektiven FOS-Analyse der Daten von 98 Kindern für die Gesamtpopulation hingegen keine signifikante Reduktion der Schmerzprävalenz nach bis zu zwei Jahren finden (Ramaswami et al., 2011). Die Patienten, die jedoch zum Untersuchungsbeginn

bereits über Schmerzattacken oder chronische Schmerzen geklagt hatten, berichteten nach zwei Jahren eine Verbesserung dieser Beschwerden.

Die verschiedenen Studienansätze und die Wahl teils sehr unterschiedlicher Instrumente zur Erfassung der Schmerzen müssen bei der Beurteilung dieser Ergebnisse sicher berücksichtigt werden. Generell scheint die ERT bei Patienten mit M. Fabry jedoch die Regeneration von Nervenfasern in proximalen Hautgebieten bewirken zu können (Üceyler et al., 2011). Die Tatsache, dass nicht alle Patienten eine Verbesserung der Schmerzen berichteten, könnte ursächlich mit einer bereits irreversiblen Schädigung der Nervenfasern in Zusammenhang stehen und für den frühzeitigen Beginn der ERT bei M. Fabry sprechen (Hilz et al., 2004).

Bei Schmerzen, die durch übliche Analgetika nicht zu beherrschen sind und auch auf eine ERT nicht ansprechen, kann der Einsatz von Gabapentin (Ries et al., 2003) und Carbamazepin (Filling-Katz et al., 1989) sinnvoll sein.

### **7.1.2 Indikation und Therapiebeginn**

**Bei M. Fabry ist eine ERT die einzige Möglichkeit, der Krankheitsprogression und ihren Folgen vorzubeugen (Evidenzgrad I b).**

Kommentar: Um die primären Gb3-Ablagerungen und daraus resultierende klinische Manifestationen zu verhindern, sollte die ERT nach gesicherter Diagnose eines M. Fabry und entsprechender Dokumentation des klinischen Schweregrades bzw. der Progredienz von Symptomen möglichst frühzeitig eingesetzt werden.

Empfehlung für männliche und weibliche Patienten:

- Die Indikation zur ERT ist unabhängig vom Alter immer bei Zeichen einer relevanten Organmanifestation (Herz, Niere, Gehirn, Schmerzen) gegeben. Die Behandlung ist lebenslang erforderlich.



### 7.1.3 Verträglichkeit

**Die ERT ist insgesamt ohne Unterschiede zwischen Männern und Frauen oder Kindern und Erwachsenen gut verträglich (Evidenzgrad II b).**

Kommentar: Als häufigstes unerwünschtes Ereignis einer ERT können Infusionsreaktionen auftreten. Diese umfassen vor allem Kopfschmerzen, Parästhesien, Rötungen, Hitzewallungen, Fieber, Schüttelfrost, Kältegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit (Fachinformation Fabrazyme<sup>®</sup> 2010, Fachinformation Replagal<sup>®</sup> 2010). Die meisten Infusionsreaktionen waren in den Therapiestudien leicht bis moderat. Sie treten in der Regel während der ersten drei Monate nach Therapiebeginn auf und nahmen in der Frequenz mit der Dauer der ERT wieder ab. Nach primärer Behandlung der Beschwerden (Reduktion der Infusionsrate, Verabreichung von nicht-steroidalen Antiphlogistika, Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden) kann die Infusion erfahrungsgemäß nach wenigen Wochen/Monaten wieder ohne diese Begleitmaßnahmen fortgeführt werden.

#### **Antikörperbildung**

**Wenn die Effektivität der ERT abnimmt, sollte eine Antikörper-Bestimmung erfolgen. Bei einem positiven Befund kann ein Präparatewechsel in Erwägung gezogen werden (Evidenzgrad IV).**

Kommentar: Eine mögliche Ursache für Infusionsreaktionen ist die Serokonversion mit Bildung von Antikörpern (Ak) gegen Humanproteine. In klinischen Studien entwickelte unter Agalsidase beta die Mehrzahl (> 80%) der behandelten Patienten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate IgG-Ak (Fachinformation Fabrazyme<sup>®</sup> 2010), unter Agalsidase alfa waren es in der Gruppe der männlichen Patienten etwa 24%, bei weiblichen Patienten ließen sich keine Antikörper nachweisen (Fachinformation Replagal<sup>®</sup> 2010). Es ist bisher unklar, welchen Einfluss die Ak-Bildung auf die Wirksamkeit der Behandlung hat. Nach der Infusion von Agalsidase beta wurden bei einer begrenzten Patientenzahl auch IgE-Antikörper nachgewiesen (Fachinformation Fabrazyme<sup>®</sup> 2010).

#### **7.1.4 Besonderheiten der Therapie bei Frauen**

**Es besteht keine Indikation, während einer Schwangerschaft die ERT zu unterbrechen (Evidenzgrad III).**

Kommentar: Die Indikation zur ERT sollte bei heterozygoten Frauen anhand der gleichen Kriterien gestellt werden wie bei hemizygoten Männern (Baehner et al., 2003, Mehta et al., 2004). Eine ERT ist bei Frauen insbesondere angezeigt, wenn folgende Symptome bzw. Organmanifestationen vorliegen: Proteinurie, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie oder/und Akroparästhesien, die nicht nur vorübergehend auftreten und nicht oder nicht ausreichend auf Analgetika ansprechen (Weidemann et al., 2011).

Auch in der Schwangerschaft soll die ERT weitergeführt werden, da schädliche Einflüsse auf Mutter oder Kind durch die Enzymgabe in mehreren Fallstudien bisher nicht beobachtet wurden (Wendt et al., 2005; Germain et al., 2010; Politei et al., 2010), andererseits eine Progression der Erkrankung ohne ERT belegt ist.

#### **7.1.5 Besonderheiten der Therapie bei Kindern**

**Verschiedene Studien haben die Effektivität der ERT auch bei Kindern belegt (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Unter der Behandlung zeigte sich ein Rückgang der Akroparästhesien (Ries et al., 2006; Ramaswami et al., 2007; Schiffmann et al., 2010) und der abdominellen Beschwerden (Hoffmann et al., 2007 [b]; Wraith et al., 2008). Ebenso wurden eine Normalisierung der Herzfrequenzvariabilität des Herzens (Ries et al., 2006; Schiffmann et al., 2010) und eine Verbesserung der gestörten Schweißproduktion beobachtet (Ries et al., 2006). In allen Studien konnte ein Rückgang der Gb3-Konzentrationen in Serum und Urin nachgewiesen werden (siehe Tabelle 4).

#### **7.1.6 Lebensqualität**

**Unter ERT lässt sich für einen großen Teil der männlichen und weiblichen Patienten mit M. Fabry, unabhängig davon welches Präparat eingesetzt wird, eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Aus den doppelblind randomisierten Studien zur ERT bei M. Fabry sowohl mit Agalsidase alfa wie auch mit Agalsidase beta ließ sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zunächst nicht sicher ableiten. Schiffmann et al. haben die mit Schmerzen

verbundene Lebensqualität vor und während ERT bei Männern mit M. Fabry zwar erfasst, doch handelt es sich bei diesem Parameter nicht um eine Dimension eines Lebensqualitätsinstruments, sondern um eine Dimension des Brief-Pain-Inventory-Schmerzfragebogens (Schiffmann et al., 2001). Dennoch zeigte sich bei den 24 Wochen mit Agalsidase alfa behandelten Männern eine signifikante Verbesserung der schmerzbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo (Evidenz Ib). Unter Therapie mit Agalsidase beta konnte in der doppelblind-randomisierten kontrollierten Studie von Eng et al. zwar eine Verbesserung in zwei Dimensionen des SF-36 beobachtet werden (körperliche und emotionale Funktionen), doch berichteten auch die mit Placebo behandelten Männer mit M. Fabry nach 6 Monaten eine Verbesserung von körperlichen Funktionen und Körperschmerz (Eng et al., 2001). Inzwischen haben zahlreiche Arbeiten die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit M. Fabry unter der Therapie sowohl mit Agalsidase alfa wie auch mit Agalsidase beta und sowohl für Frauen als auch für Männer deutlich gezeigt (Baehner et al., 2003; Hoffmann et al., 2005; Eto et al., 2005; Watt et al., 2010).

Eine Vier-Jahres-Auswertung des Fabry-Outcome-Surveys erbrachte lediglich eine Tendenz zur verbesserten Lebensqualität bei Männern und Frauen unter ERT (Hughes et al., 2011). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Populationsgröße wahrscheinlich zu gering war, um einen Effekt sicher aufzuzeigen. In einer Fünf-Jahres-Analyse der gleichen Datenbank konnte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Mehta et al., 2009).

Auch bei Kindern konnte – schon nach einer Interventionszeit von 12 bis 23 Wochen – eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach Beginn der ERT beobachtet werden (Ramaswami et al., 2007).

**Eine regelmäßige Erhebung der Lebensqualität bei Patienten mit M. Fabry unter ERT ist wünschenswert und sinnvoll (Evidenzgrad I b).**

Kommentar: Zwar ersetzt der Gebrauch eines standardisierten Fragebogens nicht das ärztliche Erkunden nach dem Wohlbefinden des Patienten und einer sorgfältigen Therapieüberwachung. Der Einsatz eines standardisierten, validierten, altersgerechten Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität kann jedoch dazu beitragen, Veränderungen unter der Therapie objektivierbar zu machen.

### 7.1.7 Heiminfusionstherapie

**Wenn der Patient etwa 6 ERT-Behandlungen in der Klinik bzw. Praxis erhalten hat und keine Infusionsreaktionen aufgetreten sind, kann eine Verlagerung der Infusionen in die häusliche Umgebung des Patienten erfolgen (Evidenzgrad II b).**

Kommentar: Eine Verlagerung der Infusionen in das häusliche Umfeld erleichtert meist den Umgang mit der Erkrankung und verbessert die Compliance. Erfahrungen mit der Heiminfusionstherapie bei M. Fabry liegen mittlerweile aus verschiedenen Ländern vor (Milligan et al., 2006; Linthorst et al., 2006; Schiffmann et al., 2006; Cousins et al., 2008; Guest et al.; 2010).

Folgende Voraussetzungen sind für die Etablierung einer Heimbehandlung obligat:

- Schulung der Personen (z. B. Schwester / Pfleger), welche die Behandlung zu Hause übernehmen (Wissen über M. Fabry und ERT, Praxisroutine im Legen eines venösen Zugangs). Insbesondere müssen Maßnahmen bekannt sein, die im Falle einer Nebenwirkung zu treffen sind.
- Vor Beginn der Heiminfusionstherapie müssen rechtliche Fragen (z. B. Haftung des betreuenden Arztes) abgeklärt werden.

### 7.2 Begleittherapien

Neben der ERT können in Abhängigkeit von Symptomen und Organmanifestationen weitere Behandlungsmaßnahmen erforderlich sein bzw. in Erwägung gezogen werden (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3.** Ergänzende Therapieoptionen bei Symptomen bzw. Folgeschäden des M. Fabry (adaptiert nach Hughes et al., 2005; Eng et al., 2006; Mehta et al., 2010; Weidemann et al., 2011).

Schmerzen	Vermeiden von Triggermechanismen (körperliche Anstrengung, Hitze, starke Temperaturschwankungen, Stress, Übermüdung); Antikonvulsiva (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Gabapentin, Topiramid), trizyklische Antidepressiva
Nierenfunktionsstörung, Proteinurie	ACE-Inhibitoren, Sartane, Anämie-Management
Nierenversagen	Dialyse oder Transplantation
Hypertonie	Antihypertensiva, z. B. ACE-Hemmer (keine Betablocker bei Sinusbradykardie)
Tachykardie	Antiarrhythmika, Implantation eines Defibrillators (ICD)
Bradykardie	Implantation eines Herzschrittmachers
Herzinsuffizienz	Diuretika, ACE-Inhibitoren (ggf. Sartane bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), Schrittmacher bzw. ICD Therapie, Herztransplantation
Koronararterien-Stenose	PTCA, CABG
Zerebrovaskuläre Erkrankung	Schlaganfall-Prophylaxe (z. B. Aspirin oder andere Thrombozytenaggregationshemmer)
Dyslipidämie	Statine
Atemwegsobstruktion	Nikotinverzicht, Therapieversuch mit Bronchodilatoren
Schweißsekretionsstörungen	Evtl. Injektion von Botulinumtoxin zur Inhibition der Schweißsekretion bei Hyperhidrose
Verzögerte Magenentleerung, Dyspepsie	Kleine und häufige Mahlzeiten; Metoclopramid, H <sub>2</sub> -Blocker
Ausgeprägte Hörminderung	Hörgeräte, Cochlea-Implantat
Depressionen	Psychiatrische / psychologische Betreuung; Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

### 7.2.1 Nephrologische Zusatztherapie

**Bei Vorliegen einer Proteinurie und/oder Hypertonie sollte eine Zusatztherapie erfolgen, wie sie auch bei anderen chronischen Nierenerkrankungen zur Progressionsverzögerung angewandt wird (Evidenzgrad III).**

Kommentar: Die konsequente Anwendung der ACE-Hemmer oder AT-2-Blocker (Sartane) in Verbindung mit einer ERT ist bei M. Fabry bisher nur in nicht-kontrollierten Fallserien untersucht (Tahir et al., 2007). Problematisch kann in dieser Hinsicht ein relativ niedriger Blutdruck sein, der die Compliance bei der Medikamenteneinnahme beeinträchtigt. Die genannte Begleittherapie bei M. Fabry zielt allerdings nicht primär auf die Blutdrucksenkung bis zum Erreichen eines vorbestimmten Zielwerts. Vielmehr wird sie in erster Linie zur Stabilisierung der Nierenfunktion und zur Reduktion der Proteinurie auf ein Minimum eingesetzt.

**Eine terminale Niereninsuffizienz wird genauso behandelt wie bei Patienten ohne M. Fabry (Evidenzgrad III).**

Kommentar: Bei terminal niereninsuffizienten Patienten ist die Durchführung einer Hämö- oder einer Peritonealdialyse indiziert. Es besteht keine Kontraindikation für eine Nierentransplantation. Nach Nierentransplantation wurde ein Rezidiv im Transplantat aufgrund der normalen Funktion der  $\alpha$ -Galaktosidase im transplantierten Organ noch nie beschrieben. Wegen der weiterhin bestehenden pathologischen Stoffwechselsituation sollte die ERT zur Verhinderung extrarenaler Schäden unverändert fortgeführt werden. Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit einer ERT bei nierentransplantierten Patienten sind publiziert (Ojo et al., 2000; Pastores et al., 2007; Mignani et al., 2008; Cybulla et al., 2009).

### 7.2.2 Kardiologische Zusatztherapie

**Eine kardiologische Zusatztherapie sollte bei jedem Patienten mit M. Fabry und Kardiomyopathie durchgeführt werden (Evidenzgrad III)**

Kommentar: Insbesondere bei fortgeschrittener Kardiomyopathie ist eine Zusatztherapie notwendig. Eine zentrale Rolle spielen in diesem Zusammenhang ACE-Hemmer, die sich positiv auf die Regression der Hypertrophie auswirken können. Hierbei ist aber zu beachten, dass insbesondere Patienten mit M. Fabry zur Hypotension neigen. Deshalb ist nach Einleitung einer ACE-Hemmertherapie ein gutes Blutdruckmonitoring notwendig (Weidemann et al., 2010).

Weiterhin sollten alle Patienten mit tachykarden Rhythmusstörungen einen  $\beta$ -Blocker erhalten. Dieser ist gleichzeitig gegen ventrikuläre Rhythmusstörungen protektiv wirksam. Da aber viele

Fabry-Patienten auch unter Bradykardien leiden (Shah et al., 2005), sollte insbesondere bei einer typischen Symptomatik wie Schwindel bzw. Synkopen eine solche mittels 24-Stunden-EKG vorher ausgeschlossen werden.

Im Rahmen der antiarrhythmischen Therapie ist zu beachten, dass bei Patienten mit M. Fabry eine Wechselwirkung zwischen Amiodaron und dem zu substituierenden Enzym beschrieben worden ist (Whitley et al., 1983). Daher sollte eine Amiodarontherapie nur nach sehr sorgfältiger Abwägung eingeleitet werden.

Patienten mit fortgeschrittener Kardiomyopathie leiden häufig unter symptomatischen Bradykardien. Daher ist bei diesen Patienten eine Schrittmachertherapie indiziert. Vor der Implantation ist es wichtig, maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen auszuschließen, die typischerweise bei der Endstage-Kardiomyopathie auftreten. Ein Defibrillator (ICD) sollte in diesem Fall implantiert werden „entsprechend der allgemeinen Richtlinien für die ICD Implantation bei malignen Rhythmusstörungen (ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias, Weidemann et al., 2010).

Häufig bestehen bei Patienten mit einer kardialen Beteiligung pektanginöse Beschwerden, die in der Regel nicht auf eine primäre koronare Herzerkrankung zurückzuführen sind, sondern auf eine small vessel disease. Hier können nach Ausschluss einer KHK Nitropräparate oder niedrig dosierte Calciumantagonisten in Erwägung gezogen werden.

### **7.2.3 Neurologische Zusatztherapie**

**Rekurrierende TIAs/Schlaganfälle treten bei ca. 25% aller Fabry-Patienten auf (Evidenzgrad II a).**

Kommentar: Patienten mit M. Fabry haben ein erhöhtes Risiko eine TIA oder einen Schlaganfall zu erleiden (Feldt-Rasmussen, 2011). Bei diesen Patienten treten TIAs und Schlaganfälle häufig früher als bei anderen Patienten auf und das Wiederholungsrisiko ist größer (Mehta et al., 2010; Viana-Baptista, 2011). Daher sind eine konsequente Schlaganfallprophylaxe (Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 75-100 mg bzw. 75 mg Clopidogrel sowie Behandlung der arteriellen Hypertonie) und sekundär präventive Maßnahmen (Nikotinabstinenz, körperliche Aktivität, Behandlung mit Statinen, Einstellung der Stoffwechsellage bei Diabetes mellitus) analog zur AWMF-Leitlinie „Schlaganfall“ (Registernummer 053-011) notwendig.

## **8. Selbsthilfeorganisation**

M. Fabry Selbsthilfegruppe in Deutschland:

MFSH – M. Fabry Selbsthilfegruppe e.V.

Guilleaumestr. 13

51065 Köln

E-Mail: [info@fabry-selbsthilfegruppe.de](mailto:info@fabry-selbsthilfegruppe.de)

Internet: <http://www.fabry-selbsthilfegruppe.de>



## Literatur

1. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias *J Am Coll Cardiol.* 2006 Sep 5;48(5):e247-346.
2. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, van Roomen C, Mirzaian M, Wijburg FA, Linthorst GE, Vedder AC, Rombach SM, Cox-Brinkman J, Somerharju P, Boot RG, Hollak CE, Brady RO, Poorthuis BJ. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(8): 2812-7.
3. Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermatol.* 1898; 10: 113-7.
4. Argoff CE, Barton NW, Brady RO, Ziessman HA. Gastrointestinal symptoms and delayed gastric emptying in Fabry's disease: response to metoclopramide. *NuclMedCommun.* 1998;19(9): 887-91.
5. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis.* 2003; 26: 617-627.
6. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG, Desnick RJ. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 77-86.
7. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 2005; 85: 255-259.
8. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U, Gal A, Mehta A. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 838-844.
9. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin Iii HA, Kopp JB. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore).* 2002; 81: 122-138.
10. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int.* 2006; 69(7): 1216-21.
11. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, Van den Broeck M, Belachew S, Van Broeckhoven C, Redondo P, Hemelsoet D, Fumal A, Jeangette S, Verslegers W, Baker R, Hughes D, De Deyn PP; BeFaS Investigators. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke.* 2010; 41(5): 863-8.
12. Bryan A, Knauff RF, Burns WA. Small bowel perforation in Fabry's disease. *AnnInternMed.* 1977; 86(3): 315-6.
13. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, Mignani R, Parini R, Di Vito R, Giordano GP, Simonelli P, Siciliano G, Borsini W. Central nervous system involvement in anderson-fabry disease: A clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 1249-1254.
14. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, Møller AT, Hilz MJ. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol.* 2011; 11: 61.
15. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology.* 1982; 32(5): 498-502.
16. Cole AL, Lee PJ, Hughes DA, Deegan PB, Waldek S, Lachmann RH. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30: 943-951.
17. Cousins A, Lee P, Rorman D, Raas-Rothschild A, Banikazemi M, Waldek S, Thompson L. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. *Br J Nurs.* 2008; 17: 653-657.
18. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, Schiffmann R. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology.* 1998; 50: 1746-1749.

19. Cybulla M, Walter KN, Schwarting A, Divito R, Feriozzi S, Sunder-Plassmann G. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl Int.* 2009; 22: 475-481.
20. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006; 43: 347-352.
21. Dehout F, Roland D, Treille de Granseigne S, Guillaume B, Van Maldergem L. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy [corrected] in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2004; 27: 499-505.
22. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. Alpha-galactosidase A deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* 2001; pp. 37-174.
23. Dütsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol.* 2002; 19(6): 575-86.
24. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, Breunig F, Charrow J, Germain DP, Nicholls K, Banikazemi M. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(2): 184-92.
25. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, Bultas J, Lee P, Sims K, Brodie SE, Pastores GM, Strotmann JM, Wilcox WR. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med.* 2006; 8: 539-548.
26. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 2001; 345: 9-16.
27. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, Sakai N, Kitagawa T, Suzuki Y, Mochizuki S, Kawakami M, Hosoya T, Owada M, Sakuraba H, Saito H. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 575-583.
28. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Derm Syph.* 1898; 43: 187-200.
29. Fachinformation Fabrazyme<sup>®</sup>, Stand der Information: 01/2010
30. Fachinformation Replagal<sup>®</sup>, Stand der Information: 12/2010
31. Falke K, Büttner A, Schittkowski M, Stachs O, Kraak R, Zhivov A, Rolfs A, Guthoff R. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247(4): 523-34.
32. Feldt-Rasmussen U. Fabry disease and early stroke. *Stroke Res Treat.* 2011; 2011: 615218.
33. Fellgiebel A, Keller I, Martus P, Ropele S, Yakushev I, Böttcher T, Fazekas F, Rolfs A. Basilar artery diameter is a potential screening tool for fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2011; 31: 294-299.
34. Fellgiebel A, Müller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurology.* 2006; 5: 791-795.
35. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, West M, Cybulla M. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. *Am J Nephrol.* 2009; 29: 353-361.
36. Filling-Katz MR, Merrick HF, Fink JK, Miles RB, Sokol J, Barton NW. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology.* 1989; 39(4): 598-600.
37. Flynn DM, Lake BD, Boothby CB, Young EP. Gut lesions in Fabry's disease without a rash. *ArchDisChild.* 1972; 47(251): 26-33.
38. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, Geldenhuys L, West M, Ferluga D, Vujkovic B, Howie AJ, Burns A, Reeve R, Waldek S, Noël LH, Grünfeld JP,

- Valbuena C, Oliveira JP, Müller J, Breunig F, Zhang X, Warnock DG; all members of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(7): 2168-77.
39. Friedman LS, Kirkham SE, Thistlethwaite JR, Platika D, Kolodny EH, Schuffler MD. Jejunal diverticulosis with perforation as a complication of Fabry's disease. *Gastroenterology*. 1984; 86(3): 558-63.
  40. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation*. 2007; 116: 350-351.
  41. Gal A. Molecular genetics of Fabry disease and genotype-phenotype correlation; in Elstein D, Altarescu G, Beck M (eds). *Fabry Disease*. 2010; pp 34–50.
  42. Gal A, Beck M, Winchester B. Clinical utility gene card for: Fabry disease. *Eur J Hum Genet*. 2012; 20(2).
  43. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(2): 509-14.
  44. Gal A, Schäfer E, Rohard I. The genetic basis of Fabry disease. In: Mehta A, et al (eds). *In: Fabry disease: perspectives from five years of FOS*. 2006; pp. 323-330.
  45. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet*. 2002; 3: 10.
  46. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet*. 2005; 68: 93-95.
  47. Germain DP, Bruneval P, Tran TC, Balouet P, Richalet B, Benistan K. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet*. 2010; 53: 111-112.
  48. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R, Wilcox WR, Guffon N. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1547-1557.
  49. Ginsberg L, Valentine A, Mehta A. Fabry disease. *Practical Neurology*. 2005; 5: 110-113.
  50. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, Pashos CL. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res*. 2002; 11: 317-327.
  51. Grewal RP. Stroke in Fabry's disease. *J Neurol*. 1994; 241: 153-156.
  52. Guest JF, Jenssen T, Houge G, Aaseboe W, Tøndel C, Svarstad E. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favours home infusion. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40: 1104-1112.
  53. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2003; 26: 787-794.
  54. Hajioff D, Hegemann S, Hegemann S, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Mehta A, Keilmann A. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36: 663-667.
  55. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Mehta A, Keilmann A. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36: 654-662.
  56. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology*. 2004; 62: 1066-1072.

57. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A [a]. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy—a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 2007; 23: 535-542.
58. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 2005; 42: 247-252.
59. Hoffmann B, Reinhardt D, Koletzko B. Effect of enzyme-replacement therapy on gastrointestinal symptoms in Fabry disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16(10): 1067-9.
60. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S [b]: Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 1447–1453.
61. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, Lemay R, Tylki-Szymanska A, Wilcox WR. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008; 64: 550-555.
62. Hughes DA, Barba Romero MA, Hollak CE, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 2011; 103(3): 207-14.
63. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, Mehta AB. 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: 153-158.
64. Hughes DA, Ramaswami U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S, Apperley G, Cox T and Mehta AB for the National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG). Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry Disease. UK Department of Health 2005; [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_4118404](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4118404).
65. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, Marmo M, Liuzzi R, Visciano B, Cianciaruso B, Salvatore M. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart*. 2009; 95: 1103-1107.
66. Inagaki M, Ohno K, Ohta S, Sakuraba H, Takeshita K. Relief of chronic burning pain in Fabry disease with neurotrophin. *Pediatr Neurol*. 1990; 6(3): 211-3.
67. Kahn P. Anderson-Fabry disease: a histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973; 36(6): 1053-62.
68. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2008; 97: 463-469.
69. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis*. 2009; 32: 739-744.
70. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, Beck M, Ramaswami U, Linhart A, Gal A, Houge G, Widmer U, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int*. 2005; 67: 1955-1960.
71. Lee K, Jin X, Zhang K et al. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L, Qiu H, Seiger K, Barngrover D, McPherson JM, Edmunds T. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology*. 2003; 13: 305-313.
72. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maissonobe T, Caillaud C, Beck M, Sunder-Plassmann G, Linhart A, Mehta A. 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: 1053-1059.
73. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, Elliott PM. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007; 28: 1228-1235.
  74. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet.* 2010; 47(4): 217-22.
  75. Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, Aerts JM, Hollak CE. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 355-360.
  76. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH [a]. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001; 38: 750-760.
  77. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH [b]. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001; 38: 769-775.
  78. Machann W, Breunig F, Weidemann F, Sandstede J, Hahn D, Köstler H, Neubauer S, Wanner C, Beer M. Cardiac energy metabolism is disturbed in Fabry disease and improves with enzyme replacement therapy using recombinant human galactosidase A. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13: 278-283.
  79. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetová D, Dobrovolný R, Hřebíček M, Germain DP, Linhart A. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inher Metab Dis.* 2007; 30: 790-709.
  80. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Schiffmann R, Barbey F, Ries M, Clarke JT. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009; 374: 1986-1996.
  81. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, Rolfs A, Rivera A, Waldek S, Germain DP. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010; 103: 641-659.
  82. Mehta A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 94: 24-27.
  83. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia De Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34: 236-242.
  84. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999; 281: 249-254.
  85. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, Foschi A, Giudicissi A, Gotti E, Lozupone VA, Marchini F, Martinelli F, Bianco F, Panichi V, Procaccini DA, Ragazzoni E, Serra A, Soliani F, Spinelli L, Torti G, Veroux M, Cianciaruso B, Cagnoli L. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23: 1628-1635.
  86. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs.* 2006; 15: 330-333.
  87. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res.* 2002; 11: 127-133.
  88. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol.* 1996; 40: 8-17.
  89. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, Leed PJ, Elliott PM. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease.

- Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003; 24(23): 2151-5.
90. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, Charria-Ortiz G, Ferri R, Arai AE, Brady RO, Schiffmann R. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*. 2002; 33: 525-531.
  91. Moore DF, Scott LTC, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, Pease-Fye M, Ferri R, Brady RO, Herscovitch P, Schiffmann R. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease. *Circulation*. 2001; 104: 1506-1512.
  92. Namdar M, Steffel J, Vidovic M, Brunckhorst CB, Holzmeister J, Lüscher TF, Jenni R, Duru F. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 2011; 97(6): 485-90.
  93. Nelis GF, Jacobs GJ. Anorexia, weight loss, and diarrhea as presenting symptoms of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry-Anderson's disease). *Dig Dis Sci*. 1989; 34(11): 1798-800.
  94. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A: Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005; 33: 164–168.
  95. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, Machann W, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(6): 592-601.
  96. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol*. 2011; 37(1): 37-43.
  97. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B, Anholt L, Freeman H, Thomson AB. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology* 1982; 82: 957-962.
  98. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, Kaplan B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation*. 2000; 69(11): 2337-9.
  99. Orssaud C, Dufier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry disease: A survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet*. 2003; 24: 129-139.
  100. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M, Mehta AB. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 331-337.
  101. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1600-1607.
  102. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol*. 2007; 254: 1433-1442.
  103. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1920-1925.
  104. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, Strotmann J, Tallaj J, Tran TC, West ML, Beitner-Johnson D, Abiose A. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1093-1099.
  105. Peters FPJ, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease:  $\alpha$ -galactosidase deficiency. *Lancet*. 2001; 357: 138-140.
  106. Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 1355-1363.

107. Pitz S, Grube-Einwald K, Renieri G, Reinke J. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic Genet.* 2009; 30: 165-171.
108. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36: 428-429.
109. Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G, Kalkum G, Kampmann C, Beck M. Fabry disease in children and response to enzyme replacement therapy: results from the Fabry Outcome Survey. *Clin Genet.* 2012; 81(5): 485-90.
110. Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, Parini R, Whybra C, Leon Leal JA, Santus F, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr.* 2007; 96: 122-127.
111. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, Widmer U, Beck M. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006; 95: 86-92.
112. Reisin RC, Romero C, Marchesoni C, Nápoli G, Kisinovsky I, Cáceres G, Sevlever G. Brain MRI findings in patients with Fabry disease. *J Neurol Sci.* 2011; 305(1-2): 41-4.
113. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, Pastores G, Lien YH, Kampmann C, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics.* 2006; 118: 924-932.
114. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, Rosing DR, Robinson C, Schaefer E, Gal A, Dambrosia JM, Garman SC, Brady RO, Schiffmann R. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics.* 2005; 115: e344-355.
115. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, Mastroianni MA, Moore DF, Brady RO, Dambrosia JM, Schiffmann R, Brewer CC. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain.* 2007; 130: 143-50.
116. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, Gal A, Beck M. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2003; 162: 767-772.
117. Rolfs A, Böttcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, Walter U, Mix E, Löhr M, Harzer K, Strauss U, Pahnke J, Grossmann A, Benecke R. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005; 366: 1794-1796.
118. Rozenfeld P, Neumann PM. Treatment of fabry disease: current and emerging strategies. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12(6): 916-22.
119. Rowe JW, Gilliam JJ, Warthin TA. Intestinal manifestations of Fabry's disease. *AnnInternMed.* 1974; 81(5): 628-31.
120. Samiy N. Ocular Features of Fabry disease: Diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53: 416-423.
121. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, Khurana RK, Brady RO. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve.* 2003; 28: 703-710.
122. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 2743-2749.
123. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, Pastores GM, Kampmann C, Ries M, Clarke JT. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr.* 2010; 156: 832-837.
124. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. 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: 345-354.
125. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, Sorensen SA, Wilcox WR, Desnick RJ. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of

- cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(7): 2102-11.
126. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol*. 2006; 66: 77-84.
  127. Sergi B, Conti G, Paludetti G, Interdisciplinary Study Group On Fabry Disease. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010; 30: 87-93.
  128. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, Mehta AB, Elliott PM. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 842-846.
  129. Sher NA, Letson Rd, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol*. 1979; 97: 671-676.
  130. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol*. 1981; 76(3): 246-51.
  131. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. 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: 788-794.
  132. Sirrs S, Clarke JT, Bichet DG, Casey R, Lemoine K, Flowerdew G, Sinasac DS, West ML. Baseline characteristics of patients enrolled in the Canadian Fabry Disease Initiative. *Mol Genet Metab*. 2010; 99: 367-373.
  133. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S: Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 210-214.
  134. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79: 31-40.
  135. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, Lo Surdo N, Federico S, Cianciaruso B. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet*. 2004; 66: 158-165.
  136. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin RJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med*. 2006; 8: 346-353.
  137. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2609-2617.
  138. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int*. 2002; 61: 249-255.
  139. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51: 767-776.
  140. Üçeyler N, He L, Schönfeld D, Kahn AK, Reiners K, Hilz MJ, Breunig F, Sommer C. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst*. 2011; 16(4): 304-14.
  141. van Bremen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, Breunig F, Wanner C, Aerts JM, Hollak CE. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1812: 70-76.
  142. Van Wayjen RG. [Enterocolitis as a symptom of angiokeratoma corporis diffusum (Ruiter-Pompen-Wyers-Kuhnau thesaurismosis).]. *NedTijdschrGeneesk*. 1958; 102(39):1941-3.
  143. Viana-Baptista M. Stroke and Fabry disease. *J Neurol*. 2012; 259(6): 1019-28.
  144. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med*. 2007; 9: 34-45.



145. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, Serra AL, Maródi L, Mignani R, Cianciaruso B, Vujkovic B, Lemay R, Beitner-Johnson D, Waldek S, Warnock DG. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 2220-2228.
146. Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Reinke J, Pitz S. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011; 249: 1689-1696.
147. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, Martins AM, Sims K, Beitner-Johnson D, O'Brien F, Feldt-Rasmussen U. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2010; 12: 703-712.
148. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Störk S, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J.* 2005; 26(12): 1221-7.
149. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation.* 2003; 108: 1299-1301.
150. Weidemann F, Linhart A, Monserrat L, Strotmann J. Cardiac challenges in patients with Fabry disease. *Int J Cardiol.* 2010; 141(1): 3-10.
151. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009; 119: 524-529.
152. Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, Ertl G, Wanner C. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 59-67.
153. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, Voelker W, Ertl G, Emmert A, Wanner C, Breunig F. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. *Ultrasound Med Biol.* 2009; 35(5): 730-5.
154. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, Teichmann E, Beck M. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inherit Metab Dis.* 2005; 28: 787-788.
155. West M, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner R, Beck M, Barshop BA, Rhead W, Mensah R, Ries M, Schiffmann R. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1132-1139.
156. Whitley CB, Tsai MY, Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Amiodarone phenocopy of Fabry's keratopathy. *JAMA.* 1983; 249(16): 2177-8.
157. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Bruhl K, Gal A, Bunge S, Beck M. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24: 715-724.
158. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, Kampmann C. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med.* 2009; 11: 441-449.
159. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 2004; 75: 65-74.
160. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, Sims K, Waldek S, Pastores GM, Lee P, Eng CM, Marodi L, Stanford KE, Breunig F, Wanner C, Warnock DG, Lemay RM, Germain DP. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2008; 93: 112-128.

161. Wraith JE, Tytki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, Germain DP. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr.* 2008; 152: 563-570.

### **Abkürzungsverzeichnis**

BPI	Brief Pain Inventory, Schmerzfragebogen
CV	Cornea verticillata
EKG	Elektrokardiogramm
ERT	Enzymersatztherapie
FOS	Fabry Outcome Survey
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-System	Gastrointestinal-System
HRQL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related quality of life)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MDI-0	Major Depression Inventory
MRT	Magnetresonanztomographie
QOL	Quality of Life
SF-36	Short Form 36; Gesundheitsfragebogen zur Erhebung der Lebensqualität
TIA	transiente ischämische Attacke
WHO5	Fragebogen-Schnelltest
ZNS	zentrales Nervensystem

### **Leitlinien-Expertengruppe (in alphabetischer Reihenfolge):**

- Prof. Dr. med. Michael Beck, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz
- Dr. med. Frank Breunig, KfH Nierenzentrum Ochsenfurt
- Prof. Dr. med. Andreas Gal, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Hamburg
- Dr. med. Björn Hoffmann, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Hückeswagen
- Prof. Dr. med. Christoph Kampmann, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz
- Prof. Dr. med. Annerose Keilmann, Universitätsklinik für HNO und Kommunikationsstörungen, Universitätsmedizin Mainz
- Prof. Dr. med. Matthias Löhr, Abteilung Gastroenterologie, Karolinska Institut Stockholm
- Prof. Dr. Dr. med. h.c. Hartmut Neumann, Abteilung Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg
- Prof. Dr. med. Susanne Pitz, Funktionsbereich Kinder- und Neuroophthalmologie, Strabologie, Augenklinik, Universitätsmedizin Mainz
- Prof. Dr. med. Arndt Rolfs, Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration, Universitätsmedizin Rostock
- Prof. Dr. med. Frank Weidemann, Med. Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinik Würzburg

### **Verfahren zur Konsensbildung**

Die vorliegende Leitlinie wurde mit dem nominalen Gruppenprozess (NGP) konsentiert.

Siehe auch Leitlinienreport.

Herausgegeben vom **Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**.

### **Interessenkonflikte**

Alle Mitglieder der Leitlinien-Expertengruppe haben ihre Interessenkonflikte der AWMF dargelegt.

### **Federführend in der Abfassung der Leitlinie:**

Prof. Dr. med. Arndt Rolfs

Albrecht-Kossel-Institut für Neuroregeneration

Zentrum für Nervenheilkunde

Universität Rostock

Gehlsheimer Str. 20

18147 Rostock

E-Mail: [arndt.rolfs@med.uni-rostock.de](mailto:arndt.rolfs@med.uni-rostock.de)

## **Gültigkeitsdauer**

Diese Leitlinie gilt für 3 Jahre oder bis zu ihrer Revision.

## **Evidenzniveau**

Die vorliegende Leitlinie entspricht der Entwicklungsstufe S2k+IDA (konsensbasiert + interdisziplinärer Abgleich). Die Expertengruppe ist repräsentativ für den Adressatenkreis und hat die beteiligten Fachgesellschaften in die Leitlinienentwicklung eingebunden. Die Empfehlungen in dieser Leitlinie wurden auf der Grundlage formaler Konsensustechniken getroffen.

Für die nächste Auflage wird eine Leitlinie der Entwicklungsstufe 3 angestrebt, die alle wesentlichen Elemente einer systematischen Leitlinienentwicklung berücksichtigt.

**Klasse Ia:** Evidenz auf Grund wenigstens eines Systematischen Reviews (mit Homogenität von Randomisiert-kontrollierten Studien).

**Klasse Ib:** Evidenz aufgrund von einzelner Randomisiert-kontrollierter Studien (mit engem Konfidenzintervall).

**Klasse IIa:** Evidenz aufgrund Systematischer Reviews von Kohortenstudien.

**Klasse IIb:** Evidenz aufgrund einzelner Kohortenstudien. Mindestens eine gut geplante, kontrollierte Studie ohne Randomisierung.

**Klasse III:** Evidenz aufgrund Systematischer Reviews von Fall-Kontroll-Studien - gut geplante, nicht experimentelle deskriptive Studien (Fallserien, Korrelationsstudien).

**Klasse IV:** Evidenz aufgrund Berichten der Experten-Ausschüsse oder Expertenmeinungen bzw. klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten; beschreibende Studien, Fallserien.

**Klasse V:** Fallserie oder eine oder mehrere Expertenmeinungen

Klassifizierung der Evidenzgrade nach: Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Mai 2001). Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes seit November 1998.