

## Eine oft nicht erkannte und unterschätzte Erkrankung

# Morbus Fabry

Bei der Erkrankung Morbus Fabry handelt es sich um eine familiäre, X-chromosomal vererbte Systemerkrankung mit einer bis im Jahre 2006 geschätzten Inzidenz von 1:40 000 bis 1:117 000 pro Lebendgeburten (6, 17). In einer neueren Studie konnte bei einem Neugeborenen-Screening eine Inzidenz von 1:3 100 bei männlichen Neugeborenen ermittelt werden, weshalb von einem weitaus häufigeren Auftreten dieser Erkrankung ausgegangen werden muss (27).

Die Fabryerkrankung gehört zu den lysosomalen Speicherkrankheiten. Ein Gendefekt führt zu einem Mangel des Enzyms  $\alpha$ -Galaktosidase A, was eine progrediente Anreicherung von Globotriaosylceramid (Gb3) in Zellen multipler Organsysteme zur Folge hat. Die intrazelluläre Akkumulation von Gb3 mündet im weiteren Krankheitsverlauf aufgrund von Zellerstörung in ein heterogenes, klinisches Krankheitsbild (Tab. 1, Abb. 1), welches in vielen Fällen erst in der Spätphase der Erkrankung zur Diagnose führt und unbehandelt Ursache für eine erhöhte Mortalität und eine deutlich reduzierte Lebenserwartung ist (15, 16).

Die Diagnose wird in erster Linie durch das Vorliegen der erwähnten klinischen Manifestationen gestellt und durch laborchemische Messungen der  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Aktivität im Blut und durch eine Genmutationsanalyse gesichert. Männer sind normalerweise klinisch

manifest betroffen, wohingegen die Erkrankung bei Frauen in der Regel milder und verzögert auftritt. Unglücklicherweise wird die Erkrankung aufgrund des geringen Bekanntheitsgrades in vielen Fällen erst sehr spät oder gar nicht erkannt – daher haben die betroffenen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig bereits einen langen Leidensweg hinter sich. Diese Tatsache ist insofern von großer Bedeutung, da seit 2001 eine Enzymersatztherapie zur kausalen Behandlung zur Verfügung steht und die Prognose der Erkrankung deutlich verbessert.

## Klinische Manifestation

Die klinische Symptomatik des Morbus Fabry ist sehr variabel. Die Vielfalt der betroffenen Organe und die relativ unspezifische Ausprägung der Symptome erschwert das Erkennen und die Diagnose stark. Hinzu kommt, dass der Schweregrad klinischer Symptome von Patient zu Patient stark variiert. Erste, auf einzelne Organsysteme beschränkte klinische Symptome können bereits im frühen Kindesalter auftreten, welche sich im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf mehrere Organsysteme ausbreiten und an Intensität zunehmen können.

Tabelle 1 und Abbildung 1 geben eine Übersicht über Organbeteiligungen und deren Symptome in Abhängigkeit des Manifestationsalters.

## Die Bedeutung von Morbus Fabry für den Nephrologen

Auch nierenspezifische Symptome können bereits im Kindes- und Jugendalter auftreten. Sie sind jedoch typischerweise in der zweiten bis dritten Lebensdekade auffällig, wobei viele Frauen, aber praktisch alle Männer betroffen sind (3, 28).

Als Frühzeichen werden bei einer Nierenbeteiligung eine Proteinurie (Mikroalbuminurie) sowie eine Mikrohämaturie diagnostiziert. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass der Nephrologe in vielen Fällen die Erstdiagnose stellt. Seit Fabryfälle mit isolierter Nierenbeteiligung beschrieben wurden, muss man bei einer isolierten Proteinurie unklarer Genese differenzialdiagnostisch auch an eine Fabryerkrankung denken (3).

Mit fortschreitendem Alter nimmt die Nierenfunktion zunehmend ab und führt unbehandelt im Alter zwischen 30 und 50 Jahren schließlich zum terminalen Nierenversagen (5, 26). Aber auch bei einem nicht geringen Anteil von bereits dialysepflichtigen oder nieren-transplantierten Patienten konnte als Grunderkrankung Morbus Fabry diagnostiziert werden. Dies hat in der Folge aufgrund der jetzt möglichen Enzymersatztherapie (ERT) für diese Patienten im Hinblick auf die Lebensqualität große Bedeutung (13, 18, 20, 21).

## Diagnostik

Aufgrund der oben beschriebenen systemischen Ausprägung, der Variabilität der Symptome und des relativ niedrigen Bekanntheitsgrades wird die Erkrankung durch den behandelnden Arzt in vielen Fällen nicht erkannt. So bleibt die Erstdiagnose in den meisten Fällen Spezialambulanz in großen Zentren vorbehalten. Die Verdachtsdiagnose wird in erster Linie anhand der klinischen Symptome und der Familienanamnese gestellt. Die körperliche Untersuchung sowie eine organspezifische Diagnostik (bildgebende Verfahren, Funktionsdiagnostik) ergänzen die Anamnese und sollten alle Organsysteme umfassen. Dies erfordert eine gute Zusammenarbeit der unterschiedlichen Fachdisziplinen. Der nächste Schritt zur Diagnose führt über laborchemische Analysen. Klassisch ist der Nachweis einer erniedrigten  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Aktivität in Leukozyten und Plasma. Während betroffene hemizygoten männliche Patienten

Tab. 1 Klinische Organmanifestationen und ihre Symptome im zeitlichen Verlauf

Manifestation	klinisches Erscheinungsbild
Haut (Angiokeratome)	punktförmige, violett erhabene Angiektasien, vor allem von abdominal bis Oberschenkelbereich („Badehosenbereich“)
Akroparästhesien	Episoden von quälenden, brennenden Schmerzen im distalen Bereich der oberen und unteren Extremitäten
Augen	Cornea verticillata, tortuositas vasorum, Katarakt
An-/Hypohidrosis	Folge: Vermeidung von Ausdauersportarten
Herz	linksventrikuläre Hypertrophie, Mitralinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Infarkt
Gefäßsystem	arterielle Hypertonie, TIA (transitorische ischämische Attacke), Thrombosen
Niere	Mikrohämaturie, Proteinurie, progredienter Nierenfunktionsverlust
ZNS	Ischämien, Hämorrhagie, Schlaganfälle, Persönlichkeitsveränderung
Magen-Darm	Magen- Darmkrämpfe, Malabsorption, Diarrhö

oft kaum noch nachweisbare Restaktivität besitzen, liegt der  $\alpha$ -Galaktosidase-A-Wert bei heterozygoten Frauen meistens im Bereich von 0 bis normal (4). Deshalb ist bei Frauen zusätzlich ein molekulargenetischer Nachweis der Mutation zur Bestätigung der Diagnose notwendig (Mutationsanalyse). Zusätzlich können die Gb3-Konzentrationen im Blut oder Urin herangezogen werden. Bestehen Zweifel bei der Diagnosestellung, ist in vielen Fällen eine Gewebsbiopsie der Schlüssel zur Diagnose. Die Diagnose des Morbus Fabry gilt dann als gesichert, wenn eine Mutation im GLA-Gen nachgewiesen wird.

**Therapie**

Seit 2001 ist eine kausale Therapie des Morbus Fabry mit Hilfe einer Enzymersatztherapie möglich. Hierbei handelt es sich um eine intravenöse Infusion von gentechnologisch gewonnener  $\alpha$ -Galaktosidase A, die alle zwei Wochen verabreicht wird. Gegenwärtig sind zwei Enzympräparate verfügbar:

- 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 produziert und mit einer Dosis von 1,0 mg/kg Körpergewicht bei einer Infusionsdauer von zirka vier Stunden gegeben (8, 9).

**Ist die Therapie mit Enzymersatz effektiv und sicher?**

Die ersten klinischen Phase-I/II-Studien zeigten, dass die Infusion von gentechnologisch hergestellter  $\alpha$ -Galaktosidase A gut toleriert wird und zu einer Reduktion von Gb3 im Gewebe führt (4, 24). Im Vergleich mit Plazebo bewirkte die Therapie mit Agalsidase alfa eine signifikante Reduktion der neuropathischen Schmerzen mit gleichzeitiger Reduktion der begleitenden Schmerzmedikation und einer Verbesserung der schmerzbedingten Lebensqualität (23). Auch die Nierenfunktion stabilisierte sich, was auch im Langzeitverlauf über 4,5 Jahre bestätigt werden konnte (25).

Die linksventrikuläre Herzwanddicke verringert sich bereits nach sechs Monaten unter ERT mit Agalsidase alfa, wie zwei kleinere, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studien zeigten (12, 14). Im Hinblick auf die zerebrovaskulären Verlaufsuntersuchungen konnte die Ar-

beitsgruppe um Moore et al. erstmals nachweisen, dass bei Patienten mit Morbus Fabry erhöhte zerebrale Blutflussgeschwindigkeiten auftreten und diese sich unter Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa im Verlauf signifikant verbesserten (19). Auch longitudinalen Langzeitdaten zufolge entwickeln sich die gastrointestinalen Symptome sowie die Kälteempfindung und das Schwitzen unter Therapie mit Agalsidase alfa positiv (1, 11).

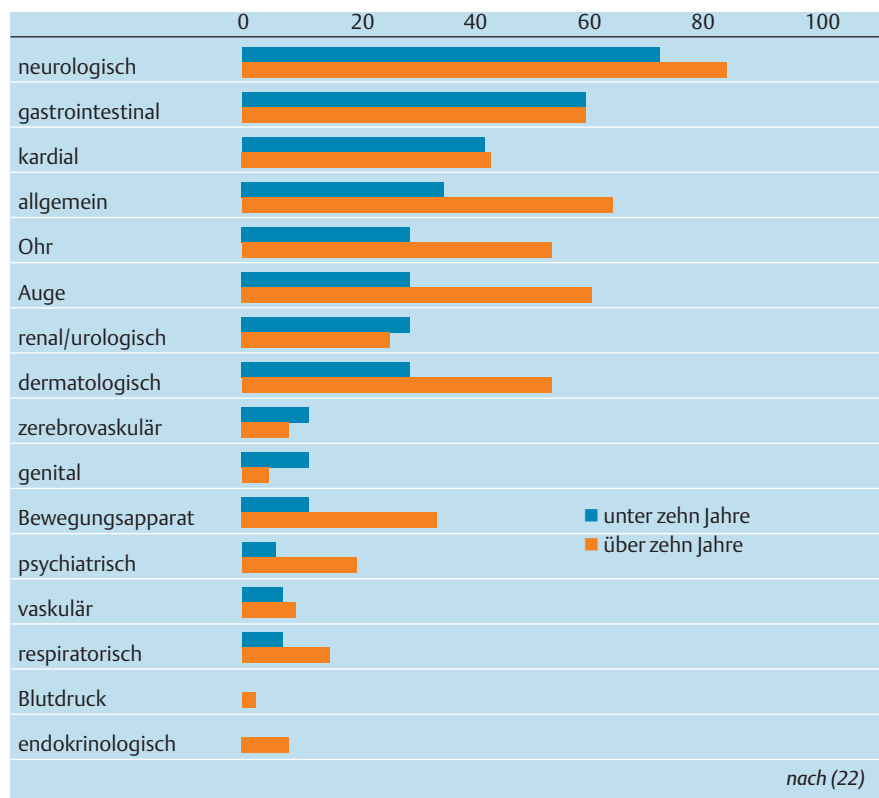
In Therapiestudien mit Agalsidase beta wurden die mikrovaskulären endothelialen Gb3-Ablagerungen in der Niere, im Herz und in der Haut nach 20 Wochen ERT signifikant reduziert (7). Im Plasma konnte nach 20 Wochen ERT kein Gb3 mehr nachgewiesen werden. Dagegen gab es im Vergleich zu Plazebo keine signifikanten Unterschiede bezüglich Schmerzen und Lebensqualität. Es ist zu erwarten, dass fast alle Patienten – meist innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn – IgG-Antikörper gegen Agalsidase beta entwickeln. Bei einer begrenzten Patientenzahl wurden IgE-Antikörper nachgewiesen (8).

Wilcox et al. haben in ihrer Studie die Gb3-Spiegel mit einer massenspektro-

metrischen Methode gemessen: Es zeigte sich eine maximale Reduktion von zirka 50% im Vergleich zu den Werten vor Therapie (30). In einer späteren Studie wurde über eine Abnahme der linksventrikulären Masse am Herzen (29) sowie über eine Verbesserung der peripheren Nervenfunktionen unter Therapie mit Agalsidase beta berichtet (10).

In einer offenen, prospektiven Studie mit 26 Morbus-Fabry-Patienten, die im Mittel über 23 ± 8 Monate behandelt wurden, konnte bei 16 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 71 ± 17 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) eine weitere Verschlechterung auf 60 ± 23 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nicht verhindert werden. Die posteriore Herzwanddicke (PWT) veränderte sich dagegen nicht und blieb stabil.

Interessanterweise war zu beobachten, dass die Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion (n = 9) dagegen von der ERT mit Agalsidase beta zu profitieren schienen, da sich die Nierenfunktion in dieser Gruppe stabilisierte und die PWT sich sogar leicht verbesserte. Während des Studienverlaufes traten keine schwerwiegenden klinischen Ereignisse auf (2).



**Abb. 1** Betroffene Organsysteme bei Kindern mit Morbus Fabry, n = 17 unter zehn Jahren, n = 48 über zehn Jahren

### Schlussfolgerungen

Morbus Fabry ist eine hereditäre Multi-systemerkrankung, welche zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei betroffenen Patienten führt. Aufgrund des vielfältigen und schwierigen Krankheitsbildes und des geringen Bekanntheitsgrades wird die Erkrankung in den meisten Fällen erst spät diagnostiziert. Seit 2001 steht zur Behandlung der Morbus-Fabry-Erkrankung eine Enzymersatztherapie zur Verfügung. Nach aktueller Datenlage scheint die Therapie die Symptome der Erkrankung sowie die Lebensqualität zu verbessern. Sie hat somit das Potenzial, die Morbidität und Mortalität zu verringern. Die bislang vorliegenden Ergebnisse aus klinischen Studien und Langzeitbeobachtungen deuten jedoch darauf hin, dass die Wirksamkeit der Enzymersatztherapie sich bei bereits schwer betroffenen Patienten weniger positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Eine möglichst frühzeitige Diagnose und Enzymersatztherapie könnte wohl die Chancen zur Stabilisierung beziehungsweise Verbesserung dieser Erkrankung begünstigen. Es ist zu wünschen, dass weitere klinische Therapieverlaufsstudien diese Annahme belegen können.

Dr. Markus Cybulla MD, MBA, Freiburg

### Literatur

- 1 Beck M, Ricci R, Widmer U et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004; 34 (12): 838–844
- 2 Breunig F, Weidemann F, Strotmann J et al. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int* 2006; 69 (7): 1216–1221
- 3 Cybulla M, Schaefer E, Wendt S et al. Chronic renal failure and proteinuria in adulthood: Fabry disease predominantly affecting the kidneys. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 (5): e82–89
- 4 Desnick RJ, Eng CM. *alpha-galactosidase A deficiency: Fabry disease*. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995
- 5 Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144 (suppl 5): S20–26
- 6 Desnick RJ, Wasserstein MP. Fabry disease: clinical features and recent advances in enzyme replacement therapy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2001; 3 1: 317–339
- 7 Eng CM, Guffon N, Wilcox WR et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345 (1): 9–16
- 8 Fachinformation. Fachinformation Fabrazyme. August 2005
- 9 Fachinformation. Fachinformation Replagal. August 2006
- 10 Hilz MJ, Brys M, Marthol H et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Delta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 62 (7): 1066–1072
- 11 Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A et al. 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 (3): 247–252
- 12 Kampmann CRM, Böhner F, Kim KS et al. Influence of enzyme replacement therapy on Anderson-Fabry disease associated hypertrophic infiltrative cardio-myopathy. *Eur J Pediatr* 2002; 161: R165
- 13 Kosch M, Koch HG, Oliveira JP et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 1279–1282
- 14 MacDermot K, Brown A, Jones Y, Zuckerman J. Enzyme replacement therapy reverses cardiomyopathy of Fabry disease; results of a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Eur J Hum Gen* 2001; 9: S92
- 15 MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38 (11): 769–775
- 16 MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001; 38 (11): 750–760
- 17 Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama* 1999; 281 (3): 249–254
- 18 Mignani R, Panichi V, Giudicissi A et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in kidney transplant patients with Fabry disease: a pilot study. *Kidney Int* 2004; 65 (4): 1381–1385
- 19 Moore DF, Altarescu G, Ling GS et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke* 2002; 33 (2): 525–531
- 20 Obrador GT, Ojo A, Thadhani R. End-stage renal disease in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (suppl 2): S144–146
- 21 Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (1): 120–127
- 22 Ramaswami U, Whybra C, Parini R et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paed* 2006; 95: 86–92
- 23 Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama* 2001; 285 (21): 2743–2749
- 24 Schiffmann R, Murray GJ, Treco D et al. Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97 (1): 365–370
- 25 Schiffmann R, Ries M, Timmons M et al. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (2): 345–354
- 26 Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. *Am J Kidney Dis* 1983; 2 (6): 651–654
- 27 Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006; 79 (1): 31–40
- 28 Sunder-Plassmann G. *Renal manifestations of Fabry Disease*. Oxford, UK, 2006
- 29 Weidemann F, Breunig F, Beer M et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003; 108 (11): 1299–1301
- 30 Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004; 75 (1): 65–74