

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. S. Frantz

Nierenfunktion bei Morbus Fabry unter Therapie mit Migalastat

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Tereza Cairns

aus Mainsondheim

Würzburg, April 2021

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. P. Nordbeck

Koreferentin: Prof. Dr. med. N. Üçeyler

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2021

Die Promovendin ist Ärztin

Für Ezra und Isabel

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Morbus Fabry	1
1.1.1 Pathogenese und Epidemiologie	1
1.1.3 Klinischer Verlauf	3
1.1.4 Diagnostik und Biomarker	4
1.1.5 Therapie	5
1.2 Fabry Nephropathie	7
1.3 Nierenfunktionsbestimmung	9
1.3.1 eGFR Bestimmung	9
1.3.2 Proteinuriebestimmung	11
1.4 Migalastat	13
1.5 Hintergrund und Fragestellung dieser Arbeit	15
2. Methoden	17
2.1 Patientenkollektiv	17
2.2 Datenerhebung	20
2.3 Statistische Analyse	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Patientenkollektiv	23
3.2 eGFR nach Kreatinin und Cystatin C im Vergleich	28
3.3 Proteinurie	38
3.4 LysoGb3 und Enzymaktivität	43
3.5 Nierenereignisse	51
4. Diskussion	54
4.1 Ergebnisse der Studie	55
4.1.1 Diskrepanz der eGFR _{Kreat} und eGFR _{Cyst}	55
4.1.2 Vergleich mit anderen Studien	56
4.1.3 Proteinurie	60
4.1.4 Biomarker LysoGb3 und Enzymaktivität	61
4.2 Limitationen der Studie	63
4.3 Schlussfolgerungen	64
4.4 Ausblick	66

5. Zusammenfassung.....	67
6. Literaturverzeichnis	69
Appendix	
I Abbildungsverzeichnis	
II Tabellenverzeichnis	
III Abkürzungsverzeichnis	
IV Danksagung.....	
V Lebenslauf	

1. Einleitung

1.1 Morbus Fabry

1.1.1 Pathogenese und Epidemiologie

Morbus Fabry ist eine x-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Durch eine Mutation im α -Galaktosidase-Gen auf dem langen Arm des X-Chromosoms kommt es zu einer verminderten oder fehlenden Aktivität von α -Galaktosidase-Enzym [1]. Das Enzym spaltet Glykosphingolipide im Lysosom. Bei einem Defekt kommt es zu Akkumulation von dem Substrat Globotriaosylceramid (Gb3). Gb3 hat zytotoxische, proinflammatorische und profibrotische Effekte und führt somit zu Zellschädigung und Zelltod [2]. Dies ist der Fall in vielen Zellen im Körper – insbesondere im Endothel, Herzmuskelzellen, Podozyten der Niere, in der glatten Muskulatur oder Ganglien des Nervensystems. Morbus Fabry ist also eine Multisystemerkrankung mit vielfältigen Organschäden und Symptomen, die in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 1) zusammengefasst werden. Eine Augenbeteiligung wird häufig als Zufallsbefund bei Cornea verticillata bei augenärztlichen Untersuchungen entdeckt [3]. Eine Nervensystembeteiligung manifestiert sich häufig mit lästigen Schmerzen oder kleineren Schlaganfällen [4]. Gastrointestinale Beteiligung äußert sich mit Blähungen und Obstipation/Diarrhoe im Wechsel [5]. Als Hautbeteiligung sind schmerzfreie Angiokeratome typisch und führen auch häufig zur Diagnose der Grunderkrankung [6]. Eine HNO Beteiligung manifestiert sich oft als Hörsturz oder Tinnitus [7].

Eine kardiale Beteiligung ist dagegen anfangs meist symptomarm, häufig kommt es erst im späteren Verlauf der Erkrankung zu Belastungsdyspnoe und Herzrhythmusstörungen durch Vernarbung des Myokardgewebes [8]. Ähnlich merken die Patienten und Patientinnen bei Nierenbeteiligung anfangs keine Symptome bzw. stellen sich erst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz vor [9]. Lungenbeteiligung mit Reizhusten und obstruktiver Ventilationsstörung ist seltener [10].

Tabelle 1 – mögliche Organbeteiligungen des Morbus Fabry

Organsystem	Symptom
<i>Auge</i>	Cornea verticillata, Gefäßschäden, Katarakt [3]
<i>Haut</i>	Angiokeratom, Hypo/Anhidrose, Teleangiektasie, Lymphödem [6]
<i>Nervensystem</i>	Neuropathische Schmerzen, TIA, Schlaganfall, neuropsychiatrische Symptome [4]
<i>Herz</i>	Herzrythmusstörungen, linksventrikuläre Hypertrophie, Fibrose [8]
<i>Niere</i>	Proteinurie, Abfall der glomerulären Filtrationsrate [9]
<i>Gastrointestinal</i>	Diarrhoe, Obstipation, Sättigungsgefühl, Übelkeit [5]
<i>HNO</i>	Hörsturz, Tinnitus, Vertigo [11]
<i>Lunge</i>	Chronischer Reizhusten, Giemen, obstruktive Ventilationsstörung [10]

In der Tabelle dargestellt sind die möglicherweise betroffenen Organsysteme und Symptome/Befunde bei Morbus Fabry PatientInnen

Die Prävalenz von Morbus Fabry wurde in früheren Studien auf 1:40 000-1:117 000 geschätzt [1]. Diese untersuchten aber vor allem Männer mit sogenannten „klassischen“ Mutationen. Seitdem sind mehrere Neugeborenen Screeningstudien gelaufen, die die Prävalenz als deutlich höher einschätzen: 1:1368 bis 1:8882 [12-15]. Es können sowohl Männer als auch Frauen betroffen sein.

1.1.3 Klinischer Verlauf

Man geht von einer klinisch relevanten Erkrankung ab einer Enzymaktivitätsminderung von 30% aus. Männer mit klassischen Mutationen und Enzymaktivität unter 5% der Norm sind am schwersten betroffen, mit Symptomen bereits in früher Kindheit – brennenden Schmerzen, Anhidrose, gastrointestinalen Symptomen und rezidivierenden Fieberschüben. Unbehandelt führt die Erkrankung zum Tod in der 4.-5. Lebensdekade, meistens an Herz- oder Nierenkomplikationen [16]. Frauen sind im Allgemeinen durch die zufallsbedingte X-Inaktivierung gegen schwere Verläufe der Erkrankung geschützt [17]. Frauen oder Männer mit Restenzymaktivität – auch late-onset oder nicht klassische Mutationen genannt - weisen einen milderen Verlauf der Erkrankung auf, mit Symptomatik ab der 3.-4. Lebensdekade und Beteiligung von nur einem oder wenigen Organen [18]. Das breite Symptomspektrum und die unterschiedliche Organbeteiligung liegen nicht nur am Geschlecht, sondern auch an der Tatsache, dass es über 900 bekannte Mutationen im Galaktosidase-Gen gibt [19]. Selbst innerhalb einer Familie mit TrägerInnen derselben Mutation kann es zu einer überraschend großen Variabilität an Organbeteiligung kommen [20, 21], sodass die genetische Mutation allein für das Phänotyp nicht ausschlaggebend ist. Wir wissen allerdings, dass es gewisse Polymorphismen gibt, die höchstwahrscheinlich keinen Krankheitswert ausweisen, zum Beispiel die Mutation D313Y [22].

Den klinischen Verlauf kann man anhand von verschiedenen Scores nachverfolgen. Das benutzerfreundlichste Score ist das Fabry Stabilization indEX (FASTEX) [23], welches man einfach online ausrechnen kann. Es bietet anschauliche graphische Darstellung des Schweregrads der Erkrankung, welche insbesondere in PatientInnenengesprächen bzw. Prognostizierung hilfreich sein kann. Das online tool findet man unter www.fastex.online

1.1.4 Diagnostik und Biomarker

Durch die große Variabilität und Seltenheit der Erkrankung beträgt die durchschnittliche Zeit von Symptomanfang bis Diagnose etwa 15 Jahre [18]. Für Männer wird meistens die Aktivität von Galaktosidase bestimmt – dieser Test wird auch in großen Screening Studien angewandt. Allerdings eignet sich der Test weniger für Frauen, da sie auch bei normaler Enzymaktivität eine klinisch relevante Erkrankung aufweisen können. Der Goldstandard bleibt die Analyse vom Galaktosidase-Gen. Diese kann man nur in Speziallabors veranlassen und ist mit hohen Kosten verbunden. Eine Sicherung der Diagnose kann auch anhand einer Biopsie erfolgen – z.B. vom Herzmuskel, Niere [24] oder seltener auch der Haut [25] – mit Nachweis von Gb3-Ablagerungen. Diese Untersuchungen sind insbesondere bei Mutationen von ungewisser pathologischer Signifikanz wertvoll. Allerdings sind Organbiopsien mit dem Eingriffsrisiko für die Patientin oder den Patienten verbunden und die Indikation muss kritisch gestellt werden.

Gb3 Bestimmung im Plasma oder Urin ist möglich, aber bei PatientInnen mit nicht klassischer Erkrankung nicht immer nachweisbar [26]. Man kann Gb3 Ablagerungen auch in PBMC (Peripheral Blood Mononuclear Cells) [27] verlässlich nachweisen – dieser Ansatz hat sich aber in der klinischen Praxis noch nicht durchgesetzt. Das Degradationsprodukt von Gb3, Globotriaosylsphingosin, oder abgekürzt LysoGb3 – ist für diagnostische Zwecke viel besser geeignet. Zu einem kann man LysoGb3 in Plasma oder Leukozyten messen und es kann bei betroffenen Frauen mit normaler Enzymaktivität erhöht sein [28]. Zum anderen kann man es als einen Marker von Enzymersatztherapieansprechen nutzen [29], da der Spiegel unter Therapie abfällt. Eine Studie zeigt auch seine Nützlichkeit bei Unterscheidung von klassischen und late onset Mutationen [30]. So hat sich LysoGb3 in der klinischen Praxis als diagnostischer und prognostischer Marker durchgesetzt, wobei allerdings klinische Langzeitdaten noch fehlen.

1.1.5 Therapie

Momentan sind in Europa zwei verschiedene krankheitsspezifische Therapieformen zugelassen. Seit 2001 ist Enzymersatztherapie (ERT) zugelassen, die alle 2 Wochen intravenös gegeben werden muss. Auf dem Markt stehen zwei Präparate zur Verfügung; Agalsidase Alpha (Replagal® von Takeda/Shire) in Dosierung 0,2 mg/kg, und Agalsidase Beta (Fabrazyme® von Sanofi/Genzyme) in Dosierung 1 mg/kg. Agalsidase Alpha wird aus einer Zelllinie der humanen Fibroblasten produziert, wohingegen Agalsidase Beta aus den Zellkulturen der Ovarialzellen des chinesischen Hamsters gewonnen wird. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich der zwei Präparate gibt es derzeit nicht. Langzeitdaten haben die Wirksamkeit und den Nutzen von ERT bestätigt [31], allerdings gibt es einige Limitierungen. Problematisch ist der lebenslange Aufwand für die Patientinnen und Patienten, der mit Infusionen alle 14 Tage verbunden ist. Das andere Problem ist eine Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen die Ersatzenzyme. Einige Studien haben ein erhöhtes LysoGb3 oder vermehrte Gb3-Ablagerungen in der Haut in PatientInnen auf ERT mit hohem Antikörperspiegel nachgewiesen. Dieses deutet auf einen möglichen geringeren Therapieeffekt [32, 33]. Es wurde ebenfalls eine Cross-Reaktivität für die beiden Enzyme Agalsidase alpha und beta nachgewiesen [34], sodass ein Präparatwechsel dieses Problem höchstwahrscheinlich nicht umgehen kann.

Aktuell in Entwicklung sind weitere Enzyme, die die beschriebene Problematik umgehen sollen. Einer dieser Ansätze ist eine PEGylierung des Enzyms, welches das Protein vor dem Immunsystem „versteckt“ und so deren Wirksamkeit und Halbwertszeit steigert [35]. So wird die befürchtete Antikörper-Bildung verhindert und theoretisch kann die Frequenz der Infusionen auf einmal in 4 Wochen reduziert werden. Aktuell verlaufen Phase 3 Studien und mit einer Zulassung wird zeitnah gerechnet. Das andere Enzym in Entwicklung ist ein Moos-abgeleitetes Enzym, das vom Moos *Phycomitrella patens* produziert wird. Der Vorteil ist eine um vielfach gesteigerte Zellaufnahme, sodass das Enzym im Zielgewebe im Mausmodell in großen Mengen ankommt und vorhandene Gb3-Ablagerungen abbauen kann [36]. Phase 2 und 3 Studien werden aktuell vorbereitet.

Ein nicht enzym-basierter Therapieansatz mit dem oralen Chaperon Migalastat (Galafold® von Amicus Therapeutics) ist Gegenstand dieser Arbeit und seit 2016 in Deutschland zugelassen. Eine ausführliche Beschreibung erfolgt in 1.4.

Weitere Therapieansätze werden aktuell in Phase 3 Studien untersucht. Zum einen geht es um Substratreduktionstherapie mit Lucerastat [37]. Diese umgeht das Enzymmangelproblem, indem der Wirkstoff die Glucosylceramid-Synthase hemmt und somit den ersten Schritt der Glykosphingolipid-Biosynthese. Dadurch wird die intrazelluläre Anhäufung von Gb3 reduziert. Die Therapie kann unabhängig vom Genotyp eingenommen und mit einer Enzymersatztherapie kombiniert werden.

Andere Phase 2 und 3 Studien laufen im Gebiet der Gentherapie [38]. Hierzu werden virale Vektoren, z.B. Adenoviren, intravenös verabreicht, die das humane Galaktosidase-Gen tragen und in die Zielzellen einschleusen. Somit wird im eigenen Körper das Enzym produziert und die endogene Enzymaktivität gesteigert [35].

Anbetracht der aktuellen Pandemielage und neuen mRNA-Impfstoffe ist von Interesse, dass eine mRNA-Therapie auch für Morbus Fabry im Mausmodell bereits existiert [39]. Dabei wird den Mäusen synthetische mRNA in einer Lipidhülle verpackt intravenös verabreicht und in die Hepatozyten aufgenommen. Diese produzieren dann das Enzym Galaktosidase. Im Mausmodell konnten mit monatlichen Infusionen im Vergleich zu Enzymersatztherapie eine vielfache Steigerung der Enzymaktivität und signifikante Abnahme der Gb3-Ablagerungen in der Niere erreicht werden.

Nicht aus den Augen zu verlieren und genauso wichtig wie krankheitsspezifische Therapie ist eine multidisziplinäre Anbindung der PatientInnen in speziellen Zentren und unterstützende Therapie bei vorhandenen Endorganschäden [40] – z.B. rechtzeitiger Ansatz von ACE-I oder ARB bei Nieren- und Herzbeteiligung, rechtzeitiges Erkennen und Therapie möglicher Herzrhythmusstörungen, adäquate Schmerztherapie sowie psychologische bzw. psychosoziale Unterstützung.

1.2 Fabry Nephropathie

Wie oben beschrieben, kommt es bei Morbus Fabry zu pathologischen Gb3 Ablagerungen im Gewebe, in der Niere überwiegend in den Podozyten, Mesangium und Endothelzellen. Diese Veränderungen kann man histologisch schon in der Kindheit nachweisen [41]. Über Zeit führen die Ablagerungen zu Glomerulosklerose, interstitieller Fibrose und Arteriosklerose mit Proteinurie und Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Gb3 Ablagerungen kann man im Nierengewebe mittels immunhistochemischer Färbung nachweisen. In der Elektromikroskopie zeigen sich typische Zebrakörper der Podozyten – geschichtete Membranstrukturen aufgrund der vergrößerten Lysosomen.

Abhängig von der Mutation im α -Galaktosidase Gen variiert der natürliche Verlauf der Nierenschädigung. Bei Männern mit der klassischen Mutation kommt es bereits in der 4. Lebensdekade oder früher zum Endorganversagen [42], dagegen können Frauen oder Männer mit late onset Mutationen von signifikanter Nierenbeteiligung komplett verschont bleiben [43]. Die Prognose der einzelnen PatientInnen ist in vielen Fällen schwer abzuschätzen. Die Residualaktivität der α -Galaktosidase spielt dabei eine entscheidende Rolle; so haben Männer mit einer sehr niedrigen Restaktivität ein deutlich erhöhtes Risiko eines Endorganversagens [44].

Betroffene PatientInnen, die nicht auf Therapie eingestellt sind, durchgehen typischerweise 3 Phasen der Nierenerkrankung. Initial entwickeln sie glomeruläre Hyperfiltration in der Kindheit oder Adoleszenz. Die nächste Phase ist mit Albuminurie und Urinkonzentrationsstörung gekennzeichnet. Letztlich kommt es zur Niereninsuffizienz mit Filtrationsstörung und Nierenversagen [45]. Viele Screening Studien in Dialysezentren deuten auf eine Unterdiagnose der Fabry PatientInnen, selbst bei dialysepflichtigem Nierenversagen. Obwohl die Prävalenz laut einer Metaanalyse [46] als niedrig geschätzt wird – in etwa 0.15% aller Dialysepflichtigen - ist es wichtig, die Diagnose bei Nierenkranken zu erwägen. Auch bei Dialysepflichtigkeit ist eine krankheitsspezifische Therapie weiterhin indiziert, um Schädigung der anderen Organsysteme zu vermeiden.

Familiencreening der Betroffenen ermöglicht bei noch nicht erkrankten/als erkrankt erkannten Familienmitgliedern rechtzeitige Diagnostik und ggf. Therapieinitiierung.

Langzeitdaten über Einfluss der Enzymersatztherapie auf die Nierenfunktion sind sehr spärlich vorhanden, insbesondere mangelt es an randomisierten kontrollierten Studien über einen längeren Zeitraum. Laut Metanalyse von Germain et al [47] profitieren die PatientInnen am meisten von ERT, wenn diese vor Eintritt einer signifikanten Glomerulosklerose bzw. Proteinurie eintritt. Auch Alter unter 40 Jahren bei Therapieinitiierung reduziert das Risiko von schweren Organschäden.

Behandlung der Wahl für chronische Niereninsuffizienz bleibt nach wie vor die Nierentransplantation, welche auch bei Fabry PatientInnen bevorzugt wird. Initial hat man sogar gehofft, dass das transplantierte Organ eine ausreichende Menge Enzym auch für den restlichen Körper produzieren würde, dem ist aber nicht so [48]. Eine Fortführung der Enzymersatztherapie ist also indiziert, wobei die Immunsuppression nach Transplantation der problematischen Antikörperbildung vorbeugt. Das Nierentransplantat hat eine eigene endogene Enzymaktivität, zu Rezidiven kommt es also nicht. Überlebenszeit des transplantierten Organs bei Fabry PatientInnen ist vergleichbar mit Patientinnen mit anderen Grunderkrankungen. [48]

Der Effekt von Migalastat auf die Nierenfunktion ist Gegenstand dieser Arbeit und wird in 1.5 ausführlich besprochen.

1.3 Nierenfunktionsbestimmung

1.3.1 eGFR Bestimmung

Der wichtigste Parameter der Nierenfunktionsbeurteilung ist die glomeruläre Filtrationsrate, also das pro Zeiteinheit von Glomeruli der Nieren filtrierte Volumen. Die Messung erfolgt idealerweise anhand von einem Molekül, das in der Niere frei filtrierte wird, von der Niere nicht metabolisiert wird, und im Tubulussystem weder sezerniert noch rückresorbiert wird, wie z.B. Inulin. Die Clearance bzw. GFR berechnet man aus der Plasma- sowie 24-Stunden-Urin-Inulinkonzentration [49]. Inulin muss dazu nach genauem Protokoll intravenös verabreicht werden und der Urin sorgfältig gesammelt werden. In der klinischen Praxis ist diese Methode allerdings zu teuer und aufwendig für den Routineeinsatz.

Die einfachere Variante ist ein Abschätzen der glomerulären Filtrationsrate anhand eines endogenen Moleküls, traditionell anhand von Kreatinin. Dieses ist ein harnpflichtiges Stoffwechselprodukt, welches konstant im Urin ausgeschieden wird. Es wird im Glomerulus frei filtrierte, weder resorbiert noch von der Niere metabolisiert. Allerdings wird es im proximalen Tubulus sezerniert, und somit können die Werte nach fleischreicher Diät, bei großer Muskelmasse oder körperlicher Aktivität schwanken [50]. Auch gewisse Medikamente können Kreatininkonzentration im Serum erhöhen, z.B. Trimethoprim [51]. Die eGFR errechnet sich anhand von Kreatinin mittels verschiedener Formeln (z.B. MDRD, Cockcroft-Gaul, Mayo Clinic). Wir haben für diese Arbeit eGFR nach CKD-EPI bestimmt, da diese bei Nierengesunden am zuverlässigsten ist [52]. Zudem wurde diese in der Phase III Zulassungsstudie ATTRACT [53] als primärer Endpunkt hergenommen und hat sich in letzter Zeit in den klinischen Studien als die genaueste Abschätzung der tatsächlichen GFR durchgesetzt - somit können wir einen internationalen Vergleich herstellen. Auch richten sich die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie nach den Leitlinien der KDIGO, die ausdrücklich die Anwendung der eGFR Formel nach CKD-EPI empfiehlt [54]. Die eGFR errechnet sich aus dem Serum-Kreatininwert mit den Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Hautfarbe. Die Formeln sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 – Formeln zur Berechnung der eGFR nach Kreatinin - CKD-EPI

Geschlecht	Serum Kreatinin (mg/dl)	eGFR-Berechnung (ml/min/1.73m ²)
weiblich	≤0,7	$144 \times (\text{Serum-Kreatinin}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{Alter}}$
weiblich	>0,7	$144 \times (\text{Serum-Kreatinin}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Alter}}$
männlich	≤0,7	$144 \times (\text{Serum-Kreatinin}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{Alter}}$
männlich	>0,7	$144 \times (\text{Serum-Kreatinin}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{Alter}}$

Die eGFR nach Kreatinin errechnet sich aus den Größen Geschlecht, Serum-Kreatinin, und Alter. Bei schwarzer Hautfarbe wird zusätzlich mit 1,159 multipliziert.

CKD-EPI = Chronic-Kidney-Disease -Epidemiology Collaboration, eGFR = estimated glomerular filtration rate, mg/dl=Miligramm pro Deziliter, ml/min/1,73m² = Mililiter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

Eine neuere Methode der eFGR Bestimmung erfolgt mittels Cystatin C. Das kleine Molekül Cystatin C wird durch alle kernhaltigen Zellen des Körpers produziert und wird ebenfalls durch die Glomeruli frei gefiltert, aber nicht sezerniert und wird nahezu zu 100% rückresorbiert. Es ist weniger anhängig von Alter, Geschlecht und Muskelmasse als Kreatinin und eignet sich somit noch besser zur exakten Bestimmung der eGFR [55]. Wegen der hohen Kosten hat sich Cystatin C noch nicht überall in der klinischen Praxis durchgesetzt. Die Formel zu Berechnung der eGFR nach Cystatin C ist in Tabelle 3 dargestellt. Diese wird ebenfalls von CKD-EPI empfohlen.

Tabelle 3 – Formeln zur eGFR Berechnung nach Serum Cystatin C

Geschlecht	Serum Cystatin C (mg/L)	eGFR-Berechnung (ml/min1.73m ²)
weiblich	≤0,8	$133 \times (\text{Serum-CystatinC}/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Alter}} \times 0,932$
weiblich	>0,8	$133 \times (\text{Serum-CystatinC}/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Alter}} \times 0,932$
männlich	≤0,8	$133 \times (\text{Serum-CystatinC}/0,8)^{-0,499} \times 0,996^{\text{Alter}}$
männlich	>0,8	$133 \times (\text{Serum-CystatinC}/0,8)^{-1,328} \times 0,996^{\text{Alter}}$

Die eGFR nach Cystatin C errechnet sich aus den Größen Geschlecht, Alter und Serum-Cystatin C.

eGFR = estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)

mg/L=Miligramm pro Liter, ml/min/1,73m² = Mililiter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

1.3.2 Proteinuriebestimmung

Selbst bei einer normalen/stabilen eGFR kann eine signifikante Nierenbeteiligung bei Morbus Fabry nicht ausgeschlossen werden. Eines der frühesten Zeichen einer Fabry-Nephropathie ist eine Proteinurie [44]. Im natürlichen Verlauf einer Nierenbeteiligung wird typischerweise als erstes eine Proteinurie manifest, gefolgt von Hypertonie. Erst später kommt es zu einem eGFR-Abfall bis hin zum Nierenversagen bzw. Tod [44].

Ehemals der Goldstandard der Proteunuriebestimmung - die Sammlung von 24-Stunden-Urin - ist sehr umständlich und fehleranfällig. Am einfachsten lässt sich die Proteinurie mit einem Spot-Urintest quantifizieren mit Messung des Albumin-Kreatinin- (ACR) oder Protein-Kreatinin Quotient (PCR) [56], wobei ACR etwas genauere Werte liefert als PCR [57]. Aus diesem Grund haben wir uns in dieser Studie für ACR für Quantifizierung der Proteinurie entschieden. Der weitere Grund war eine Zuordnung zu einem Stadium der Nierensinsuffizienz.

Kombiniert aus eGFR und Proteinurie lässt sich das Niereninsuffizienzstadium nach KDIGO (Kidney Disease-Improving Global Outcomes) ausrechnen und diese ist ein guter prognostischer Verlaufsmarker der chronischen

Niereninsuffizienz [58] bzw. des Kardiovaskulären Risiko (siehe Abbildung 1). Alle Leitlinien der Deutschen Gesellschaft der Nephrologie orientieren sich an diesen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz. Bei Stadium A1 und A2 nach KDIGO (also bei $ACR \leq 300 \text{ mg/g}$) spricht man von einer Mikroalbuminurie, bei Stadium A3 dann von einer Makroalbuminurie.

Chronische Nierenkrankheit Kategorien der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminausscheidung				Albuminurie-Kategorien		
				A1	A2	A3
				Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht
				<3mg/mmol <30mg/g	3–30mg/mmol 30–300mg/g	>30mg/mmol >300mg/g
GFR-Kategorien (ml/min/1,73m ²)	G1	normal oder hoch	≥90			
	G2	leicht eingeschränkt	60–89			
	G3a	leicht bis mässig eingeschränkt	45–59			
	G3b	mässig bis stark eingeschränkt	30–44			
	G4	schwer eingeschränkt	15–29			
	G5	Nierenversagen	<15			

Abbildung 1 - Risiko der Progression einer Niereninsuffizienz nach KDIGO

Diese Abbildung zeigt eine Aufteilung der Niereninsuffizienzstadien gemäß der eGFR und Albuminurie. Die Stadien sind in grün/gelb/orange und rot aufgeteilt, entsprechend des Risikos von kardiovaskulären Komplikationen im jeweiligen Stadium: grün – gering, gelb/orange- mässig, rot- sehr hoch

eGFR=estimated glomerular filtration rate, mg/g=Miligramm pro Gramm, mg/mmol = Milligramm pro Millimol, ml/min/1,73m² = Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

Quelle: www.kdigo.org

1.4 Migalastat

Migalastat ist ein pharmakologisches Chaperonmolekül, das an bestimmte mutierte Formen der α -Galaktosidase bindet und richtige Proteinfaltung induziert. Die Bindung stabilisiert die mutierte Form des Enzyms und fördert deren Transport vom endoplasmatischen Retikulum zu Lysosomen, wo es vom Enzym dissoziiert und durch das eigentliche Substrat Gb3 ersetzt wird [59]. Das Gb3 wird folglich abgebaut. Migalastat wird dann aus der Zelle sezerniert und abgebaut. Das Medikament ist in den USA und Canada ab 18 Jahren, in Europa bzw. in Deutschland ab 16 Jahren zugelassen, gemäß zweier Phase-3 Studien ATTRACT [53] (für Europa) und FACETS [60] (für USA und Canada).

Die chemische Formel von Migalastat lautet (2R, 3S, 4R, 5S)-2-(hydroxymethyl)piperidine-3,4,5-triol und das Molekulargewicht beträgt 163,17 g/mol.

Das Chaperon kann nur bei PatientInnen mit bestimmten Mutationen angewandt werden, je nach Form des Enzymproduktes des mutierten Gens. Etwa 30-50% der Fabry Patientinnen und Patienten haben eine „amenable“ Mutation des Enzyms und haben typischerweise eine Enzymrestaktivität [59]. Die Zugänglichkeit (amenability) wird laboratorisch in vitro in humanen embryonischen Nierenzellen bestimmt, die mit DNA-Plasmiden mit unterschiedlichen GLA Varianten transfiziert sind. „Amenable“ Mutationen zeigen eine Enzymaktivitätssteigerung um mindestens das 1,2-fache sowie eine Gesamtaktivität von über 3% der Wildtypaktivität bei Zusatz von 10 μ mol/L Migalastat [35]. Die Ansprechbarkeit lässt sich in einer online Datenbank überprüfen <https://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp>, welche regelmäßig aktualisiert wird.

Migalastat gibt es in Kapselform mit 123 mg. Eingenommen wird das Medikament jeden 2. Tag, um die Dissoziation vom Enzym zu ermöglichen. Die Volumendistribution ist groß mit ca. 89 L. Migalastat wird im Plasma nicht an Protein gebunden und akkumuliert nicht. Wichtig ist eine Einnahme mit 2 Stunden Abstand zu jeglicher Mahlzeit, da bei gesunden Probanden eine verminderte Resorption in Zusammenhang mit Mahlzeiteinnahme nachgewiesen werden

konnte [61]. Die Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Kapseln beträgt etwa 75%. Maximale Plasmaspiegel werden ca. 3 Stunden nach Verabreichung erreicht. Die Elimination erfolgt über den Urin und zu einem geringen Anteil auch über den Stuhl.

Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen

- Kopfschmerzen
- Müdigkeit, Schwindel
- Parästhesie, Hypästhesie
- Durchfall, Bauchschmerzen, Dyspepsie
- Dyspnoe
- Nasenbluten
- Exanthem
- Gewichtszunahme

Der Effekt bei Niereninsuffizienz wurde noch nicht ausreichend untersucht und somit ist Migalastat bei $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ nicht zugelassen.

1.5 Hintergrund und Fragestellung dieser Arbeit

Das Medikament Migalastat ist seit 2016 in Deutschland zugelassen und in Einsatz, allerdings mangelt es nach den Zulassungsstudien an Langzeitdaten. Die FACETS Studie [60] lief lediglich 6 Monate, die ATTRACT [53] Studie dann 18 Monate. Weitere Ergebnisse gibt es spärlich, zum einem aus unserem Zentrum, wo wir über Biomarker nach 12 Monaten Therapie berichteten [62], zum anderen aus der ATTRACT Open Label Studie nach 30 Monaten [63]. Auch weitere „real life“ Studien berichten von einem Verlauf über maximal 12 Monate [64, 65]. Insbesondere bei einer Speicherkrankheit wie Morbus Fabry sind Langzeitdaten jedoch sehr wichtig, da sich Organschäden nicht über Monate, sondern über Jahre entwickeln. Entsprechend kann man über Therapiewirkung oder Erfolg innerhalb von den ersten 6-12 Monaten nicht sicher beurteilen.

Bei vielen unserer Migalastat PatientInnen haben wir initial bei der 3-6 Monatskontrolle einen steilen Abfall der eGFR (CKD-EPI) beobachtet. In keiner der Zulassungsstudien wurde ein ähnlicher Effekt beschrieben. In unserem Zentrum wird zudem routinemäßig das Cystatin C bestimmt, auf welches viele Kliniken aufgrund von hohen Kosten verzichten. Bei unseren PatientInnen mit eGFR-Abfall nach CKD-EPI (Kreatinin) haben wir relativ stabile Cystatin C Werte festgestellt, was in Widerspruch zum $eGFR_{Kreat}$ Abfall ist.

Ziel dieser Arbeit war, die Nierenfunktion nach einem Follow up von 3-6 Monaten und dann 1, 2 und 3 Jahren von Migalastat Therapie zu beobachten und mögliche Unterschiede von eGFR nach Kreatinin und Cystatin C zu ermitteln. Gerade der initiale eGFR-Abfall kann für die PatientInnen und die behandelnden Ärztinnen und Ärzte beunruhigend sein. Der Verlauf der Nierenfunktion über Zeit sowie Auftreten von einem Nierenereignis wurden ebenfalls ausgewertet.

Als weiteren Marker der Nierenfunktion erfassten wir ebenfalls die Veränderungen in der Proteinurie. Für diese Arbeit haben wir uns für Auswertung der Albumin-Kreatinin-Quotienten (ACR) entschieden, da diese im Labor einfach zu bestimmen sind und die genaueste Abschätzung der tatsächlichen 24-Stunden-Proteinurie ermöglichen. Interessanterweise wurde Proteinurie in der Zulassungsstudie ATTRACT als eine mögliche Nebenwirkung aufgelistet.

In einem weiteren Schritt wurde der Zusammenhang zwischen dem Biomarker LysoGb3 und eGFR untersucht. LysoGb3 ist aktuell der am häufigsten klinisch angewandte spezifische Fabry-Biomarker, der auch zum Therapiemonitoring bei Enzymersatztherapie verwendet wird [29]. Bei gutem Ansprechen auf Therapie würde man einen Abfall von LysoGb3 bzw. eine stabile eGFR erwarten. Anders dann beim Therapieversagen – man würde einen eGFR-Abfall bzw. LysoGb3 Anstieg erwarten. Dieser Effekt wurde bei Migalastat in den Studien aber noch nicht bestätigt.

Als letzten Schritt wollten wir auch wiederholte Enzymaktivitätsmessungen mit dem klinischen Bild der Nierenfunktion korrelieren. Der Einfluss von Migalastat auf die gemessene Enzymaktivität wurde in den Zulassungsstudien initial nicht untersucht, Ergebnisse hierzu wurden erstmalig aus einer Registerstudie unseres Zentrums, sowie im Folgenden einer deutschlandweiten multizentrischen Registerstudie publiziert [62] [64]. Bei einer relevanten Erhöhung der Enzymaktivität würde man eine Stabilisierung der Nierenfunktion erwarten, allerdings ist der Zusammenhang zwischen Biomarker-Spiegel aus Blutuntersuchungen und Reaktionen im Gewebe verschiedener Organe bisher ebenfalls nur rudimentär untersucht.

2. Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurden alle PatientInnen des Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie (FAZiT) des Universitätsklinikum Würzburg eingeschlossen, die im Zeitraum Juli 2016 bis Oktober 2020 mit Migalastat therapiert worden sind. Alle Daten wurden prospektiv im Rahmen des Würzburger Fabry Registers erfasst. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die aktuelle Studie waren wie folgt festgelegt

Einschlusskriterien

- Mindestens 12 Monate Therapie mit Migalastat
- Molekulargenetisch gesicherte Diagnose von Morbus Fabry
- Eindeutige (klinische) Therapieindikation
- Amenable Mutation
- Über 16 Jahr alt
- eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m²
- Einwilligungserklärung vorhanden

Ausschlusskriterien

- Nichteinhaltung der Termine der Nachkontrollen
- Therapieabbruch
- Zentrumswechsel
- Tod während der Beobachtungszeit
- Widerruf der Einwilligung

Die Verlaufskontrollen erfolgten nach einem festen Schema; die erste Verlaufskontrolle erfolgte 3, spätestens 6 Monate nach Initiierung der Therapie mit Migalastat, die zweite Verlaufskontrolle dann nach insgesamt 12 Monaten Migalastat-Einnahme und danach jährlich (in Tabelle 4 dargestellt).

Tabelle 4 – Zeitverlauf der Verlaufskontrollen

Kontrolle	Zeitpunkt
Follow Up 0	Migalastat-Initiierung
Follow Up 1	3-6 Monate
Follow Up 2	12 Monate
Follow Up 3	24 Monate
Follow Up 4	36 Monate

PatientInnen wurden nach Migalastat-Initiierung zu Verlaufskontrollen nach 3-6 Monaten vorstellig, danach jährlich. In Dieser Tabelle ist der Zeitrahmen für die Verlaufskontrollen dargestellt.

Die Mutationen aller Patienten und Patientinnen waren bekannt und eine Unterteilung in klassische und late onset Mutation wurde unternommen. Dazu wurde die entsprechende Mutation in der International Fabry Disease Genotype-Phenotype Database (dbFGP) der Icahn School of Medicine at Mount Sinai gesucht. <http://www.dbfgp.org/dbFgp/fabry/index.html> Die Database liefert folgende Information zu jeder Galaktosidase Mutation:

- Umfassende Genotypinformation
- Codonwechsel
- Aminosäurenwechsel
- Standardisierte Nomenklatur (cDNA, Protein, gDNA)
- Exon/Entron Beteiligung
- Mutationstyp
- HGMD Nummer
- Wahrscheinlicher Phänotyp
- Hyperlink-Referenzen
- Klinische Informationen betroffener Männer (basierend auf von Experten begutachteten Veröffentlichungen, Mount Sinais klinische Datenbank, Datenbeiträgen)
- Phänotypspezifisches Krankheitsbild oder Variationen
- Phänotypspezifische Empfehlungen für die Behandlung, das medizinische Management und die Testung der Familienmitglieder

In diese internationale Datenbank können alle Zentren weltweit Daten eintragen, was bei einer seltenen Erkrankung von besonderem Vorteil ist, da einzelne Zentren selbst im Falle nationaler Referenzzentren meist nur niedrige Patientenzahlen aufweisen.

Die Unterteilung in die 2 Kategorien „klassische“ oder „late onset“ Mutation wurde zusätzlich mit Restenzymaktivität, LysoGb3 Spiegel und klinischem Erscheinungsbild abgeglichen und somit überprüft. Die Klassifikation erfolgte anhand dem bei Arends et al. publizierten Schema [66].

Eine weitere Unterteilung der Patientenkohorte erfolgte anhand der vorherigen Therapie. Es wurden sowohl therapienaive PatientInnen eingeschlossen, die sich bei uns zum ersten Mal im Zentrum vorgestellt haben, als auch therapienaive, die im Zentrum schon länger bekannt waren und sich regelmäßig zu Verlaufskontrollen vorstellten. Es wurden auch PatientInnen eingeschlossen, die von Enzymersatztherapie auf Migalastat umgestellt worden sind (Switch PatientInnen).

Das Einverständnis der PatientInnen für die Verarbeitung ihrer Daten wurde im Rahmen des Fabry Registers als fortlaufende Datenbank gegeben, die den Krankheitsverlauf von Morbus Fabry erfasst (Studien-Nummer 25/02). Das klinikinterne Fabry-Register wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg ohne Beanstandungen geprüft. Bei der Datenerhebung und der Durchführung dieser Doktorarbeit wurde die Deklaration von Helsinki beachtet.

2.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte aus den Patientenakten und klinischen IT-Systemen des FAZiT bzw. des Universitätsklinikums Würzburg. Jede Probandin und jeder Proband wurde über Standardoperationsverfahren des FAZiT beurteilt. Die Organbeteiligung bei Baseline wurde wie folgt definiert.

Eine Nierenbeteiligung lag vor bei einer eGFR < 90 ml/min/1,73m² oder bei Proteinurie - definiert als Stadium A2 oder A3 nach KDIGO bzw. ACR ≥ 30 mg/g. Eine Herzbeteiligung wurde durch linksventrikuläre Hypertrophie, LGE (Late Gadolinium Enhancements) oder Fibrose im MRT, Herzrhythmusstörungen oder Fabry-typische Veränderungen im EKG definiert. Eine ZNS-Beteiligung wurde als TIA oder Schlaganfall in der Anamnese und/oder white matter lesions im MRT definiert. Akroparästhesie bzw. Schmerzen wurden anamnestisch dokumentiert. Gastrointestinalbeschwerden wurden aufgrund der Anamnese festgestellt. Die Symptome, die erfasst wurden, waren vorzeitiges Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall und Obstipation im Wechsel. Eine HNO-Beteiligung lag bei Hörsturz, Hörminderung oder anamnestischem Tinnitus vor.

Zur Standarduntersuchung bei jeder Kontrolle gehörten ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, Ergometrie, Blut- und Spoturinalyse, spezifische Marker LysoGb3, Galaktosidase-Aktivität in Leukozyten, Echokardiographie und Herz-MRT.

Die Messung von der Nierenfunktion erfolgte in unserem Labor der Universitätsklinik und eGFR wurde standardmäßig nach CKD-EPI ausgerechnet.

Die eGFR nach Cystatin C wurde mittels online eGFR calculator der KDIGO kalkuliert: https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

Proteinurie wurde im Morgen-Spoturin als ACR in unserem Labor gemessen.

Die Messung von LysoGb3 erfolgte extern durch das Labor CENTOGENE AG, Am Strande 7 in 18055 Rostock. Die Enzymaktivität in Leukozyten wurde ebenfalls extern gemessen, im Labor für Stoffwechselgenetik Dr. Podskarbi, Theresienstr. 29 in 80333 München.

Bei allen PatientInnen wurde bestimmt, ob es unter Migalastat zu einem Nierenereignis gekommen ist. Ein Ereignis wurde als eGFR Abfall > 15ml/min pro Jahr oder Proteinurie-Zunahme um mehr als 33% bei Makroalbuminurie bzw. Übergang von Mikro- zu Makroalbuminurie in 12 Monaten.

Die Daten wurden pseudonymisiert in einer separaten Datenbank zusammengefasst und ausgewertet.

2.3 Statistische Analyse

Variablen werden bei Normalverteilung als Mittelwert \pm Standardabweichung ausgedrückt. Kategoriale Variablen werden als Anzahl und Prozentsatz dargestellt. Für den Verlauf der eGFR, ACR, LysoGB3 und Enzymaktivität wurden Veränderungen gegenüber Baseline bzw. die jährliche Veränderung als Differenz ausgerechnet. Die Mittelwerte wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben verglichen.

Die Korrelation zwischen eGFR-Abfall und LysoGb3 Zu- bzw. Abnahme sowie Enzymaktivität Zu- oder Abnahme wurde mit der Pearson-Korrelation berechnet und als Streudiagramm dargestellt.

Statistische Analysen wurden mit IBM SPSS, Version 26 für Windows (IBM Corporation, New York, USA) durchgeführt. Die statistische Signifikanz wurde als $p < 0,05$ (zweiseitig) definiert.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurde im Zeitraum Juli 2016-Oktober 2020 bei 44 PatientInnen des FAZiT eine Therapie mit Migalastat durchgeführt. 9 Subjekte hatten zum 31. Oktober 2020 noch kein 1-Jahres-Follow up gehabt.

Vier PatientInnen wurden von dieser Studie ausgeschlossen

- 1 Patientin mit D313Y Mutation hat das Zentrum gewechselt
- 1 Patient kam nicht zu seinen Follow up Terminen
- 1 Patientin mit Mutation unklarer Signifikanz wurde später mit MELAS diagnostiziert und Migalastat wurde von unserem Zentrum abgesetzt
- 1 Patientin hat sich nach 2 Monaten Therapie gegen Migalastat entschieden, ohne Nebenwirkungen zu berichten

Ein Patient kam von auswärts bereits auf Migalastat eingestellt. Daraus ergeben sich insgesamt 31 Migalastat PatientInnen, die für diese Arbeit ausgewertet werden konnten (Flussdiagramm in Abbildung 2).

Das Nebenwirkungsprofil zeigt sich als sehr günstig und somit hat keine ProbandIn aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abbrechen müssen. 3 PatientInnen gaben neue Kopfschmerzen an, die innerhalb von weniger Wochen verschwunden sind. Andere Nebenwirkungen wurden von unseren PatientInnen nicht beobachtet. Patient 6 erlitt unter der Therapie erneut einen Schlaganfall. Dieser konkrete Patient war therapienaiv und wurde auf Eigenwunsch nach 12 Monaten Migalastat auf ERT umgestellt. Leider brachte die Umstellung nicht den erwünschten Therapieeffekt und der Patient erlitt auch unter ERT neue Schlaganfälle. Beim Patient 18 kam es zu einer rasch-progressiven Niereninsuffizienz und Migalastat wurde nach 3 Jahren von uns zugunsten ERT abgesetzt (detaillierte Fallschilderung unter 3.5)

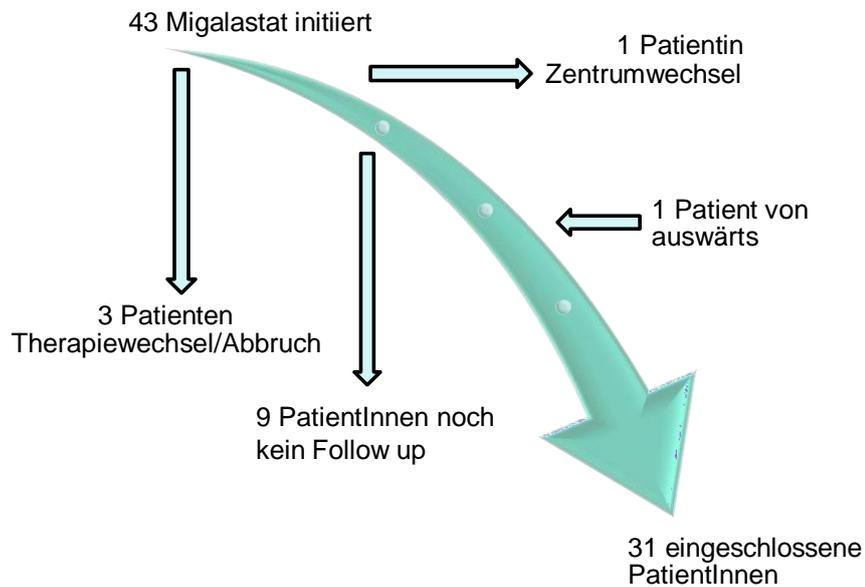


Abbildung 2– Flussdiagramm Einschluss der Patienten in diese Studie

Diese Abbildung zeigt die Entwicklung der Patientenzahlen, die für unsere Studie eingeschlossen werden konnten, inclusive Zu- und Abgänge

Aktuell hatten 2 Patienten schon ihre Kontrolle nach 48 Monaten und eine Reihe weiterer PatientInnen hätte ursprünglich zu ihren 3-Jahres-Kontrollen kommen sollen, allerdings kam es im Rahmen der Covid-19 Pandemie-bedingten Einschränkungen in 2020 zu deutlichen Verspätungen/Verschiebungen der Kontrollen, sodass ein Teil der Daten in dieser Arbeit nicht vorliegt beziehungsweise nicht ausgewertet werden konnte. Tabelle 5 zeigt die Anzahl der PatientInnen, die ihre Verlaufskontrollen wahrgenommen haben. Aus dieser ist ersichtlich, dass in unserem Zentrum konstant in etwa 10 PatientInnen pro Jahr auf Migalastat eingestellt werden. Trotz Pandemie wurden in 2020 9 PatientInnen auf Migalastat eingestellt, allerdings mussten wir in einigen Fällen auf die 1. Verlaufskontrolle nach 3-6 Monaten verzichten.

Tabelle 5 – Patientenzahlen bei Follow up-Terminen – Stand Oktober 2020

Follow up Termine	Anzahl von PatientInnen
FU0	43
FU1 nach 3-6 Monaten	28
FU2 nach 12 Monaten	30
FU3 nach 24 Monaten	21
FU4 nach 36 Monaten	10

In unserem Zentrum wurden 43 Patienten auf Migalastat eingestellt. Die Zahlen der Patienten, die ihre geplanten Verlaufskontrollen zum festgelegten Zeitpunkt schon hatten, sind in dieser Tabelle dargestellt.

FU= follow up

Die demographischen Daten bei Baseline sind in Tabelle 6 dargestellt, als Gesamtzahl und geteilt nach Geschlecht (männlich, weiblich).

Tabelle 6 – demographische Daten aller PatientInnen bei der Baseline Untersuchung

	Gesamtanzahl (n=31)	Männlich (n=17)	Weiblich (n=14)
Alter (Altersspanne)	53 (20-74)	50,5 (20-69)	55,5 (28-74)
Switch ja/nein (%)	7 (22%)	5 (29%)	2 (14%)
Late onset Mutation (%)	21 (67%)	13 (76%)	8 (57%)
Proteinurie (%)	14 (45%)	9 (52%)	5 (35%)
eGFR <90 ml/min/1.74m ² (%)	18 (58%)	2 (33%)	16 (64%)
ACE-I oder ARB (%)	25 (80%)	13 (76%)	12 (85%)

In der Tabelle zusammengefasst sind Daten zum Alter, vorheriger Therapie, Mutationsart, Nierenbeteiligung und Einnahme von ACE-Hemmer oder ARB Blocker aller StudienpatientInnen bei der Baseline-Untersuchung

ACE-I= Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors (ACE-Hemmer), ARB = Angiotensin Receptor Blockers eGFR=estimated glomerular filtration rate, ml/min/1,73m² = Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter, N = PatientInnenanzahl

Erwartungsgemäß betrug das mittlere Alter 53 Jahre, vertreten sind Subjekte zwischen 20 und 74 Jahren. Frauen waren bei Therapieanfang im Durchschnitt 5 Jahre älter, was dazu passt, dass Frauen später Organschäden entwickeln als Männer.

22% der Patienten und Patientinnen wurden mit Enzymersatz vortherapiert; der Switch erfolgte in den meisten Fällen auf Patientinnennwunsch, oft, wenn andere Familienmitglieder über positive Erfahrungen berichtet haben.

Der Großteil (2/3) unserer Patientenkohorte gehört zu der late onset Gruppe der Mutationen.

58% der PatientInnen weisen bereits bei der Baseline Untersuchung eine eGFR < 90 ml/min/1.73m², fast die Hälfte (45%) hatte bereits eine Proteinurie (Stadium A2 oder A3 nach KDIGO). 80% der PatientInnen nahmen bei Baseline einen ACE-Hemmer oder ARB ein, was wir als positiv werten.

Eine Übersicht der betroffenen Organsysteme der PatientInnen bei Baseline bietet Tabelle 7. Überprüft wurde ein Vorhandensein von Angiokeratomen bzw. Cornea verticillata als klassische Merkmale der Fabry Erkrankung. Dieses war nur bei 16% der PatientInnen der Fall.

Knapp zwei Drittel (74%) wiesen bereits bei Baseline eine Herzbeteiligung nach. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die N215S Mutation häufig vertreten war, die als kardiale Variante von Fabry-Erkrankung oft bezeichnet wird [67] Die einzelnen Patientenfälle und ihre Charakteristika sind in Mutations-Familiengruppen in Tabelle 8 aufgelistet.

Ähnlich wie bei Herzbeteiligung war bei 77% des Patientenkollektivs bei Baseline die Niere bereits betroffen, in der Switch Gruppe sogar 86%.

Eine ZNS Beteiligung war in einem Viertel aller Fälle vorhanden. Akroparästhesie bzw. Schmerzen wurden dagegen von fast der Hälfte der Patientenkohorte berichtet.

Über gastrointestinale Beschwerden klagten bei Befragung 16% des Patientenkollektivs.

Eine HNO Beteiligung lag bei 41% Fälle vor. Der Anteil war bei der Switch Gruppe deutlich höher mit 75% im Vergleich zu 30% in der Gruppe der Therapienaiven.

Dabei hatten 5 der 8 Switch PatientInnen eine klassische Mutation (aus Tabelle 8 ersichtlich).

Tabelle 7– Charakteristika der Patientenkohorte bei der Baseline Untersuchung

	Gesamt (n=31)	Therapienaive (n=23)	Switch (n=8)
Angiokeratom/cornea verticilata	5 (16%)	2 (9%)	3 (38%)
Herzbeteiligung	23 (74%)	17 (74 %)	6 (75%)
Nierenbeteiligung	24 (77%)	17 (74%)	7 (88%)
ZNS Beteiligung	8 (25%)	6 (26%)	2 (25%)
Akroparästhesie/neuropathische Schmerzen	15 (48%)	9 (40%)	6 (75%)
Gastrointestinalbeschwerden	5 (16%)	3 (13%)	2 (25%)
HNO Beteiligung	13 (41%)	7 (30%)	6 (75 %)

In der Tabelle dargestellt sind Zahlen (Prozentsatz in Klammern) der PatientInnen, bei den bei der Baseline Untersuchung bereits eine Organbeteiligung des Morbus Fabry vorlag; für die Gesamtgruppe und separat für therapienaive und switch (vortherapierte) PatientInnen

HNO= Hals-Nasen-Ohren, ZNS= zentrales Nervensystem

Tabelle 8 zeigt die verschiedenen genetischen Familien in unserer Kohorte. Knapp die Hälfte der PatientInnen sind TrägerInnen der Mutation N215S. Diese Subgruppe zeigt interessanterweise niedrige Enzymaktivitäten auf, aber auch relativ niedrige Lyso-Gb3 Werte und das late onset Phänotyp. Entsprechend sind die PatientInnen bei Therapieanfang älter.

Die PatientInnen mit klassischem Phänotyp wie N139S oder A143V waren entsprechend jünger bei Therapieindikation bzw. waren mit ERT vortherapiert. Die LysoGb3-Werte sind in dieser Gruppe viel höher. Insgesamt handelt es sich um 9 Subjekte mit einer klassischen Mutation, also weniger als ein Drittel der Gesamtkohorte. 5 davon waren schon mit ERT vortherapiert.

2 Patientinnen mit in der Literatur kontrovers diskutierten Mutation A143T [68] wurden ebenfalls eingeschlossen. Die Therapieindikation wurde aufgrund von neuropathischen Schmerzen bzw. z.N. Schlaganfall gestellt.

Tabelle 8 – Aufteilung des Kollektivs nach Mutationsart

ID	Mutation	Geschlecht	Alter	Therapie (naiv oder switch)	Lyso Gb3 (ng/L)	Gal (nmol/min/mg Protein)	Mutation	Therapie (Jahre)
1	N215S	m	53	naiv	12,8	0,07	LO	3
2		m	62	naiv	9	0,05		3
3		m	57	naiv	7	0,05		3
4		m	63	switch	5,2	0,06		2
5		m	56	switch	11,5	0,05		3
6		m	51	naiv	6,9	0,06		1
7		m	70	switch	3,7	0,16		2
8		m	66	naiv	12,7	0,04		2
9		w	56	naiv	1,7	0,39		3
10		m	20	naiv	3,4	0,05		2
11		m	56	naiv	5,7	0,06		1
12		m	62	naiv	6,8	0,05		1
13		w	68	naiv	2,6	0,20		1
14		w	65	naiv	3,2	0,22		1
15		m	47	naiv	16,4	0,05		1
16	A143T	w	74	naiv	0,7	0,49	LO	3
17		w	63	naiv	2,5	0,42		2
18	N139S	m	23	switch	12,4	0,03	K	3
19		w	58	naiv	4,5	0,21		1
20	T282I	m	46	switch	25	0,02	K	3
21	A135V	w	28	naiv	21,7	0,16	K	3
22		w	55	switch	11,7	0,1		3
23		w	58	switch	30,3	0,18		1
24		w	53	naiv	17,1	0,36		2
25	G325S	w	56	naiv	9,1	0,2	LO	2
26	R301Q	w	52	naiv	3,2	0,27	LO	2
27		w	60	naiv	3	0,41		2
28	W162G	m	26	switch			K	2
29	p.Gly395Ala	w	38	naiv	1,3	0,28	LO	1
30	p.Arg356Gln	m	35	naiv	0,8	0,19	LO	1
31	K240N	m	65	naiv	16,7	0,03	K	2

Hier sind die PatientInnen in Gruppen von genetischen Familien zusammengefasst. Aufgezeichnet für jedes Subjekt sind zudem Angaben zum Alter, Geschlecht, vorheriger Therapie, LysoGb3 Wert, Enzymaktivität bei der Baseline Untersuchung und Dauer der Therapie mit Migalastat insgesamt.

Gal= Galaktosidaseaktivität, K= klassisch, LO= Late Onset, LysoGb3= Globotriaosylsphingosin, m=männlich, ng/L = Nanogramm pro Liter, nmol/min/mg Protein= Nanomol pro Minute pro milligramm Protein, w= weiblich

3.2 eGFR nach Kreatinin und Cystatin C im Vergleich

Die Kreatinin- und Cystatin C-Werte wurden bei jeder Verlaufskontrolle bestimmt und die $eGFR_{Kreat}$ und $eGFR_{Cyst}$ ausgerechnet. Lediglich bei Patient 28 lagen uns die Baseline- bzw. 3-Monatsdaten nicht vor. Bei 3 Patientinnen fehlten die Cystatin C-Werte bei der 3-Monatskontrolle (Patientin 21, Patientin 22 und Patientin 16).

Die Normalverteilung der Daten wurde mittels Histogramm überprüft – siehe Abbildung 3 für $eGFR_{Kreat}$ -Werte Verteilung und Abbildung 4 für $eGFR_{Cyst}$ -Werte Verteilung bei Baseline.

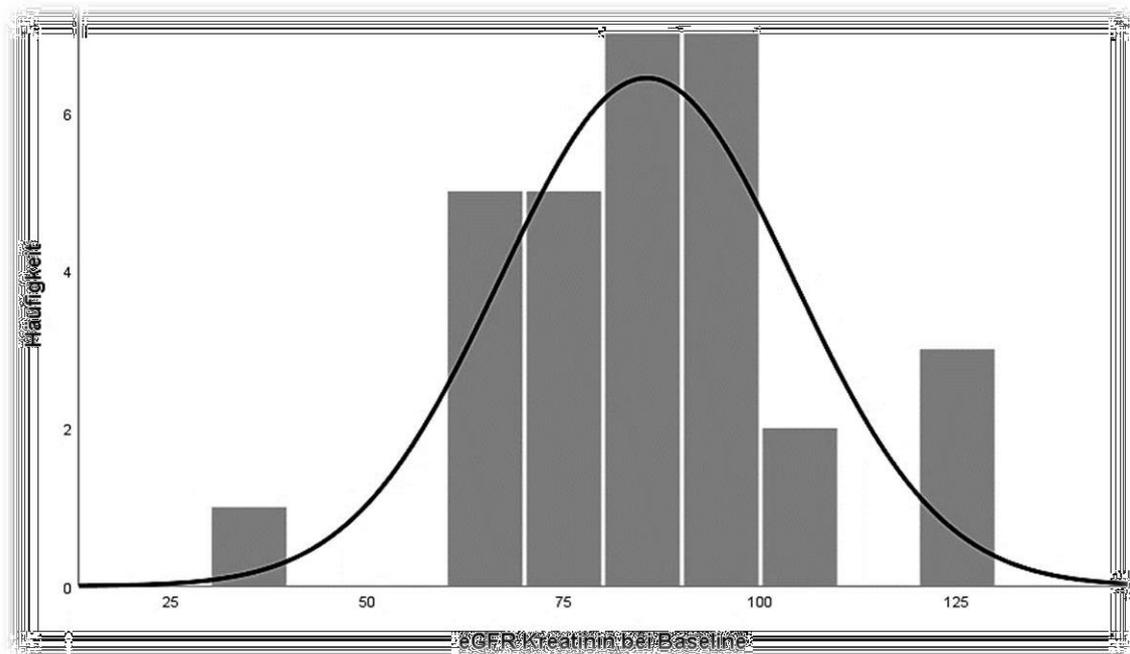


Abbildung 3 – Verteilung der $eGFR_{Kreat}$ -Werte

Dieses Histogramm bestätigt die Normalverteilung der Werte für $eGFR$ ($ml/min/1,73m^2$) errechnet nach Kreatinin für die Patientenkohorte bei der Baseline Untersuchung $eGFR$ =estimated glomerular filtration rate, Kreat=Kreatinin, $ml/min/1,73m^2$ = Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

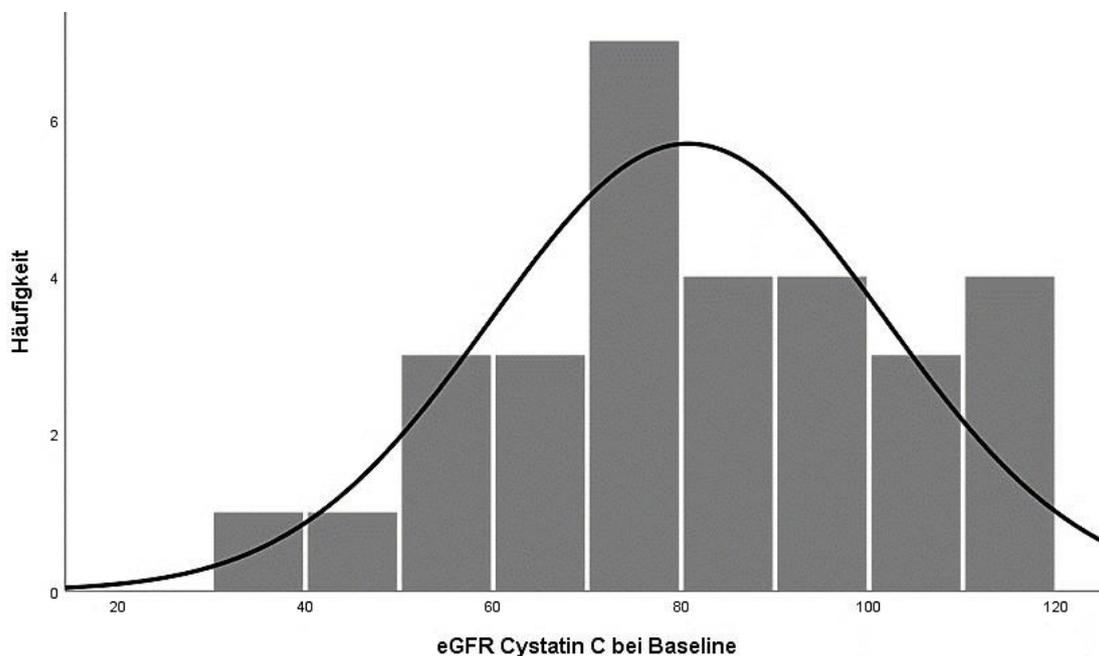


Abbildung 4 – Verteilung der eGFR_{Cyst}-Werte

Dieses Histogramm bestätigt die Normalverteilung der Werte für eGFR (ml/min/1,73m²) errechnet nach Cystatin C für die Patientenkohorte bei der Baseline Untersuchung eGFR=estimated glomerular filtration rate, Cyst=Cystatin C, ml/min/1,73m² = Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

Sowohl nach Kreatinin als auch nach Cystatin C liegt die mittlere eGFR über 80 ml/min und somit im Stadium G2 nach KDIGO. Die genaue Verteilung nach KDIGO Stadien ist in Tabelle 9 dargestellt. Entsprechend der Zulassungskriterien sind keine PatientInnen mit einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz (G4 bis G5, entsprechend eGFR ≤ 30ml/min/1,73m²) behandelt worden.

Tabelle 9 – KDIGO eGFR-Stadien bei Baseline

KDIGO Stadium	Anzahl PatientInnen	Prozent
G1	11	36 %
G2	18	60%
G3	1	3%
G4	0	0
G5	0	0

In der Tabelle erfolgte die Zuteilung der Patienten zu den Stadien der Niereninsuffizienz nach KDIGO bei der Baseline Untersuchung

KDIGO = Kidney Disease – Improving Global Outcomes

Die Spannweite bei Baseline liegt für die $eGFR_{Kreat}$ von 38-125 ml/min/1,73m² und bei $eGFR_{Cyst}$ bei 32-118 ml/min/1,73m². Insgesamt liegen die $eGFR_{Cyst}$ Werte niedriger als $eGFR_{Kreat}$ Werte. Die Standardabweichung bei $eGFR_{Cyst}$ ist etwas höher als bei $eGFR_{Kreat}$. Die jeweiligen Mittelwerte, Minima, Maxima und Standardabweichungen sind den Tabellen 10 und 11 zu entnehmen.

Tabelle 10 – $eGFR_{Kreat}$ Mittelwerte und Standardabweichungen über 3 Jahre

eGFR nach Kreatinin (ml/min/1,73m²)					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Baseline	30	38	125	85	18,5
3-6 Monate	29	37	112	80	16,1
1 Jahr	31	33	120	81	18,4
2 Jahre	21	56	121	81	17,7
3 Jahre	10	49	110	78	18,1

Gezeigt werden Mittelwerte der eGFR berechnet nach Kreatinin bei den einzelnen Verlaufskontrollen, mit Minima, Maxima und Standardabweichung

$eGFR$ =estimated glomerular filtration rate, Kreat =Kreatinin ml/min/1,73m² = Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter, Std.-Abweichung = Standardabweichung

Tabelle 11 –eGFR_{cyst} Mittelwerte und Standardabweichungen über 3 Jahre

eGFR nach Cystatin C (ml/min/1,73m²)					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichun g
Baseline	30	32	118	80	21,1
3-6 Monate	26	28	124	82	19,9
1 Jahr	31	25	130	80	22,7
2 Jahre	21	39	123	79	22,4
3 Jahre	10	37	102	77	21,0

Gezeigt werden Mittelwerte der eGFR berechnet nach Cystatin C bei den einzelnen Verlaufskontrollen, mit Minima, Maxima und Standardabweichung

eGFR=estimated glomerular filtration rate, Cyst= Cystatin C, ml/min/1,73m² = Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter, Std.-Abweichung = Standardabweichung

Der mittlere eGFR-Abfall kann Tabelle 12 entnommen werden. Aus dieser ist ersichtlich, dass die eGFR_{Kreat} initial tatsächlich viel steiler abfällt als die eGFR_{Cyst}. Und zwar im durchschnittlich -5,6 ml/min/1,73m² nach den ersten 3-6 Monaten. Die eGFR_{cyst} bleibt hingegen stabil mit sogar einer mittleren Zunahme um 1,15 ml/min/1,73m².

Nach 1 Jahr ist der eGFR_{Kreat}-Abfall immer noch markanter als der eGFR_{Cyst} Abfall mit -4,6 im Vergleich zu -0,9. Im späteren Verlauf gleicht sich der jährliche eGFR-Abfall an. Die Anzahl der PatientInnen mit einem 3-Jahres-Follow up ist nur noch 10. Der jährliche eGFR_{Kreat}-Abfall ist für die 3 Jahre -3,6 ml/min/1,73m² und der eGFR_{Cyst}-Abfall -3,5 ml/min/1,73m².

Tabelle 12 – eGFR-Abfall Mittelwerte nach Kreatinin und Cystatin C im Zeitverlauf

eGFR Abfall (ml/min/1,73m²) berechnet nach Kreatinin und Cystatin C Wert im Vergleich					
		Mittelwert	N	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
3-6 Monate	nach Kreatinin	-5,6	27	7,8	1,5
	nach Cystatin C	1,2	27	7,6	1,5
1 Jahr	nach Kreatinin	-4,6	30	7,8	1,4
	nach Cystatin C	-0,9	30	6,7	1,2
2 Jahre	nach Kreatinin	-3,2	21	10,9	2,4
	nach Cystatin C	-3,9	21	8,7	1,9
3 Jahre	nach Kreatinin	-3,0	10	8,6	2,7
	nach Cystatin C	-5,7	10	8,8	2,8

Hier sind die mittleren Abnahmen der eGFR bei den Verlaufskontrollen, gerechnet nach Kreatinin und Cystatin C, gegenübergestellt
 eGFR=estimated glomerular filtration rate, N= Anzahl der Patienten, Std.-Abweichung = Standardabweichung

Im t-Test zum Vergleich der Differenzen war der Unterschied in der Tat bei den ersten beiden Follow Ups (Kontrolle nach 3-6 Monaten bzw. nach 1 Jahr) statistisch signifikant unterschiedlich mit p-Wert 0,002 bzw. 0,038. Nach 2 bzw. 3 Jahren sind die Unterschiede nicht mehr signifikant, was vermutlich an den kleineren Zahlen der PatientInnen liegt (dargestellt in Tabelle 13).

Tabelle 13 –Vergleich der Mittelwerte des eGFR-Abfall nach Kreatinin und Cystatin C

eGFR Abfall (ml/min/1,73m²) Differenz berechnet nach Kreatinin und Cystatin C						
	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	Signifikanz (2-seitig)	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
3-6 Monate	-7,00	10,3	1,9	0,02	-11,1	-2,9
1 Jahr	-3,6	9,1	1,7	0,038	-7	-0,2
2 Jahre	0,7	9,4	2,1	0,731	-3,6	5,0
3 Jahre	2,7	7,1	2,2	0,259	-2,4	7,8

Im t-Test zum Vergleich der Mittelwerte zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen eGFR_{Krea} und eGFR_{Cyst} bei den ersten zwei Verlaufskontrollen; der eGFR_{Krea} Abfall ist dabei signifikant größer als der eGFR_{Cyst} Abfall

Cyst= Cystatin C, eGFR=estimated glomerular filtration rate, Krea=Kreatinin, ml/min/1,73m² =Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

In Abbildung 5 ist der eGFR-Abfall für alle PatientInnen kummulativ graphisch dargestellt. Man beobachtet einen initialen steilen eGFR_{Kreat}-Abfall, nicht jedoch bei eGFR_{Cyst}. Anschließend kommt es dann zu einer Stabilisierung im Verlauf beider Kurven, bevor sie wieder abwärts verlaufen. Dabei sind die Mittelwerte der eGFR_{Cyst} um etwas niedriger als bei der eGFR_{Kreat}.

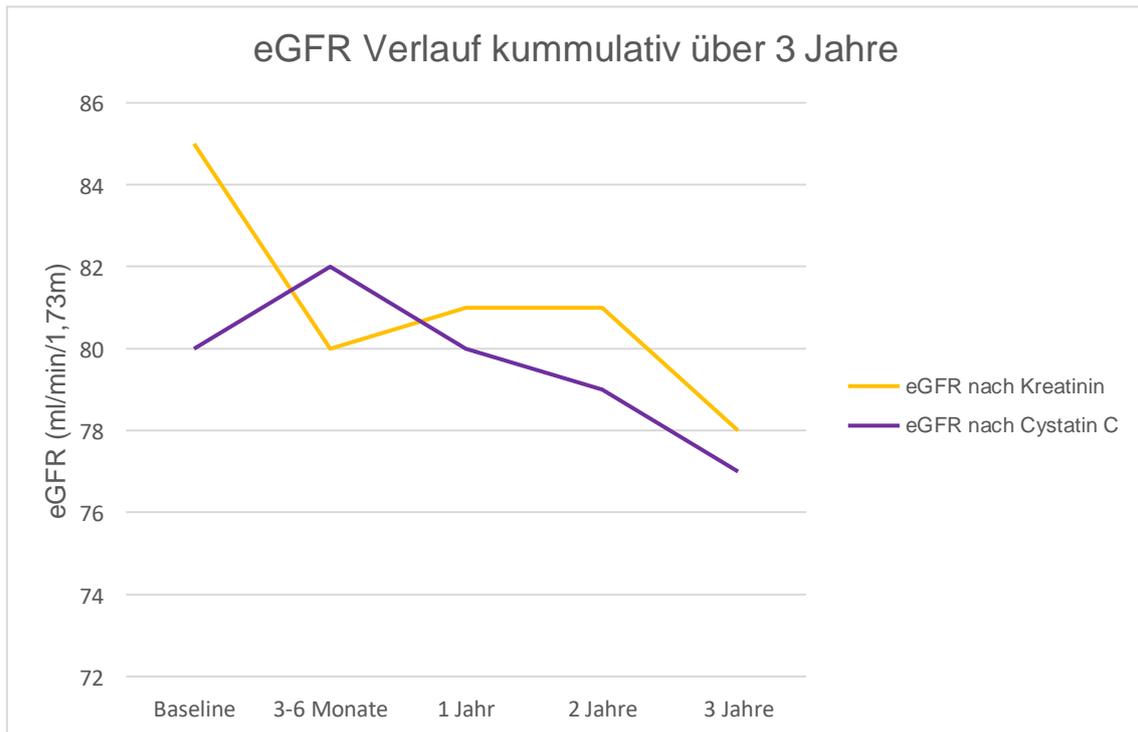


Abbildung 5 – Verlauf der $eGFR_{Kreat}$ und $eGFR_{Cyst}$ kummulativ für alle PatientInnen

Hier dargestellt sind eGFR Graphen für alle Patienten kummulativ im Zeitverlauf. $eGFR_{Krea}$ fällt anfangs steil ab, dieser Effekt ist bei $eGFR_{Cyst}$ Kurve allerdings nicht zu beobachten

Cyst= Cystatin C, eGFR=estimated glomerular filtration rate, Krea = Kreatinin, ml/min/1,73m² =Mililiter pro Minute pro1,73 Quadratmeter

In den Subgruppenanalysen gab es keine signifikanten Unterschiede, weder hinsichtlich der klassische/late onset Mutation-Subgruppen, noch für therapienaive/switch Gruppen.

Im Folgenden stellen wir eGFR-Graphen der einzelnen PatientInnen im Zeitverlauf dar, in Abbildung 6 berechnet nach Kreatinin, in Abbildung 7 nach Cystatin C. PatientInnen mit klassischen Mutationen sind in grün dargestellt, PatientInnen mit late onset Mutationen in grau. Das weibliche Geschlecht wird als eine Volllinie dargestellt, das männliche Geschlecht gestrichelt.

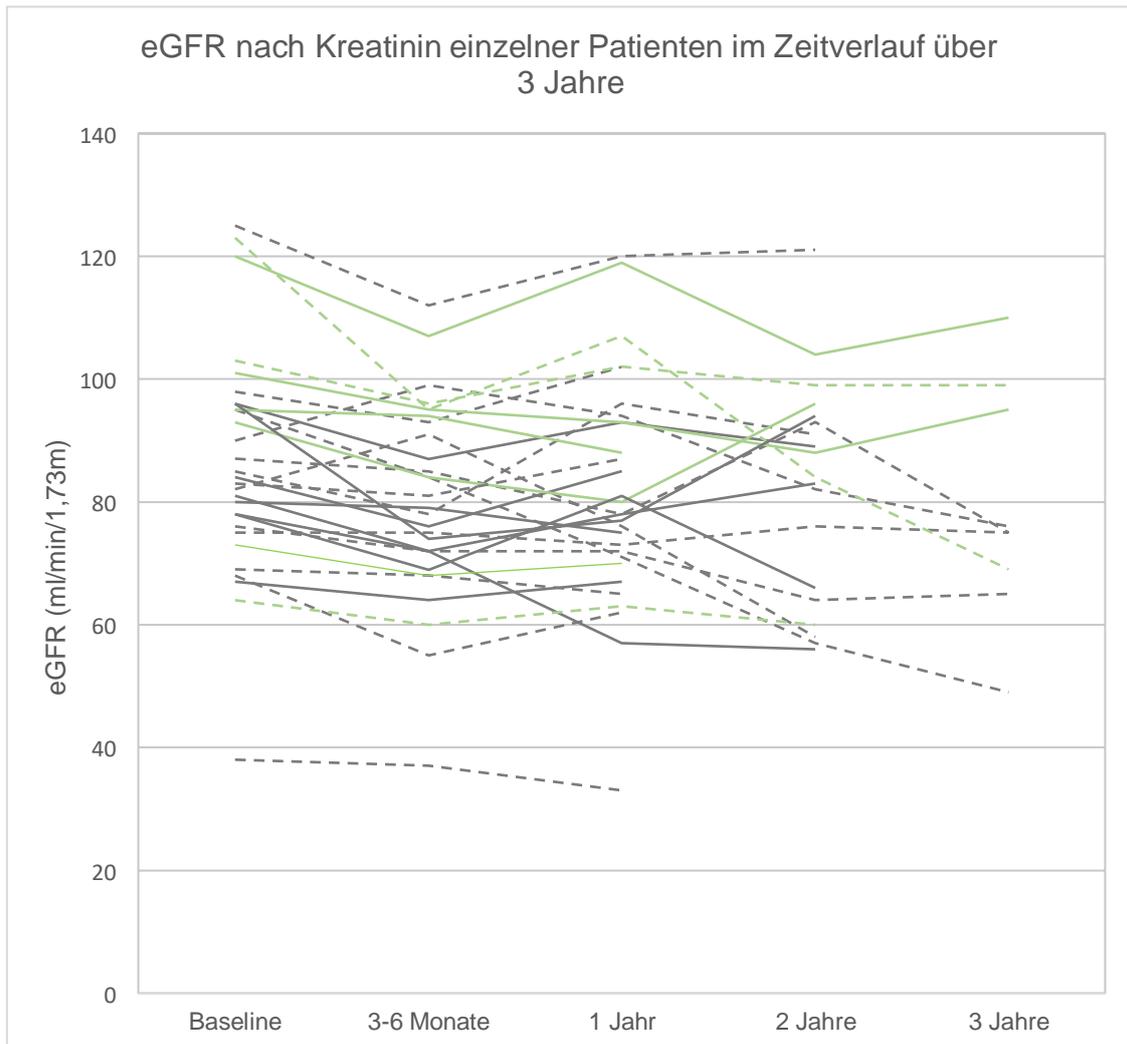


Abbildung 6 – eGFR_{Kreat} Graphen einzelner PatientInnen im Zeitverlauf

In der Abbildung kann man den Verlauf der eGFR_{Krea}-Graphen einzelner PatientInnen über Zeit beobachten, aufgeteilt nach Geschlecht und Mutation: grau – late onset, grün – klassisch, voll – weiblich, gestrichelt – männlich

eGFR= estimated glomerular filtration rate, Krea= Kreatinin, ml/min/1,73m² =Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

In Abbildung 6 ist der initiale steile Abfall der eGFR_{Kreat} bei vielen der Subjekte deutlich ersichtlich, mit einem nachfolgenden Anstieg bei der 1-Jahres-Kontrolle. Dieser Effekt ist besonders bei PatientInnen mit einer klassischen Mutation auffällig, aber auch bei PatientInnen mit late onset Mutationen vorhanden. Wie bereits erwähnt gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

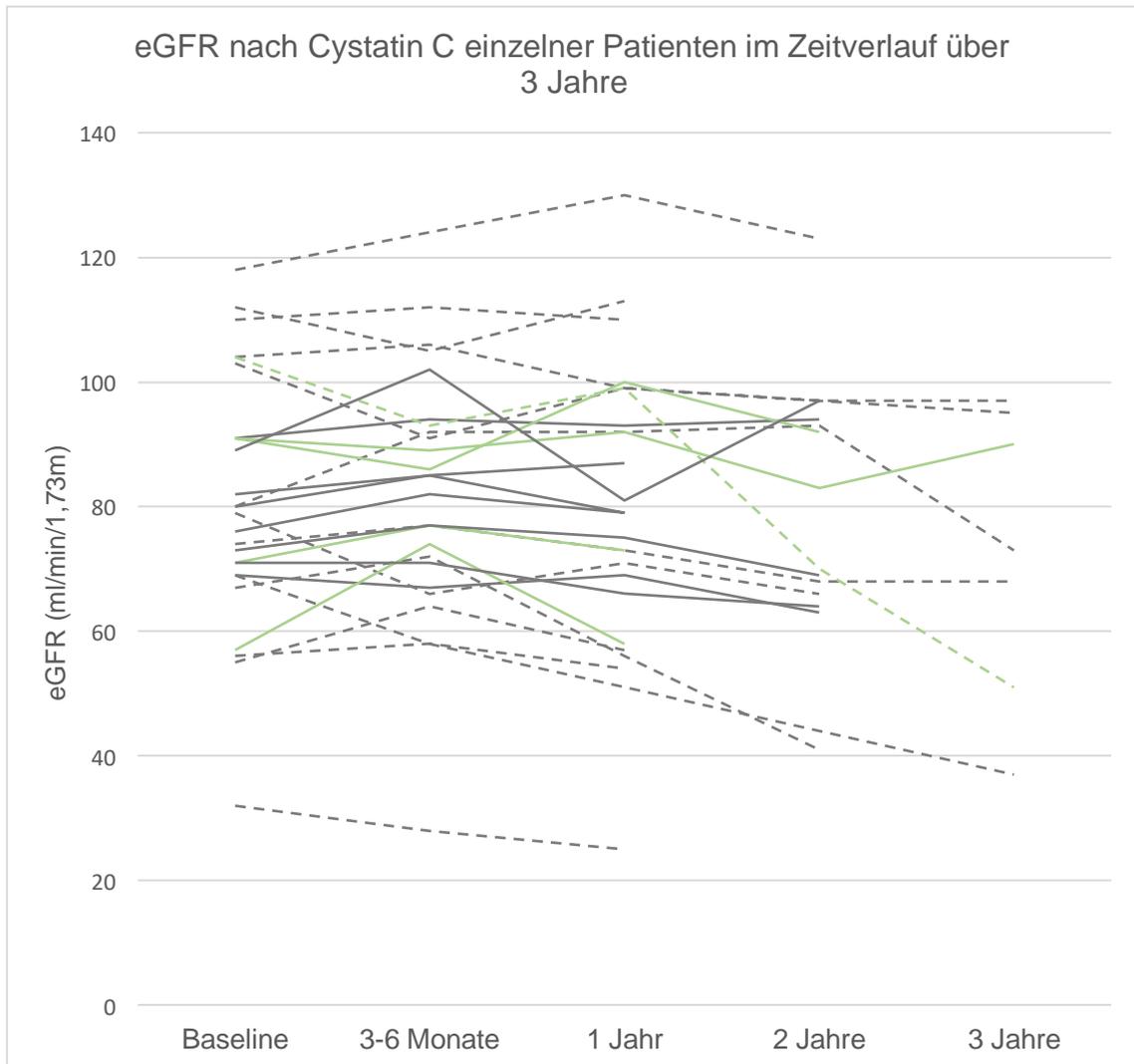


Abbildung 7 eGFR_{Cyst} Graphen einzelner PatientInnen im Zeitverlauf

In der Abbildung kann man den Verlauf der eGFR_{Cyst}-Graphen einzelner PatientInnen über Zeit beobachten, aufgeteilt nach Geschlecht und Mutation
 grau – late onset, grün – klassisch, voll – weiblich, gestrichelt – männlich
 Cyst=Cystatin C, eGFR= estimated glomerular filtration rate, ml/min/1,73m² =Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter

In Abbildung sind eGFR_{Cyst} Graphen der einzelnen PatientInnen dargestellt. Bei der Mehrheit kommt es zu keinem initialen Abfall der eGFR, oder nur sehr mäßig, überwiegend bei PatientInnen mit einer klassischen Mutation. In jedem Fall lässt sich ein eGFR-Abfall über die Jahre stets beobachten, insbesondere bei PatientInnen, die bereits bei Baseline eine niedrige eGFR hatten. Ein Übergang in ein niedrigeres Stadium nach KDIGO lässt sich lediglich bei 4 PatientInnen beobachten. Die PatientInnennfälle werden in 3.5 ausführlich besprochen.

3.3 Proteinurie

Eine Proteinurie bei Baseline lag bei 17 (54%) Subjekten vor. Bei 13 PatientInnen bestand eine leichte Proteinurie im Stadium A1 oder A2 nach KDIGO. Lediglich 4 PatientInnen wiesen eine schwere Proteinurie bei der Baseline Untersuchung auf.

Tabelle 14- Proteinuriestadien bei Baselineuntersuchung

	Anzahl Patienten	Prozent
Keine Proteinurie	13	41,9
KDIGO A1	3	9,7
KDIGO A2	10	32,3
KDIGO A3	4	12,9

Verteilung der Patienten mit Proteinurie bei der Baselineuntersuchung nach Niereninsuffizienzstadien der KDIGO

KDIGO = Kidney Disease – Improving Global Outcomes

Bei Baseline war die mittlere Albuminurie 302,7 mg/g Krea. Der Tabelle 15 zu entnehmen ist, dass mit der Zeit Proteinurie progredient ist; allerdings sind diese Werte durch die 4 Patienten mit Makroalbuminurie verzerrt. In der Tabelle sind die Patienten ohne Proteinurie nicht beachtet.

Tabelle 15 - Albuminurie Mittelwerte und Standardabweichung im Zeitverlauf über 3 Jahre

Albuminurie (mg/g Krea)					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Baseline	17	21,2	1752,6	303	503,5
3-6 Monate	13	29,3	1750,8	323	502,3
1 Jahr	17	4,6	1541,8	323	471,7
2 Jahre	10	10,3	1923,5	452	739,8
3 Jahre	5	16,3	2401,6	591	1021,0

Mittelwerte der Albumin-Kreatinin-Quotienten (mg/g Krea), sowie Minima, Maxima und Standardabweichungen bei den jeweiligen Verlaufsuntersuchungen
 mg/g Krea = Milligramm pro Gramm Kreatinin, Std.-Abweichung = Standardabweichung

Bei keinem der PatientInnen ohne Proteinurie bei Baseline hat sich im Verlauf unter Migalastattherapie eine neue Proteinurie entwickelt (n=13).

Aufgrund der niedrigen Zahlen der Patienten mit tatsächlicher Proteinurie lassen sich keine signifikanten Änderungen im Zeitverlauf nachweisen. Es bestand ein allgemeiner Trend einer milden Proteinurie-Abnahme bei der ersten Kontrolluntersuchung nach 3-6 Monaten, jedoch wurde diese in den meisten Fällen im Laufe der Zeit progredient. Dabei lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den klassischen und late onset Mutationen feststellen. Auch bei switch-Patienten sieht man keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu therapienaiven Patienten.

Tabelle 16 – Albuminurie Änderung -Mittelwerte im Zeitverlauf über 3 Jahre

Albuminurie Änderung (mg/g Krea) im Zeitverlauf				
	Mittelwert	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum
3-6 Monate	-35	112,6	-516,1	112,7
1 Jahr	-21	82,4	-342,2	96,6
2 Jahre	38	151,5	-85,9	628,1
3 Jahre	133	348,6	-71,8	1106,2

In der Tabelle dargestellt ist die mittlere Ab- bzw. Zunahme des Albumin-Kreatinin-Quotient bei den jeweiligen Verlaufskontrollen
 mg/g/Krea= Milligramm pro Gramm Kreatinin, Std.-Abweichung = Standardabweichung

Den Trend der initialen Proteinurie-Abnahme und nachfolgender Progredienz kann man sowohl bei PatientInnen, die initial eine Mikroalbuminurie (Stadium A1 und A2 nach KDIGO) hatten, beobachten (Abbildung 8), als auch bei PatientInnen, bei den bei schon initial eine Makroalbuminurie (Stadium A3 nach KDIGO) nachweisbar war (Abbildung 9).

Lediglich ein Patient mit initialer Mikroalbuminurie (Patient 1) hat im Verlauf eine Makroalbuminurie entwickelt; seine ACR Werte waren initial 194 mg/g Krea bzw. 349,5 mg/g Krea nach 3 Jahren. Nur bei einem Patienten (Patient 12) mit Makroalbuminurie kam es zu einer Reduktion der Proteinurie im Verlauf von einem Initialwert des ACR von 584 mg/g Krea auf 230 mg/g Krea nach 1 Jahr. Beide sind Träger der Mutation N215S.

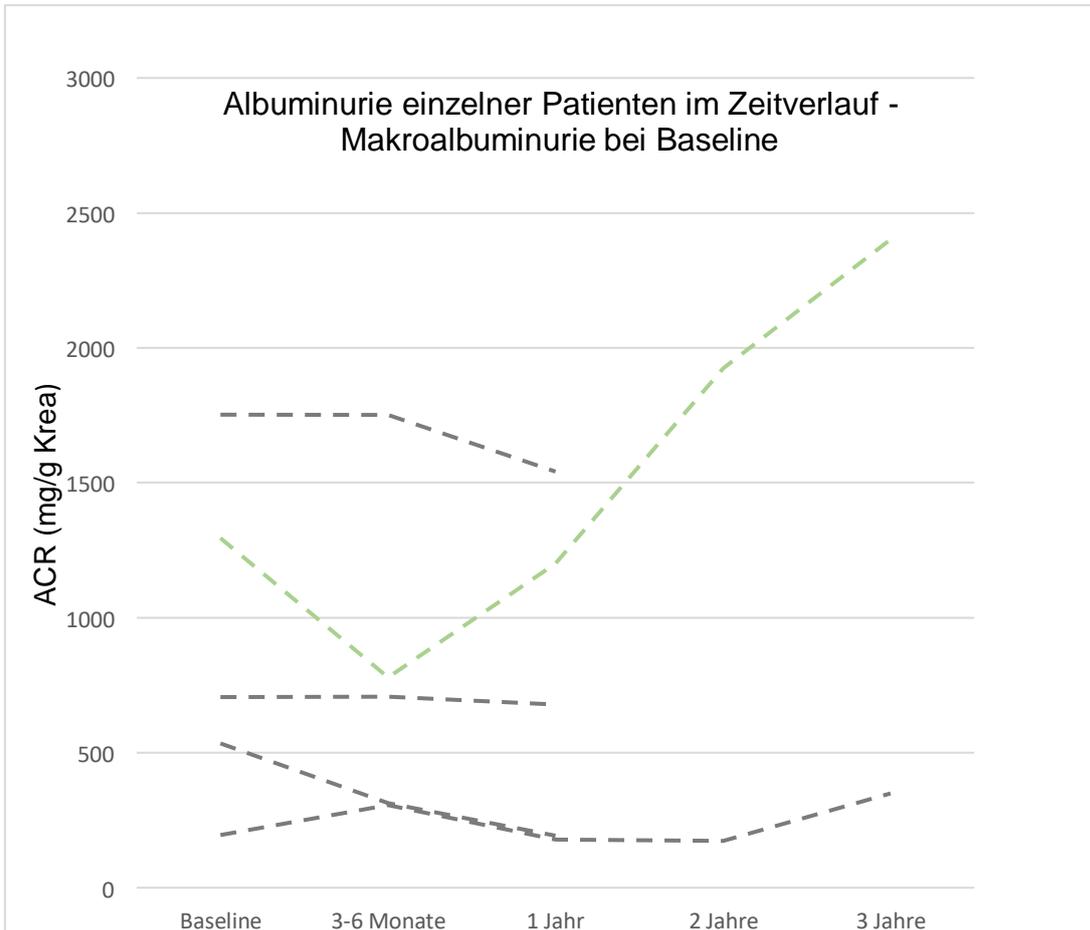


Abbildung 9 – Verlauf der Albuminurie einzelner PatientInnen im Zeitverlauf – Makroalbuminurie bei Baseline

Graphische Darstellung vom Verlauf der Albuminurie einzelner Patienten. In dieser Abbildung sind PatientInnen einbegriffen, die initial eine Makroalbuminurie aufwiesen. Verschiedene Gruppen sind unterschiedlich dargestellt; grau – late onset Mutation, grün – klassische Mutation, voll – weiblich, gestrichelt – männlich
 ACR=Albumin-Kreatinin-Quotient, mg/g/ Krea = Milligramm pro Gramm Kreatinin

3.4 LysoGb3 und Enzymaktivität

Die LysoGb3-Werte wurden für fast alle Subjekte bei jeder Kontrolle bestimmt. Eine Zusammenfassung der Mittelwerte bei den jeweiligen Verlaufskontrollen sind in Tabelle 17 dargestellt. Die Normalverteilung der Werte wurde mit einem Histogramm überprüft (hier nicht dargestellt). Bei Baseline war das LysoGb3 im Mittel 8,8 ng/ml – mit einer breiten Spanne zwischen 0,7 ng/ml und 30,3 ng/ml. Die hohen LysoGb3-Werte stammen von den PatientInnen mit den klassischen Mutationen, von denen viele bereits mit ERT vortherapiert waren.

Tabelle 17 – LysoGb3 Mittelwerte im Zeitverlauf über 3 Jahre

LysoGb3 (ng/ml)					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Baseline	29	0,7	30,3	8,8	7,7
3-6 Monate	27	1,1	18,8	6,6	4,7
1 Jahr	30	1,0	45,2	7,9	9,1
2 Jahre	21	0,0	38,8	8,3	9,6
3 Jahre	9	0,6	16,3	7,9	5,3

Die Tabelle zeigt Mittelwerte von LysoGb3 (ng/ml) für die Patientenkohorte zu den verschiedenen Zeitpunkten der Verlaufskontrollen, mit Minima, Maxima und Standardabweichungen

LysoGb3 = Globotriaosylsphingosin, N=Anzahl der PatientInnen, ng/ml = Nanogramm pro Milliliter, Std.-Abweichung = Standardabweichung

Die Änderungen im LysoGb3 Wert im Zeitverlauf sind in Tabelle 18 mittels t-Test als Vergleich der Differenzen dargestellt. Daraus ergibt sich ein signifikanter Abfall von LysoGb3 Werten nach der 3 Monatskontrolle bzw. nach der 1-Jahreskontrolle um -1,6 bzw. -2,2ng/ml ($p=0,05$ bzw. $0,000$). Bei einem Ausgangswert von 8,8 handelt sich um eine mittlere LysoGb3 Reduktion um 25% im 1. Jahr. Im weiteren Verlauf beobachtet man eine weitere Reduktion von

LysoGb3, allerdings erreicht man bei der sinkenden Patientenzahl kein Signifikanzniveau.

Tabelle 18 – LysoGb3 Änderung im Zeitverlauf – Vergleich der Differenzen

LysoGb3 Abfall (ng/ml) - Vergleich der Differenzen						
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
3-6 Monate	-3,0	28	0,05	-1,6	-2,665	-0,528
1 Jahr	-4,1	28	0,000	-2,2	-3,347	-1,108
2 Jahre	-0,3	19	0,731	-0,2	-1,468	1,048
3 Jahre	-2,3	9	0,051	-2,5	-5,052	0,012

In der Tabelle ist der t-Test zum Vergleich der Differenzen für LysoGb3 (ng/ml) im Zeitverlauf dargestellt. Es wurde geprüft, ob die mittlere LysoGb3-Annahme im Zeitverlauf signifikant war oder nicht.

df = Freiheitsgrade, LysoGb3= Globotriaosylsphingosin, ng/ml= Nanogramm pro Milliliter, Sig. = Signifikanz, T= Prüfgröße

In der Berechnung wurde ein extremer Ausreißer – Patient 18, mit einem extremen LysoGb3 Anstieg, nicht berücksichtigt. Der Patientenfall wird ausführlich in 3.5 erörtert.

Die Verlaufsgraphik der einzelnen Patientenfälle ist in Abbildung 10 dargestellt. Daraus ersichtlich ist der initiale Abfall des LysoGb3 sowie die nachfolgende Stabilisierung des Wertes, allenfalls oberhalb der Normwertgrenze. Der Spezialfall Patient 18 steigt hingegen mit LysoGb3 steil an und erreicht Werte bis 90 ng/ml.

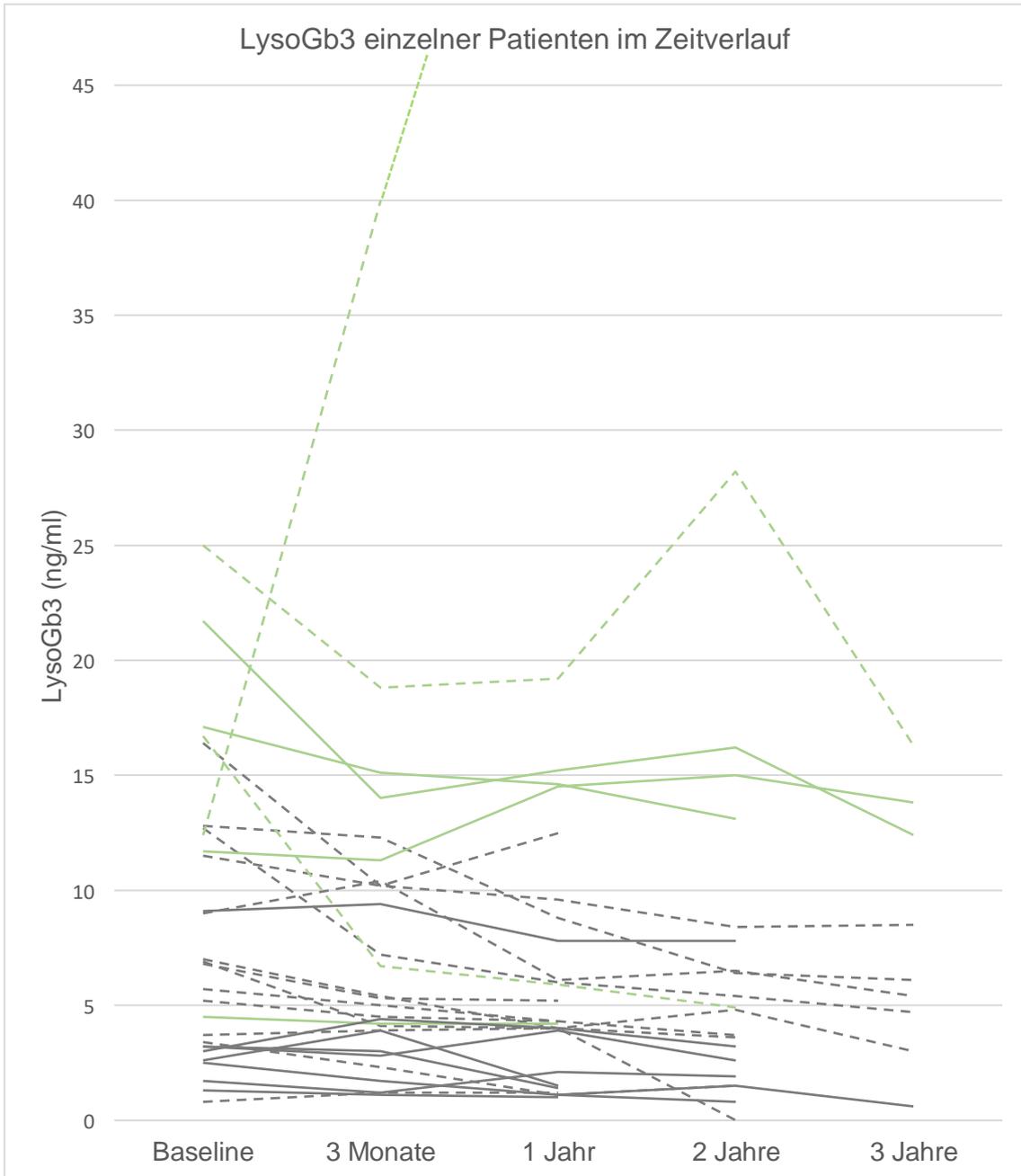


Abbildung 10 – LysoGb3 Werte der einzelnen PatientInnen im Zeitverlauf

Graphische Darstellung vom Verlauf der LysoGb3 Werte einzelner Patienten. Verschiedene Gruppen sind unterschiedlich dargestellt; grau – late onset Mutation, grün – klassische Mutation, voll – weiblich, gestrichelt – männlich
 LysoGb3 = Globotriaosylsphingosine, ng/ml = Nanogramm pro Milliliter

Eine Korrelation zwischen eGFR-Abfall bzw. LysoGb3 Zunahme konnte nicht nachgewiesen werden. Die Pearson-Korrelation von LysoGb3 und eGFR_{Krea} war

nicht signifikant (für die Wertepaare nach 3-6 Monaten $r= 0,01$, nach 1 Jahr $r= 0,02$, nach 2 Jahren $r= -0,1$, nach 3 Jahren $r= -0,14$), ähnlich auch für $eGFR_{Cyst}$.
 Abbildung 11 zeigt ein Streudiagramm für die Wertepaare von LysoGb3-Abnahme und Kreatinin-Abfall zu den verschiedenen Zeitpunkten 3-6 Monate, 1 Jahr, 2 und 3 Jahre. Eine Korrelation ist daraus ebenfalls nicht ersichtlich. So konnte man eine klinische Korrelation zwischen LysoGb3-Abfall und Stabilisierung der Nierenwerte nicht nachweisen. Auch die in 3.5 beschriebenen Nierenereignisse scheinen unabhängig von LysoGb3 Reduktion zu sein.

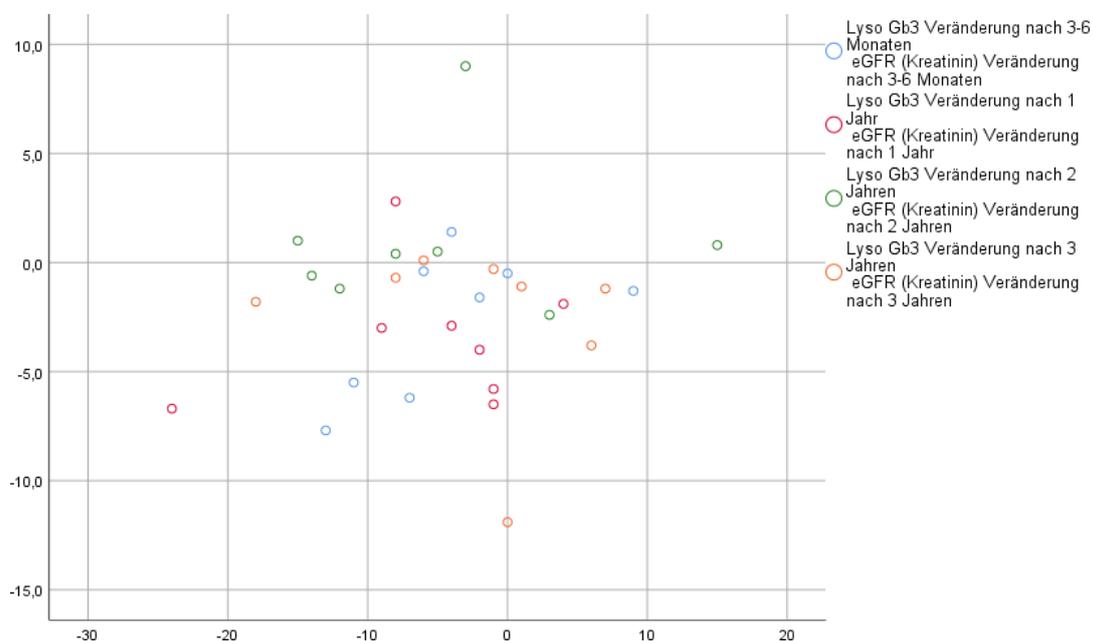


Abbildung 11 – Streudiagramm der Wertepaare – LysoGb3 bzw. $eGFR_{Kreat}$ Veränderung

Die x-Achse stellt den jährlichen $eGFR_{Kreat}$ -Abfall in $ml/min/1.73m^2$ dar, die y-Achse die jährliche LysoGb3 Abnahme in ng/ml . Dargestellt sind Wertepaare bei den jeweiligen Verlaufskontrollen, farblich differenziert.

$eGFR$ = estimated glomerular filtration rate, Kreat = Kreatinin, LysoGb3= Globotriaosyl sphingosin, $ml/min/m^2$ = Milliliter pro Minute pro Quadratmeter, ng/ml = Nanogramm pro Milliliter

Die Galaktosidase Enzymaktivität war im Mittel $0,16$ $nmol/min/mg$ Protein bei Baseline, dieser Wert steigt signifikant bei der 3-Monats-Kontrolle auf $0,28$ ($p= 0,000$) und bleibt relativ stabil. Die Werte sind in Tabelle 19 dargestellt. Die

Abnahme bei Jahr 3 lässt sich auf die geringe Anzahl der PatientInnen zurückführen, zumal fast alle Personen in dieser Gruppe einen niedrigen Ausgangswert aufweisen. Im T-test kann man eine statistisch signifikante Enzymaktivitätszunahme bei der 3-Montas bzw. 1-Jahreskontrolle beobachten (Tabelle 20), im Anschluss stabilisiert sich der Wert. Die mittlere Zunahme liegt bei 0,1 nmol/min/mg Protein.

Tabelle 19 – Alpha-Galaktosidase Aktivität Mittelwerte im Zeitverlauf über 3 Jahre

Alpha-Galaktosidase Aktivität (nmol/min/mg Protein)					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Baseline	31	0,001	0,49	0,16	0,14
3-6 Monate	27	0,02	0,64	0,28	0,17
1 Jahr	30	0,03	0,57	0,26	0,15
2 Jahre	20	0,03	0,49	0,26	0,13
3 Jahre	8	0,03	0,29	0,18	0,09

Die Tabelle zeigt Mittelwerte von Galaktosidase-Aktivität (nmol/min/mg Protein) für die Patientenkohorte zu den verschiedenen Zeitpunkten der Verlaufskontrollen, mit Minima, Maxima und Standardabweichungen

N=Anzahl der PatientInnen, nmol/min/mg Protein = Nanomol pro Minute pro Milligramm Protein, Std.-Abweichung = Standardabweichung

Tabelle 20 – Alpha-Galaktosidase Aktivitätszunahme - Vergleich der Differenzen

Alpha-Galaktosidase Aktivitätszunahme (nmol/min/mg Protein) - Vergleich der Differenzen						
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
3-6 Monate	4,97	26	0,000	0,13	0,07	0,18
1 Jahr	7,32	29	0,000	0,10	0,07	0,13
2 Jahre	-0,22	19	0,831	-0,01	-0,05	0,04
3 Jahre	-2,56	7	0,038	-0,06	-0,11	-0,01

In der Tabelle ist der t-Test zum Vergleich der Differenzen für Galaktosidase-Aktivität (nmol/min/mg Protein)- im Zeitverlauf dargestellt. Es wurde geprüft, ob die mittlere Aktivitätszunahme im Zeitverlauf signifikant war oder nicht.

df = Freiheitsgrade, nmol/min/mg Protein = Nanomol pro Minute pro Milligramm Protein, Sig. = Signifikanz T= Prüfgröße

Eine graphische Darstellung der Enzymaktivität der einzelnen Patienten im Zeitverlauf findet sich in Abbildung 12.

Nahezu alle PatientInnen erreichen initial eine Steigerung der Enzymaktivität. Diese bleibt dann auf einem stabilen Niveau – selbst bei einem folglichem Abfall bleibt die Enzymaktivität höher als bei der Baseline.

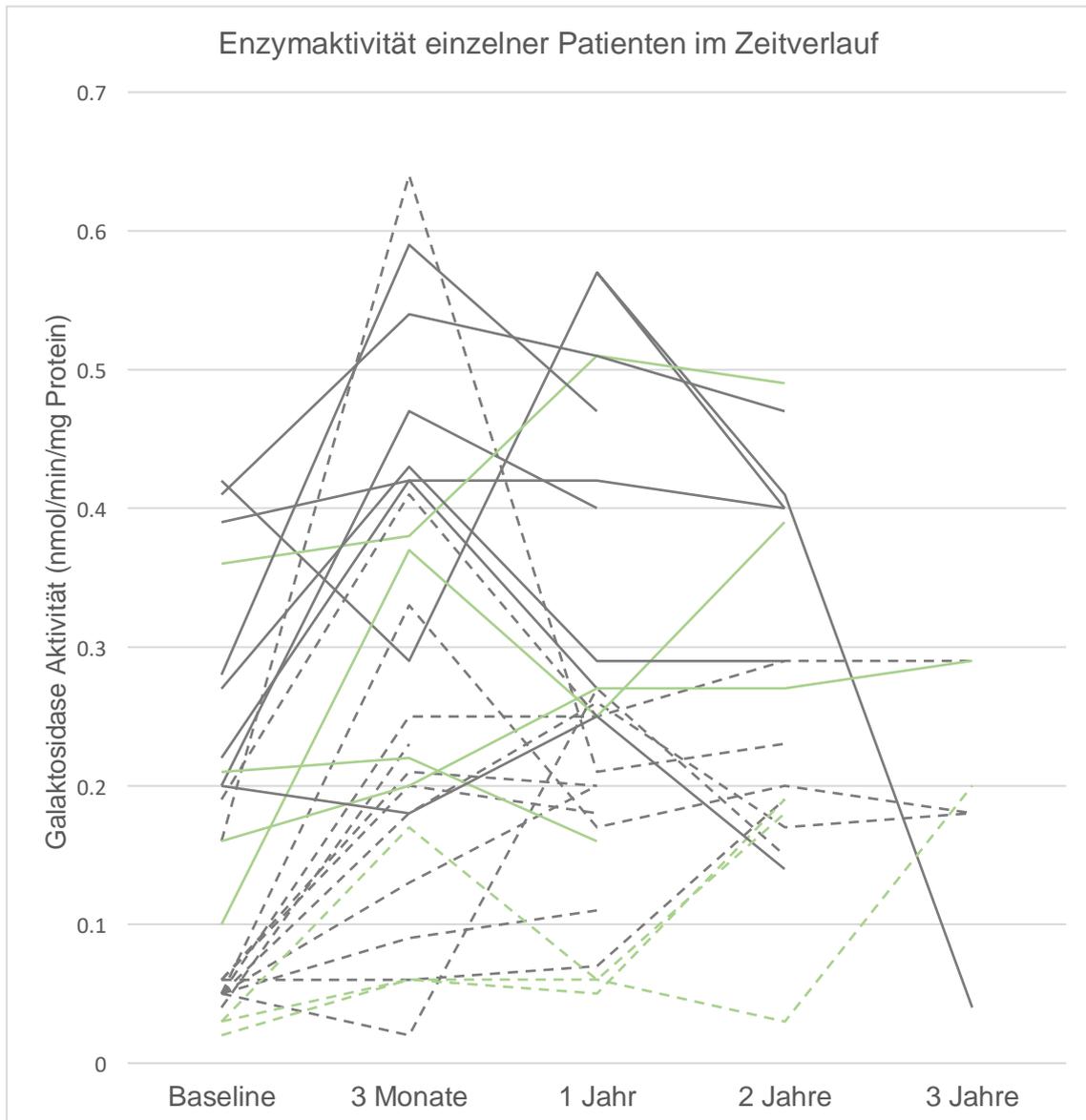


Abbildung 12 – Enzymaktivität in Leukozyten der einzelnen PatientInnen im Zeitverlauf

Graphische Darstellung vom Verlauf der Galaktosidase-Aktivität Werte einzelner Patienten. Verschiedene Gruppen sind unterschiedlich dargestellt; grau – late onset Mutation, grün – klassische Mutation, voll – weiblich, gestrichelt – männlich
 nmol/min/mg Protein = Nanomol pro Minute pro Milligramm Protein

Ähnlich wie beim Biomarker LysoGb3 konnte keine Korrelation zwischen eGFR-Stabilität und Enzymaktivitätszunahme nachgewiesen werden; weder rechnerisch über die Pearson-Korrelation (für die Wertepaare nach 3 Monaten $r = 0,33$, nach 1 Jahr $r = 0,01$, nach 2 Jahren $r = -0,26$, nach 3 Jahren $r = 0,01$) noch graphisch im Streudiagramm – siehe Abbildung 13. Auch zeigen viele der Patienten mit

Nierenereignis in der Follow up-Zeit (siehe 3.5) einen guten Anstieg der gemessenen Enzymaktivität.

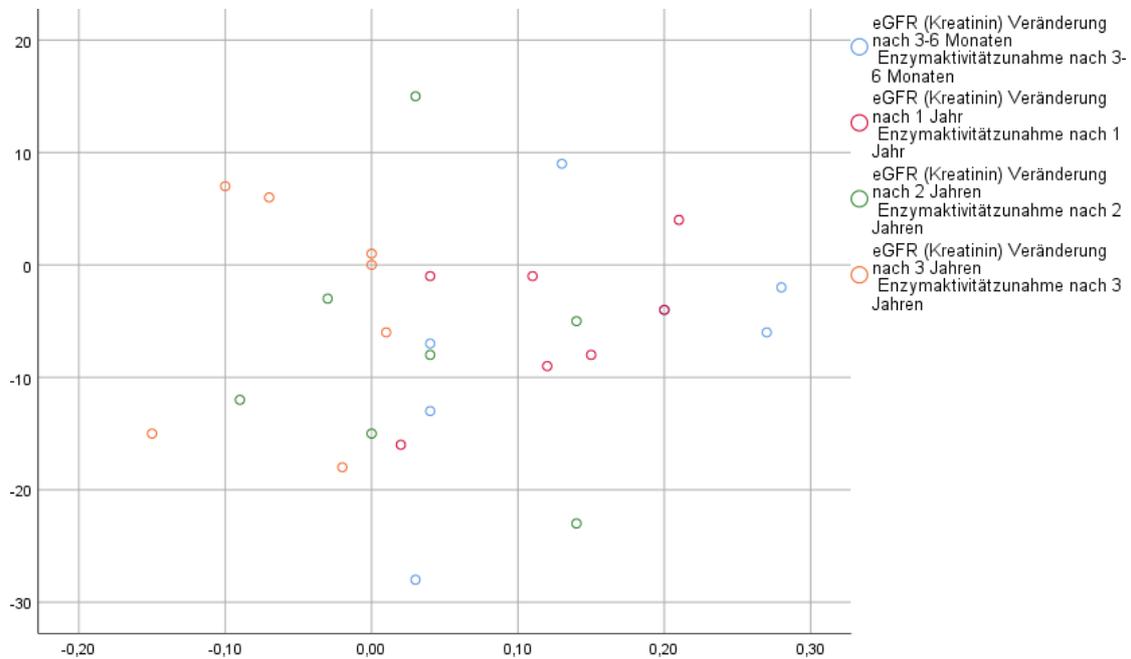


Abbildung 13 - Streudiagramm der Wertepaare – Enzymaktivität bzw. $eGFR_{Kreat}$ Veränderung

Die x-Achse stellt den jährlichen $eGFR_{Kreat}$ -Abfall in $ml/min/1.73m^2$ dar, die y-Achse die jährliche Enzymaktivität Zunahme ($nmol/min/mg$ Protein). Dargestellt sind Wertepaare bei den jeweiligen Verlaufskontrollen, farblich differenziert.

$eGFR$ = estimated glomerular filtration rate, Kreat=Kreatinin, LysoGb3= Globotriaosyls phingosi $ml/min/m^2$ = Milliliter pro Minute pro Quadratmeter, $nmol/min/mg$ Protein = Nanomol pro Minute pro Milligramm Protein

3.5 Nierenereignisse

Im Folgenden wird näher auf die Patienten eingegangen, bei den es im Rahmen der Beobachtung zu einem klinischen Nierenereignis gekommen ist. Ein Ereignis wurde als eGFR Abfall > 15ml/min oder Proteinurie-Zunahme um mehr als 33% bei Makroalbuminurie bzw. Übergang von Mikro- zu Makroalbuminurie in 12 Monaten definiert.

Insgesamt kam es bei 6 von unseren 31 Patienten zu einem solchen Ereignis. Zusammengefasst sind die Ereignisse in Tabelle 21.

Tabelle 21 – Nierenereignisse einzelner Patienten

Patient	Mutation	m/w	Switch ja/nein	max eGFR _{Kreat} - Abfall/Jahr	max eGFR _{Cyst} - Abfall/Jahr	max Proteinurie- Zunahme/Jahr %
1	N215S	m	nein	-2	-5	101
7	N215S	m	ja	-18	-15	198
8	N215S	m	nein	-24	-18	0
9	N215S	w	nein	-21	-6	0
18	N139S	m	ja	-23	-29	60
28	W162G	m	ja	-2	0	84

Dargestellt sind der maximale jährliche (max) eGFR Abfall (ml/min/1,73m²) nach Kreatinin bzw. Cystatin C Wert sowie maximale jährliche Proteinuriezunahme (%) für die einzelnen Patienten
Cyst= Cystatin C, eGFR= estimated glomerular filtration rate, Krea=Kreatinin, m=männlich, max = maximal, w=weiblich

4 der 6 PatientInnen sind TrägerInnen der Mutation N215S. Patient 1 hatte eine Proteinurie-Zunahme um mehr als 100% in 1 Jahr, allerdings ist seine eGFR mit 75 stabil geblieben. Patient 7 hatte sowohl einen eGFR Abfall als auch Zunahme der Proteinurie. Interessanterweise weisen beide Patienten 8 und 9 einen großen eGFR-Abfall auf, allerdings ganz ohne Proteinurie.

Patientin 9 war die einzige Frau in der Ereigniss-Subgruppe und leidet zusätzlich an KHK, Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie und Glukosetoleranzstörung, welche die eingeschränkte Nierenfunktion ohne Proteinurie erklären würden.

Patient 8 leidet ebenfalls an KHK, Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2. Patienten 1 und 7 hingegen hatten keine solchen Komorbiditäten.

Beim Patient 18 (23 Jahre alt, klassische Mutation N139S, mit ERT vortherapiert) ließ sich ein sehr steiler eGFR-Abfall über 3 Jahre beobachten; von eGFR_{Kreat} von 123ml/min bzw. eGFR_{Cyst} von 104 ml/min bei Baseline auf 69ml/min bzw. 51 ml/min und somit vom Stadium G1 zu Stadium G3. Auch seine Proteinurie war progredient von initial ACR 1295 mg/g auf den doppelten Wert nach 3 Jahren mit ACR 2401,6 mg/g. Der Patient wurde im Anschluss wieder auf ERT umgestellt. Der erwünschte Therapieeffekt ist leider noch nicht eingetreten und mit einem Fortschreiten der Erkrankung ist zu rechnen.

Patient 28 (25 Jahre alt) ist auch Träger einer klassischen Mutation und hat zu uns das Zentrum gewechselt. Er wurde mit ERT vortherapiert, aufgrund von multiplen Schlaganfällen wurde er auf Migalastat umgestellt. Leider wurde seine Proteinurie unter Therapie ebenfalls progredient, allerdings bleibt seine eGFR fürs Erste stabil. 3 der Patienten mit Nierenereignis sind Switch-Patienten; Patienten 7, 18 und 28. Ein Ereignis trat sowohl bei PatientInnen auf, die eine Reduktion in LysoGb3 nicht erreicht haben, als auch bei PatientInnen, wo ein deutlicher LysoGb3-Abfall nachweisbar war. Der Verlauf der LysoGb3 Werte der einzelnen Patienten ist Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22 – LysoGb3 Werte der PatientInnen mit Nierenereigniss im Verlauf

Patient	FU0	FU1	FU2	FU3	FU4
1	12,8	12,3	8,8	6,4	6,1
7	3,7	3,9	4	3,6	
8	12,7	7,2	6	5,4	4,7
9	1,7	1,2	2,1	1,9	
18	12,4	43,8	66,1	92,9	82,5
28			45,2	38,8	

Hier sind einzelne Werte von LysoGb3 (ng/ml) bei den Verlaufskontrollen dargestellt - für PatientInnen, bei welchen es im Verlauf zu einem Nierenereigniss gekommen ist
FU = Follow Up, LysoGb3 = Globotriaosylsphingosine ng/ml= Nanogramm pro Milliliter

In Tabelle 23 sind entsprechend die Enzymaktivitätswerte der PatientInnen mit Nierenereignis aufgeführt. Trotz einer Enzymaktivitätssteigerung entwickelten manche PatientInnen in einem kurzen Zeitraum eine signifikante Organbeteiligung.

Tabelle 23 – Enzymaktivität in Leukozyten der PatientInnen mit Nierenereignis im Verlauf

Patient	FU0	FU1	FU2	FU3	FU4
1	0,07		0,32	0,35	0,22
7	0,16	0,64	0,21	0,23	
8	0,04	0,23		0,19	0,04
9	0,39	0,42	0,42	0,4	
18	0,03	0,06	0,05	0,19	0,04
28	0,001		0,03	0,06	

Hier sind einzelne Werte von Enzymaktivität (nmol/min/mg Protein) bei den Verlaufskontrollen dargestellt - für PatientInnen, bei welchen es im Verlauf zu einem Nierenereignis gekommen ist

FU = Follow Up, nmol/min/mg Protein = Nanomol pro Minute pro milligram Protein

4. Diskussion

Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung mit vielen möglichen Organauswirkungen. Dies ist zum einen durch den x-chromosomalen Erbgang mit unterschiedlicher Ausprägung in den beiden Geschlechtern bedingt, zum anderen durch die große Anzahl der unterschiedlichen Mutationen im Alpha-Galaktosidase-Gen. Entsprechend sind die diagnostische Erfassung des Krankheitsbildes und die Verlaufsbeobachtung mit sehr viel Aufwand verbunden. Im FAZiT bieten wir multidisziplinäre Behandlung der Patienten, gekoppelt an neueste Therapieansätze.

So konnten wir relativ schnell eine große Kohorte an Patienten bilden, die mit dem in 2016 neu zugelassenen Medikament Migalastat behandelt werden. Die Kohorte entsprach hinsichtlich der Zusammensetzung unseren Erwartungen; es handelte sich um Patientinnen und Patienten im mittleren Lebensalter mit einem überwiegend milderem Phänotyp. Größtenteils lag entweder eine Herz- oder Nierenbeteiligung des Morbus Fabry vor. Die Switch-Gruppe war dabei schwerer betroffen als die Gruppe der Therapienaiven. Das könnte daran liegen, dass Switch Patienten einen längeren Krankheitsverlauf bzw. schon länger symptomatisch bei Baseline waren, als Therapienaive, bei denen die Therapieindikation gerade erst gestellt worden ist. Auch entsprach die Vielfalt der Mutationen unseren Erwartungen; der late onset Phänotyp lag bei mehr als 2/3 der Patientenkohorte vor, es fanden sich aber auch Subjekte mit klassischen Mutationen die für Migalastat als amenable gelten.

Die beiden Zulassungsstudien ATTRACT [53] und FACETS [60] liefern detaillierte Daten nur bis zu maximal 18 Monaten Migalastat Einnahme. Bei einer Erkrankung, die über Jahre fortschreitet, ist diese Beobachtungszeit relativ kurz. Wir konnten bis zu 3 Jahre Follow ups auswerten. Dabei wurde auffällig, dass bei unserer Patientenkohorte sich die Nierenfunktion gemäß eGFR-Messung viel schneller verschlechterte als in den Zulassungsstudien. Daraus folgte unsere Fragestellung, wie sich die Nierenfunktion unter Migalastat bei unserer Patientenkohorte entwickelt. Dazu stand uns der zwar teurere, aber für die Schätzung der GFR genauere Laborwert Cystatin C zur Verfügung. Zusätzlich

konnten wir den krankheitsspezifischen Marker LysoGb3 und die Enzymaktivität in Leukozyten im Zeitverlauf mit den klinischen Daten in Zusammenhang setzen.

4.1 Ergebnisse der Studie

4.1.1 Diskrepanz der $eGFR_{Kreat}$ und $eGFR_{Cyst}$

Unsere Studie zeigt einzigartige Daten, insbesondere den Verlauf der $eGFR$ in der 3-6 Monatskontrolle sowie weiter den jährlichen Verlauf. Der initiale typische steile $eGFR$ -Abfall hat sich bestätigt, besonders, wenn berechnet nach Kreatinin mit $-4,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ im 1. Jahr. Die Auswertung der Cystatin C-Werte zeigt allerdings, dass der initiale $eGFR$ -Abfall mit $-0,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ weniger dramatisch ist als es hier den Anschein hat, und die Kreatinin-Werte daher mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Als eine mögliche Erklärung für ein initial rasches numerisches Absinken der $eGFR$ sei eine glomeruläre Hyperfiltration als ein Initialstadium der Niereninsuffizienz in den Raum gestellt. Die Hypothese der Hyperfiltration wurde in einer Studie mit 87 Fabry Patienten untersucht und bei 24% eine Hyperfiltration als früher Marker einer Niereninsuffizienz festgestellt [69]. Demnach wäre der initiale $eGFR$ -Abfall als Marker einer möglichen Stabilisierung der Nierenfunktion zu interpretieren. In unserer Kohorte hatten wir allerdings nur 1 Patienten mit einer initialen Hyperfiltration ($125 \text{ ml/min/1,73m}^2$, korrigiert fürs Alter (>40 Jahre: $-1 \text{ ml/min/1,73m}^2$, definiert nach Helal et al [70]) und zwar bei Patient 18, bei dem es zu einer sehr raschen Progredienz der Niereninsuffizienz kam (siehe 3.5 für detaillierte Fallbeschreibung). Somit konnten wir diese Hypothese als hauptursächlich für die beobachteten Ergebnisse nicht bestätigen.

Eine Reduktion von Gb3 in den Podozyten nach Gabe von Migalastat wurde sowie im Mausmodell [71], als auch beim Menschen [72] nachgewiesen. Inwiefern sich dies in der GFR widerspiegelt, ist nicht bekannt. Die Reduktion von Gb3 wurde nach 6 Monaten bioptisch gesichert. Eine Stabilisierung der Nierenfunktion wäre zu erwarten, abhängig vom Ausgangswert. Diese hat sich in unserer Kohorte ebenfalls nicht bestätigt. Auf welchem Wege Migalastat in der Niere filtrierte wird bzw. ob es im Tubulus rückresorbiert oder sezerniert wird ist

unbekannt. Eine Konkurrenz mit Kreatinin am Glomerulus ist bei ähnlichem Molekulargewicht (163,17 g/mol für Migalastat, 113,12 g/mol für Kreatinin) denkbar. Somit ist die Diskrepanz zwischen $eGFR_{Kreat}$ $eGFR_{Cyst}$ nicht voll erklärt.

Auch wenn die Cystatin C-Werte für die Kliniker und PatientInnen beruhigend erscheinen, ist der beobachtete eGFR-Abfall im Verlauf stärker als in den Zulassungsstudien. In 4.1.2 wird im Detail auf die aktuelle Datenlage hierzu eingegangen.

4.1.2 Vergleich mit anderen Studien

Seit der Einführung von Migalastat im Jahr 2016 wurden nur wenige Daten zur längerfristigen Nachbeobachtung publiziert. Die Zulassungsstudie für Europa ATTRACT lieferte Ergebnisse für 18 Monate mit der jährlich kalkulierten eGFR (CKD-EPI) -Abnahme von nur -0,4 ml/min/1,73m² bzw. von -4,35 ml/min/1,73m² in der $mGFR_{iohexol}$ [53]. Alle 57 eingeschlossenen PatientInnen waren mit ERT vortherapiert, 34 erhielten Migalastat und 21 ERT. Die Baseline $eGFR_{Kreat}$ (CKD-EPI) war 89,6 ml/min/1,73m². Zum Verlauf der eGFR während der 18 Monate liegen keine Daten vor.

Die Zulassungsstudie für die USA FACETS [60] ging über initial 6 Monate Randomisierung bzw. 18 bis 24 Monate in der Open Label Nachfolgestudie. Eingeschlossen waren sowohl therapienaive als auch vortherapierte PatientInnen nach 6 Monaten ERT-Pause. Der jährliche $eGFR_{Kreat}$ (CKD-EPI) Abfall für Männer war -0,96 für Männer (n=14) bzw. -0,3 für Frauen (n=27). Der $mGFR_{iohexol}$ -Abfall betrug -3,0 für Männer (n=12) und -0,81 (n=25) für Frauen. Die Baseline $eGFR_{Kreat}$ (CKD-EPI) war 94,4 ml/min/1,73m².

Weitere Langzeitdaten stammen aus der Open Label Extension der ATTRACT-Studie und liefern Ergebnisse über insgesamt 30 Monate [63] mit mittlerem jährlichen $eGFR_{Kreat}$ (CKD-EPI) Abfall von -1,7 bei 31 PatientInnen.

Die Open Label Extension der FACETS Studie [73] wurde an 14 männlichen Patienten mit klassischer Mutation im Vergleich zu einer Subgruppe von 32 PatientInnen mit nicht-klassischer Mutation durchgeführt. Das Follow Up betrug insgesamt 24 Monate. Der eGFR-Abfall (nach CKd-EPI) war – analog zu

FACETS – lediglich $-0,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$ für beide Gruppen bzw. $-3,0$ (klassische Männer) $-1,0$ (nicht-klassische Mutationen) ml/min/1.73m^2 nach $\text{mGFR}_{\text{iohexol}}$. Die Baseline eGFR betrug bei der Gruppe der klassischen Männer $87,8 \text{ ml/min/1,73}$.

Im Vergleich zu diesen Daten hatte unsere Kohorte einen deutlich stärkeren eGFR-Abfall; gerade zu Beginn der Therapie, aber auch im Verlauf über 3 Jahre. Der jährliche eGFR Abfall unserer Kohorte war im Durchschnitt $-3,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nach Kreatinin bzw. $-3,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nach Cystatin C.

Eine mögliche Erklärung dafür wäre ein Selection-Bias für die Zulassungsstudienpatienten. Erfahrungsgemäß sind eher jüngere und gesündere Patientinnen dazu bereit, an einer randomisierten Studie teilzunehmen; sie müssen dazu in der Lage sein, regelmäßig ins Studienzentrum zu fahren. Das setzt eine gewisse geistige und körperliche Fitness voraus ohne allzu schwerwiegende Organbeteiligung. Die Baseline $\text{eGFR}_{\text{Kreat}}$ (CKD-EPI) war bei diesen Patienten höher mit $89,9 \text{ ml/min/1.73m}^2$ in ATTRACT und $94,4 \text{ ml/min/1,73m}^2$ in FACETS im Vergleich zu unseren Werten mit $85,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Die Baseline-Proteinurie lag ebenfalls höher mit Albuminurie von $302,7 \text{ mg/g Krea}$ in unserer Kohorte – entsprechend etwa $500 \text{ mg/24 Stunden}$ – gegenüber einer 24-Stunden-Proteinurie von $267 \text{ mg/24 Stunden}$ in ATTRACT und $268,7 \text{ mg/24 Stunden}$ in FACETS. Das Risiko einer Nierenfunktionsverschlechterung auch unter Therapie liegt bei Fabry PatientInnen bekanntlich höher bei vorbestehender Proteinurie oder bei $\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [9]. Aus dem Grunde kann man keinen direkten Vergleich zwischen den Patientenkohorten ziehen.

In dieser Hinsicht ist ein Vergleich von Studiendaten aus randomisierten kontrollierten Studien mit kleineren „real life“ Studien sinnvoll. Gerade bei seltenen Erkrankungen lohnt es sich, alle publizierten Daten zu beachten, da doppelblinde randomisierte Studien spärlich vorhanden sind und bei geringen Patientenzahlen unter Umständen für die tatsächliche Patientenpopulation nicht repräsentativ sind [74]. Entsprechend dieser Aussage zeigen real life Studien teilweise andere Ergebnisse, wobei die Datenlage aktuell noch sehr limitiert ist.

Die erste real life Studie [62] mit 16 PatientInnen war auf Daten von unserer Kohorte nach 1 Jahr Follow up basiert, diese sind also in dieser Arbeit mit einbeschlossen.

Die nächste größere publizierte Kohorte aus der FAMOUS Studie [64] umfasst 59 PatientInnen im 12 Monate Follow up, wobei 16 Patienten aus unserem Zentrum rekrutiert worden sind. Die Ergebnisse nach 1 Jahr Follow up sind eher mit unserer Subgruppe vergleichbar, mit $eGFR_{Kreat}$ -Abfall von $-6,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ für Frauen und $-5,0$ für Männer. In unserer Kohorte fand sich nach 1 Jahr ein $eGFR_{Kreat}$ Abfall von $-4,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ – und $eGFR_{Cyst}$ $-0,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ im 1. Jahr. Dabei blieb die Proteinurie unverändert in der FAMOUS Studie. Es spielte keine Rolle, in welchen Stadium der CKD sich die Patienten anfangs befanden. Patienten mit instabiler $eGFR$ hatten dabei im allgemeinen niedrigere Blutdruckwerte ($\leq 120 \text{ mmHg}$).

Eine weitere kleine Studie [65] untersuchte 7 männliche Patienten, die von ERT auf Migalastat umgestellt worden sind, dabei betrug das Follow Up mit Migalastat nur 12 Monate. Im Vergleich der $eGFR$ über 1 Jahr auf ERT bzw. 1 Jahr nach Initiierung mit Migalastat blieb die $eGFR_{Kreat}$ bei allen Patienten unverändert. Die $eGFR$ bei Baseline lag bei $99,85 \text{ ml/min/1,73m}^2$ und die Proteinurie $135 \text{ mg/24 Stunden}$. Auch hier erscheint die Patientenzahl sehr gering und das Follow Up letztlich zu kurz, um bedeutsame Schlussfolgerungen im Vergleich mit unserer Kohorte zu ziehen.

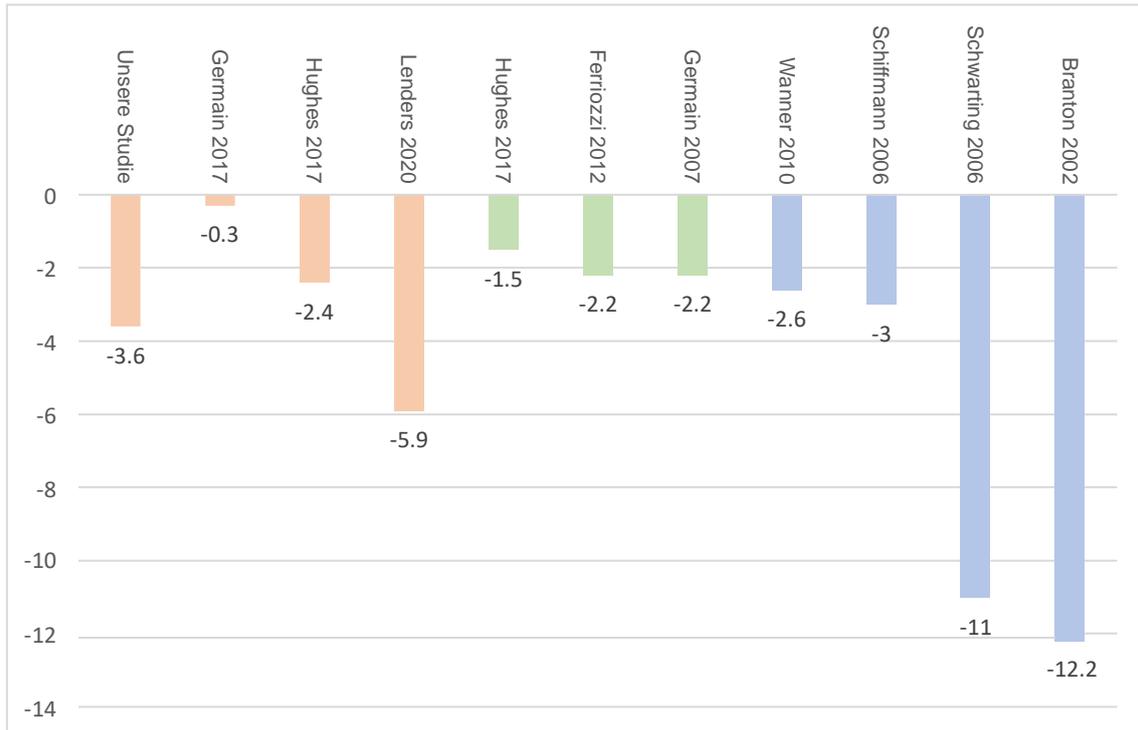


Abbildung 14 modifiziert nach Germain et al [73] –jährlicher eGFR Abfall im Vergleich in verschiedenen Studien.

Diese Abbildung zeigt den jährlichen eGFR Abfall im Vergleich von verschiedenen Studien. In orange dargestellt sind Studien zu Therapie mit Migalastat, grün ERT und in blau natürlichem Verlauf ohne Therapie.

eGFR = estimated glomerular filtration rate, ERT = Enzyersatztherapie

Abbildung 14 zeigt den jährlichen $eGFR_{Kreat}$ -Verlauf in verschiedenen Fabry-Patienten Kohorten. Unbehandelt kam es historisch zu drastischen jährlichen Abfällen mit -11 oder -12 ml/min/1,73m². In diesen Studien waren hauptsächlich männliche Patienten mit klassischen Mutationen repräsentiert. Spätere Registerstudien schlossen auch nicht-klassische Mutationen bzw. Frauen ein. Der eGFR-Abfall in solchen Fällen ist -2,6 bzw. -3 ml/min/1,73m² – entsprechend bei stabilen PatientInnen ohne Therapieindikation. Der Verlauf bei PatientInnen auf ERT bzw. in ist deutlich milder, mit einem eGFR-Abfall im -2,2 bis -1,5 ml/min/1,73m² jährlich. Die Migalastat-Zulassungsstudien schneiden ähnlich wie ERT bzw. noch besser ab. Unsere Kohorte zeigt zwar - wie oben beschrieben – initial einen steileren eGFR-Abfall, allerdings zeigt sich im Verlauf eine Stabilisierung auf einen mittleren eGFR-Abfall von -3,6 ml/min/1,73m². Insofern scheint Migalastat in den real life Studien klinisch etwas schlechter

abzuschneiden als von Seite den Ergebnisse der randomisierten Studien erwartet. Der direkte Vergleich hinkt allerdings in vielen Hinsichten – die Patientenpopulation ist sehr vielfältig, mit einer großen Palette an Krankheitsbildern bei verschiedenen Mutationen bzw. Ausprägungen. Robuste Langzeitdaten in real life Patientenpopulationen fehlen noch und werden Gegenstand vieler Studien der kommenden Jahre. Hilfreich dabei werden insbesondere Registerstudien wie aktuell FollowMe (EUPAS20599), da hier eine Große Zahl von Patienten eingeschlossen werden können und der Querschnitt der behandelten Patienten besser abgebildet wird als das in randomisierten klinischen Studien typischerweise der Fall ist.

4.1.3 Proteinurie

Die ATTRACT Studie bzw. die Open Label Extension demonstrierte eine Proteinurie-Zunahme für alle Patienten, für die Migalastat-Gruppe um 70,2 mg/24 Stunden in 30 Monaten, für die Switch Gruppe um 123 mg/24 Stunden. In der FACETS Studie wird ebenfalls von einer Proteinurie-Zunahme berichtet (77,1 mg/24 Stunden nach 1 Jahr, 139,2 nach 2 Jahren). Die Open Label Extension der FACETS Studie [73] berichtet ebenfalls von einer Proteinurie-Zunahme in der 24-Stunden Messung, bei den klassischen Männern im Mittel um 271,3 mg und in der Gruppe mit nicht-klassischen Mutationen um 168 mg innerhalb von 24 Monaten.

Die FAMOUS Studie [64] fand keine signifikanten Unterschiede in der Albuminurie nach 1 Jahr, weder für Frauen noch für Männer. Dagegen berichtet Riccio et al [65] von einer signifikanten Proteinurie-Abnahme nach 12 Monaten Migalastat, wobei es zu einer Proteinurie-Abnahme nur bei 3 der 7 Patienten kam.

In unserer Studie ließ sich ein Trend zur Proteinurie-Abnahme in der ersten Follow Up Untersuchung beobachten. Signifikante Unterschiede ließen sich allerdings nicht eruieren, weder bei initialer Makroalbuminurie noch bei der Gruppe mit klassischen Mutationen noch bei der Switch-Gruppe. Im Allgemeinen

legen die aktuellen Ergebnisse nahe, dass bei allen PatientInnen die Proteinurie letztendlich progredient sein könnte. Interessant ist aber, dass sich bei keinem der PatientInnen ohne initiale Proteinurie im Verlauf eine solche entwickelt hat.

Die allermeisten PatientInnen in dieser Studie wurden schon vor Migalastat-einleitung mit einem ACE-Hemmer oder ARB therapiert und die Medikationsdosis blieb größtenteils stabil. Bei einigen Patienten wurde jedoch bei Baseline ein ACE-Hemmer bzw. ARB neu eingesetzt, sodass die initiale Reduktion in der Proteinurie auch der Medikation zugeschrieben werden kann.

Die in der Zulassungsstudie beschriebene Proteinurie als Nebenwirkung der Therapie wurde in unserer Kohorte bei keinem Subjekt beobachtet.

4.1.4 Biomarker LysoGb3 und Enzymaktivität

Unsere Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikante initiale Abnahme von LysoGb3 bzw. eine Enzymaktivitäts-Zunahme, mit nachfolgender Stabilisierung der Werte. Allerdings konnten wir keine Korrelation zwischen LysoGb3 Abnahme und eGFR Stabilität zeigen. Eine publizierte Studie [75] hat sich ausdrücklich mit LysoGb3 als Marker von Therapieeffekten von Migalastat beschäftigt – als post hoc analyse von FACETS und ATTRACT. Es wurde LysoGb3 im Plasma mit Krankheitsprogression korreliert (Änderungen der eGFR, LVMI und Schmerzfragebogen). Dabei wurde auf eine Korrelation von LysoGb3 mit eGFR Abfall über einen Zeitraum von 36 Monaten überprüft. Die Patientenzahl betrug 97 - 37 Männer und 60 Frauen - sowohl vortherapiert mit ERT als auch therapienaiv. Es fand sich keine Korrelation zwischen LysoGb3-Abfall und eGFR-Stabilität.

Interessanterweise wurde die Enzymaktivität weder in FACETS noch in ATTRACT untersucht. Die FAMOUS Studie fand keine signifikante Enzymaktivitätssteigerung bei Frauen, bei Männern dagegen kam es zu einer Enzymaktivitätssteigerung um 15% nach 12 Monaten. Die LysoGb3-Werte blieben stabil ohne signifikante Änderungen in der Kohorte, obwohl viele der PatientInnen einen Abfall der Werte aufwiesen.

In der kleinen publizierten italienischen Studie [65] kam es unter Migalastat zu einer signifikanten LysoGb3-Abnahme. Enzymaktivität wurde nur zum Zeitpunkt von Switch von ERT (also kein Baselinewert) und nach 1 Jahr gemessen und es kam zu einer signifikanten Enzymaktivitätssteigerung.

Im Vergleich zu diesen Daten zeigt unsere Patientenkohorte einen signifikanten Anstieg der Enzymaktivität im ersten Jahr und darauffolgend eine stabil erhöhte Enzymaktivität im Verlauf. Die Aktivitätszunahme konnte klinisch nicht mit einer Stabilisierung der eGFR korreliert werden. Möglicherweise verhinderte diese aber einen noch steileren eGFR-Abfall, insbesondere bei Patienten bei bereits vorhandener Nierenbeteiligung. Ohne wiederholte Nierenbiopsien ist ein direkter Nachweis der Vorgänge im Gewebe schwierig, diese sind allerdings mit Risiken für die Patienten verbunden und daher aus rein wissenschaftlichen Erwägungen problematisch.

4.2 Limitationen der Studie

Unsere Studie hat einige wichtige Limitationen. Obwohl die Kohorte bei einer seltenen Erkrankung und einem neuen Medikament relativ groß ist, werden die Patientenzahlen nach 2 bzw. 3 Jahren klein, entsprechend können bei kleineren Patientenzahlen keine signifikanten Unterschiede eruiert werden. Zudem fehlen uns einige Daten in dieser real life Studie; so liegen uns nicht zu jedem Patienten und jeder Kontrolle alle Werte vor. Die Studie basiert auf Beobachtungsdaten und ist monozentrisch, eine direkte Übertragung auf andere Patientenkohorten ist deswegen schwierig, auch weil hier andere Genotypen vorherrschend sein könnten.

Durch die Zulassung für $eGFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ waren keine Subjekte mit Niereninsuffizienz in Stadien G4 bzw. G5 eingeschlossen, ebenso keine PatientInnen mit einem Nierentransplantat. Gerade diese Patientengruppe könnte aber von einer Entschleunigung der Krankheitsfortschreitung profitieren.

4.3 Schlussfolgerungen

1. Der initiale $eGFR_{Kreat}$ Abfall unter Migalastattherapie sollte die Kliniker und PatientInnen nicht verunsichern. Der genauere Wert berechnet nach Cystatin C zeigt eine stabile $eGFR$ gerade im 1. Jahr. Zudem scheint sich die $eGFR_{Kreat}$ im Verlauf weiter zu stabilisieren. Ein Absetzen oder eine Umstellung von Migalastat aufgrund der (scheinbaren) Nierenfunktionverschlechterung im 1. Jahr empfiehlt sich daher nicht.
2. Es gibt Hinweise dafür, dass Migalastat eine Progredienz der Proteinurie verzögern kann, insbesondere bei Patienten die initial nicht proteinurisch sind oder nur Mikroalbuminurie aufweisen.
3. Die Auswahl der Patienten, die auf Migalastat eingestellt sein sollen, sollte sehr sorgfältig erfolgen. Insbesondere bei Patienten mit bereits vorliegender Nierenbeteiligung ist aufgrund der breiteren Erfahrung / besseren Datenlage ERT als Alternative in Erwägung zu ziehen.
4. Obwohl einige Mutationen in der Assay als „amenable“ beschrieben werden, müssen die Patienten regelmäßig sorgfältig klinisch untersucht werden. Am Beispiel von Patient 18 wird deutlich ersichtlich, dass manche Patienten mit einer formalen amenable Mutation eine rapide Progression der Grunderkrankung unter Migalastat miterleben. Dies kann allerdings auch bei ERT der Fall sein, insbesondere wenn die Therapie bei bereits vorhandener Nierenbeteiligung initiiert wird.
5. LysoGb3 ist für langfristiges Monitoring des Therapieansprechen weniger geeignet, weil eine Biomarker-Abnahme mit dem klinischen Bild nicht gut korreliert. Die Zulassungsstudien haben eine Abnahme der Gb3-Ablagerungen in den Podozyten der Nieren unter Migalastat demonstriert, es ist aber unklar inwiefern diese mit dem klinischen Bild korrelieren – also wie sich der Effekt auf Proteinurie und GFR widerspiegelt. Ohne

wiederholte Organbiopsien bleibt der Nachweis eines Therapieansprechens anhand von Biomarkern im kurzfristigen Verlauf also schwierig.

6. Während eine steigende Enzymaktivität ein gutes Zeichen von Therapieansprechen darstellen könnte, wurde eine klinische Korrelation – mit Ausnahme kardialer Parameter - noch nicht hinreichend untersucht.

4.4 Ausblick

Seit der Zulassung der Enzymersatztherapie in 2001 wird auf dem Gebiet Morbus Fabry rege geforscht. Die Anzahl der Publikationen ist von knapp unter 100 in 2001 auf über 300 in 2019 und 2020 angestiegen. Nach neuen Therapieansätzen wird intensiv gesucht, da die bereits verfügbaren Therapeutika erhebliche Limitationen aufweisen.

Problematisch ist die Seltenheit der Erkrankung sowie zahlreichen zugrundeliegenden Mutationen im Galaktosidase-Gen bzw. hiermit korrelierenden unterschiedlichen phänotypischen Ausprägungen. So ist die Datenlage zum relativ neuen – obwohl nun bereits vor 5 Jahren zugelassenen – Chaperonmolekül Migalastat noch sehr limitiert und Langzeitdaten so gut wie gar nicht vorhanden. Ein Problem dabei ist sicher auch eine dezentrale Behandlung vieler Patienten, sodass größere Patientenkohorten und die damit bezogene klinische Erfahrung schwer zu bilden sind.

Die Behandlung mit Migalastat bei Patienten mit amenable Mutationen ist sicher und im Vergleich zu Enzymersatztherapie einfach durchzuführen. Unsere neuesten Daten bestätigen einen vermuteten initial steilen GFR Abfall nicht und zeigen in der Langzeitbeobachtung bis 3 Jahre einen Verlauf, der mit ERT-Kohorten relativ vergleichbar ist. Durch die Art der Erkrankung werden Daten zur Entwicklung der Organbeteiligung über längere Zeiträume unabdingbar.

Spannend wird in der Zukunft eine Möglichkeit von Kombination von unterschiedlichen Therapieformen. Aktuell ist Galafold für eine gleichzeitige Anwendung mit Enzymersatztherapie nicht vorgesehen, aber prinzipiell denkbar. Theoretisch ist Migalastat auch mit der Substratreduktionstherapie kombinierbar, in der Hoffnung, dass der Therapieeffekt potenziert wird.

Nach wie vor gilt als effektive Strategie, PatientInnen mit Morbus Fabry so früh wie möglich zu diagnostizieren und mit einer Therapie frühzeitig zu beginnen. Mit einer hoffentlich bald breiten Auswahl an Therapieoptionen besteht Hoffnung, dass bei den meisten Patienten schwere Organschäden und Symptomatik im Verlauf vermieden werden können.

5. Zusammenfassung

Die Multisystemerkrankung Morbus Fabry geht mit einem hohen Leidensdruck der PatientInnen und erheblichen Reduktion der Lebensdauer sowie -qualität einher. Die intensive Forschung und Entwicklung der neuen Therapieansätze der letzten Jahre ist vielversprechend hinsichtlich weiterer Verbesserung für die betroffenen Patienten.

Als national führendes Fabry Zentrum behandeln wir große Patientenkohorten und konnten seit der Migalastat Zulassung in 2016 wichtige Beobachtungsdaten sammeln. Gegenstand dieser Arbeit war Einfluss des Medikaments auf die Nierenfunktion, weil wir bei unseren Patienten oft initial einen steilen eGFR-Abfall beobachtet haben.

Wir konnten Daten von 31 PatientInnen mit einer amenable Mutation und Beobachtungszeit bis zu 36 Monaten auswerten. Dabei wurde initial tatsächlich ein steiler eGFR_{Kreat} festgestellt, allerdings bestätigte sich dieser nicht bei Schätzung der GFR mit dem genaueren Cystatin C-Wert. Darüber hinaus konnten wir einen jährlichen eGFR-Abfall von -3,6 ml/min/1,73m² für Kreatinin bzw. -3,5 ml/min/1,73m² für Cystatin C feststellen, in einer Patientenkohorte mit signifikanter Nierenbeteiligung schon bei Baseline. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit denen anderer verfügbarer „real life“ Studien.

Der Einfluss von Migalastat auf die Proteinurie muss in weiteren Langzeitstudien erforscht werden. In unserer Kohorte konnte bei vielen Patienten initial eine Reduktion der Mikroalbuminurie erreicht werden. Darüber fand sich bei keinem Patienten/Patientin eine neu auftretende Proteinurie unter Migalastat.

Als krankheitsspezifische Marker wurden im Rahmen dieser Arbeit LysoGb3 und Enzymaktivität in Leukozyten in Bezug auf die Nierenfunktion untersucht. Zwar konnte ein signifikanter Abfall von LysoGb3 bzw. Anstieg der Enzymaktivität erreicht werden, allerdings fand sich keine Korrelation zum klinischen Krankheitsbild.

Zusammenfassend ist eine Therapie mit Migalastat in der klinischen Routine gut verträglich und mit überwiegend stabilem Verlauf der Patienten verbunden. Der

anhand des Kreatininverlaufs zu mutmaßende markante Abfall der GFR bestätigte sich anhand der Ergebnisse des Cystatins im 3-Jahresverlauf nicht. Weitere Langzeitdaten - unter anderem im Rahmen von bereits laufenden Registerstudien – sind abzuwarten um diesbezüglich eine abschließende Bewertung zu ermöglichen.

6. Literaturverzeichnis

1. 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. *European journal of clinical investigation* 2004, 34(3):236-242.
2. Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A: Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26(6):1797-1802.
3. Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, Beck M, Gal A: Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. *PloS one* 2015, 10(3):e0120814.
4. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Arnao V, Licata G, Pinto A: Neurological complications of Anderson-Fabry disease. *Current pharmaceutical design* 2013, 19(33):6014-6030.
5. Zar-Kessler C, Karaa A, Sims KB, Clarke V, Kuo B: Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. *Therapeutic advances in gastroenterology* 2016, 9(4):626-634.
6. Giuseppe P, Daniele R, Rita BM: Cutaneous complications of Anderson-Fabry disease. *Current pharmaceutical design* 2013, 19(33):6031-6036.
7. Köping M, Shehata-Dieler W, Schneider D, Cebulla M, Oder D, Müntze J, Nordbeck P, Wanner C, Hagen R, Schraven SP: Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018, 13(1):137.
8. Morrissey RP, Philip KJ, Schwarz ER: Cardiac abnormalities in Anderson-Fabry disease and Fabry's cardiomyopathy. *Cardiovascular journal of Africa* 2011, 22(1):38-44.
9. Waldek S, Feriozzi S: Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC nephrology* 2014, 15:72.
10. Svensson CK, Feldt-Rasmussen U, Backer V: Fabry disease, respiratory symptoms, and airway limitation - a systematic review. *European clinical respiratory journal* 2015, 2.
11. Keilmann A, Hegemann S, Conti G, Hajioff D: Fabry disease and the ear. In: *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. edn. Edited by Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006.

12. Burlina AB, Polo G, Salviati L, Duro G, Zizzo C, Dardis A, Bembi B, Cazzorla C, Rubert L, Zordan R *et al*: Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy. *J Inherit Metab Dis* 2018, 41(2):209-219.
13. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, Yu HC, Shih CC, Huang CH, Lin SJ, Chen CH, Chiang CC, Ho HJ *et al*: High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009, 2(5):450-456.
14. Inoue T, Hattori K, Ihara K, Ishii A, Nakamura K, Hirose S: Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Hum Genet* 2013, 58(8):548-552.
15. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, Herkner KR, Streubel B, Kasper DC: Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet* 2012, 379(9813):335-341.
16. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *Journal of medical genetics* 2001, 38(11):750-760.
17. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, Jabbour F, Beldjord C, De Mazancourt P, Germain DP: X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clinical genetics* 2016, 89(1):44-54.
18. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M, European FOSI: Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *Journal of medical genetics* 2006, 43(4):347-352.
19. Ferri L, Malesci D, Fioravanti A, Bagordo G, Filippini A, Ficcadenti A, Manna R, Antuzzi D, Verrecchia E, Donati I *et al*: Functional and pharmacological evaluation of novel GLA variants in Fabry disease identifies six (two de novo) causative mutations and two amenable variants to the chaperone DGJ. *Clin Chim Acta* 2018, 481:25-33.
20. Verovnik F, Benko D, Vujkovic B, Linthorst GE: Remarkable variability in renal disease in a large Slovenian family with Fabry disease. *Eur J Hum Genet* 2004, 12(8):678-681.
21. Cammarata G, Fatuzzo P, Rodolico MS, Colomba P, Sicurella L, Iemolo F, Zizzo C, Alessandro R, Bartolotta C, Duro G *et al*: High variability of Fabry disease manifestations in an extended Italian family. *Biomed Res Int* 2015, 2015:504784.
22. Oder D, Wanner C, Nordbeck P: The D313Y genotype-Pathogenic mutation or polymorphism? *Clinical genetics* 2018, 93(6):1257.
23. Cairns T, Wanner C: Will the FABry STabilization indEX make its way to everyday clinical practice? *Clin Kidney J* 2019, 12(1):61-64.

24. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, West ML, Wanner C, Conference P: Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017, 91(2):284-293.
25. Uceyler N, Schroter N, Kafke W, Kramer D, Wanner C, Weidemann F, Sommer C: Skin Globotriaosylceramide 3 Load Is Increased in Men with Advanced Fabry Disease. *PLoS one* 2016, 11(11):e0166484.
26. Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, Winchester B: Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease? *Acta Paediatrica* 2005, 94(0):51-54.
27. Uceyler N, Bottger J, Henkel L, Langjahr M, Mayer C, Nordbeck P, Wanner C, Sommer C: Detection of blood Gb3 deposits as a new tool for diagnosis and therapy monitoring in patients with classic Fabry disease. *J Intern Med* 2018.
28. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC: Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab* 2017, 120(1-2):57-61.
29. van Breemen 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(1):70-76.
30. Niemann M, Rolfs A, Stork S, Bijmens B, Breunig F, Beer M, Ertl G, Wanner C, Weidemann F: Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2014, 7(1):8-16.
31. Oder D, Nordbeck P, Wanner C: Long Term Treatment with Enzyme Replacement Therapy in Patients with Fabry Disease. *Nephron* 2016, 134(1):30-36.
32. Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H: Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol* 2018, 22(4):843-849.
33. Lenders M, Brand E: Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2018.
34. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM: Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004, 66(4):1589-1595.
35. Feriozzi S, Hughes DA: New drugs for the treatment of Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 2020.

36. Shen JS, Busch A, Day TS, Meng XL, Yu CI, Dabrowska-Schlepp P, Fode B, Niederkruger H, Forni S, Chen S *et al*: Mannose receptor-mediated delivery of moss-made alpha-galactosidase A efficiently corrects enzyme deficiency in Fabry mice. *J Inherit Metab Dis* 2016, 39(2):293-303.
37. Guerard N, Oder D, Nordbeck P, Zwingelstein C, Morand O, Welford RWD, Dingemanse J, Wanner C: Lucerastat, an Iminosugar for Substrate Reduction Therapy: Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics in Patients With Fabry Disease on Enzyme Replacement. *Clin Pharmacol Ther* 2018, 103(4):703-711.
38. Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, Miceli S, Vogiatzis D, Corpora F, Pinto A: Genetics and Gene Therapy of Anderson-Fabry Disease. *Curr Gene Ther* 2018, 18(2):96-106.
39. DeRosa F, Smith L, Shen Y, Huang Y, Pan J, Xie H, Yahalom B, Heartlein MW: Improved Efficacy in a Fabry Disease Model Using a Systemic mRNA Liver Depot System as Compared to Enzyme Replacement Therapy. *Mol Ther* 2019, 27(4):878-889.
40. Cairns T, Muntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C: Hot topics in Fabry disease. *Postgraduate medical journal* 2018.
41. Del Pino M, Andres A, Bernabeu AA, de Juan-Rivera J, Fernandez E, de Dios Garcia Diaz J, Hernandez D, Luno J, Fernandez IM, Paniagua J *et al*: Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review. *Kidney Blood Press Res* 2018, 43(2):406-421.
42. 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. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009, 24(7):2102-2111.
43. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C, Fabry R: Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23(5):1600-1607.
44. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, Goldfarb L, Brady RO, Balow JE, Austin lii HA *et al*: Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine* 2002, 81(2):122-138.
45. Pisani A, Visciano B, Imbriaco M, Di Nuzzi A, Mancini A, Marchetiello C, Riccio E: The kidney in Fabry's disease. *Clinical genetics* 2014, 86(4):301-309.
46. Capuano I, Garofalo C, Buonanno P, Pinelli M, Di Risi T, Feriozzi S, Riccio E, Pisani A: Identifying Fabry patients in dialysis population:

- prevalence of GLA mutations by renal clinic screening, 1995-2019. *J Nephrol* 2020, 33(3):569-581.
47. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, Kantola I, Linhart A, Mignani R, Namdar M *et al*: The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019, 19:100454.
 48. Capelli I, Aiello V, Gasperoni L, Comai G, Corradetti V, Ravaioli M, Biagini E, Graziano C, La Manna G: Kidney Transplant in Fabry Disease: A Revision of the Literature. *Medicina* 2020, 56(6):284.
 49. Delanaye P, Souvignet M, Dubourg L, Thibaudin L, Maillard N, Krzesinski JM, Cavalier E, Mariat C: [Measurement of inulin: development]. *Annales de biologie clinique* 2011, 69(3):273-284.
 50. Walser M: Creatinine excretion as a measure of protein nutrition in adults of varying age. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition* 1987, 11(5 Suppl):73s-78s.
 51. Berg KJ, Gjellestad A, Nordby G, Rootwelt K, Djøseland O, Fauchald P, Mehl A, Narverud J, Talseth T: Renal effects of trimethoprim in ciclosporin- and azathioprine-treated kidney-allografted patients. *Nephron* 1989, 53(3):218-222.
 52. Levey AS, Inker LA, Coresh J: GFR Estimation: From Physiology to Public Health. *American Journal of Kidney Diseases* 2014, 63(5):820-834.
 53. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T *et al*: Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *Journal of medical genetics* 2017, 54(4):288-296.
 54. <KDIGO_2012_CKD_GL.pdf>.
 55. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N: Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015, 24(3):295-300.
 56. Naresh CN, Hayen A, Craig JC, Chadban SJ: Day-to-day variability in spot urine protein-creatinine ratio measurements. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012, 60(4):561-566.
 57. Sumida K, Nadkarni GN, Grams ME, Sang Y, Ballew SH, Coresh J, Matsushita K, Surapaneni A, Brunskill N, Chadban SJ *et al*: Conversion of Urine Protein-Creatinine Ratio or Urine Dipstick Protein to Urine Albumin-Creatinine Ratio for Use in Chronic Kidney Disease Screening

- and Prognosis : An Individual Participant-Based Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2020, 173(6):426-435.
58. Bruzzi I, Benigni A, Remuzzi G: Role of increased glomerular protein traffic in the progression of renal failure. *Kidney international Supplement* 1997, 62:S29-31.
 59. McCafferty EH, Scott LJ: Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs* 2019, 79(5):543-554.
 60. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, Feliciani C, Shankar SP, Ezgu F, Amartino H *et al*: Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med* 2016, 375(6):545-555.
 61. Johnson FK, Mudd PN, Jr., Janmohamed SG: Relative bioavailability and the effect of meal type and timing on the pharmacokinetics of migalastat in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2015, 4(3):193-202.
 62. Muntze J, Gensler D, Maniuc O, Liu D, Cairns T, Oder D, Hu K, Lorenz K, Frantz S, Wanner C *et al*: Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clin Pharmacol Ther* 2018.
 63. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, Ortiz D, Ohashi T, Hamazaki T, Skuban N *et al*: Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab* 2020.
 64. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, Patten M, Cybulla M, Muntze J, Uceyler N *et al*: Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther* 2020, 108(2):326-337.
 65. Riccio E, Zanfardino M, Ferreri L, Santoro C, Cocozza S, Capuano I, Imbriaco M, Feriozzi S, Pisani A, Group A: Switch from enzyme replacement therapy to oral chaperone migalastat for treating fabry disease: real-life data. *Eur J Hum Genet* 2020, 28(12):1662-1668.
 66. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M *et al*: Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol* 2017, 28(5):1631-1641.
 67. Alharbi FJ, Baig S, Auray-Blais C, Boutin M, Ward DG, Wheeldon N, Steed R, Dawson C, Hughes D, Geberhiwot T: Globotriaosylsphingosine (Lyso-Gb3) as a biomarker for cardiac variant (N215S) Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2018, 41(2):239-247.
 68. Godel T, K VC, Friedrich RE, Glatzel M, Canaan-Kühl S, Duning T, Kronlage M, Heiland S, Bendszus M, Muschol N *et al*: Assessment of

- Peripheral Nervous System Alterations in Patients with the Fabry Related GLA-Variant p.A143T. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2020, 10(12).
69. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, Annicchiarico Petruzzelli L, Pellegrino A, Spinelli L, Esposito R, Imbriaco M, Feriozzi S, Pisani A *et al*: Glomerular Hyperfiltration: An Early Marker of Nephropathy in Fabry Disease. *Nephron* 2019, 141(1):10-17.
 70. Helal I, Fick-Brosnahan GM, Reed-Gitomer B, Schrier RW: Glomerular hyperfiltration: definitions, mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Nephrology* 2012, 8(5):293-300.
 71. Ishii S, Chang HH, Yoshioka H, Shimada T, Mannen K, Higuchi Y, Taguchi A, Fan JQ: Preclinical efficacy and safety of 1-deoxygalactonojirimycin in mice for Fabry disease. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 2009, 328(3):723-731.
 72. Mauer M, Sokolovskiy A, Barth JA, Castelli JP, Williams HN, Benjamin ER, Najafian B: Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment. *Journal of medical genetics* 2017, 54(11):781-786.
 73. Germain DP, Nicholls K, Giugliani R, Bichet DG, Hughes DA, Barisoni LM, Colvin RB, Jennette JC, Skuban N, Castelli JP *et al*: Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. *Genet Med* 2019, 21(9):1987-1997.
 74. Elliott PM, Germain DP, Hilz MJ, Spada M, Wanner C, Falissard B: Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence. *European journal of medical genetics* 2019, 62(10):103702.
 75. Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, Maruyama H, Mehta AB, Skuban N, Krusinska E, Schiffmann R: Assessment of plasma lyso-Gb(3) for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease. *Genet Med* 2021, 23(1):192-201.

Appendix

I Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Risiko der Progression einer Niereninsuffizienz nach KDIGO	12
Abbildung 2– Flussdiagramm Einschluss der Patienten in diese Studie.....	24
Abbildung 3 – Verteilung der eGFR _{Kreat} -Werte	29
Abbildung 4 – Verteilung der eGFR _{Cyst} -Werte	30
Abbildung 5 – Verlauf der eGFR _{Kreat} und eGFR _{Cyst} kummulativ für alle PatientInnen	35
Abbildung 6 – eGFR _{Kreat} Graphen einzelner PatientInnen im Zeitverlauf.....	36
Abbildung 7 eGFR _{Cyst} Graphen einzelner PatientInnen im Zeitverlauf.....	37
Abbildung 8 – Verlauf der Albuminurie einzelner PatientInnen im Zeitverlauf – Mikroalbuminurie bei Baseline.....	41
Abbildung 9 – Verlauf der Albuminurie einzelner PatientInnen im Zeitverlauf – Makroalbuminurie bei Baseline	42
Abbildung 10 – LysoGb3 Werte der einzelnen PatientInnen im Zeitverlauf	45
Abbildung 11 – Streudiagramm der Wertepaare – LysoGb3 bzw. eGFR _{Kreat} Veränderung.....	46
Abbildung 12 – Enzymaktivität in Leukozyten der einzelnen PatientInnen im Zeitverlauf.....	49
Abbildung 13 - Streudiagramm der Wertepaare – Enzymaktivität bzw. eGFR _{Kreat} Veränderung.....	50
Abbildung 14 modifiziert nach Germain et al [73] –jährlicher eGFR Abfall im Vergleich in verschiedenen Studien	59

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – mögliche Organbeteiligungen des Morbus Fabry.....	2
Tabelle 2 – Formeln zur Berechnung der eGFR nach Kreatinin - CKD-EPI	10
Tabelle 3 – Formeln zur eGFR Berechnung nach Serum Cystatin C	11
Tabelle 4 – Zeitverlauf der Verlaufskontrollen	18
Tabelle 5 – Patientenzahlen bei Follow up-Terminen – Stand Oktober 2020 ...	25
Tabelle 6 – demographische Daten aller PatientInnen bei der Baseline Untersuchung.....	25
Tabelle 7– Charakteristika der Patientenkohorte bei der Baseline Untersuchung	27
Tabelle 8 – Aufteilung des Kollektivs nach Mutationsart.....	28
Tabelle 9 – KDIGO eGFR-Stadien bei Baseline	31
Tabelle 10 – eGFR _{Kreat} Mittelwerte und Standardabweichungen über 3 Jahre.	31
Tabelle 11 –eGFR _{cyst} Mittelwerte und Standardabweichungen über 3 Jahre ...	32
Tabelle 12 – eGFR-Abfall Mittelwerte nach Kreatinin und Cystatin C im Zeitverlauf.....	33
Tabelle 13 –Vergleich der Mittelwerte des eGFR-Abfall nach Kreatinin und Cystatin C.....	34
Tabelle 14- Proteinuriestadien bei Baselineuntersuchung.....	38
Tabelle 15 - Albuminurie Mittelwerte und Standardabweichung im Zeitverlauf über 3 Jahre	39
Tabelle 16 – Albuminurie Änderung -Mittelwerte im Zeitverlauf über 3 Jahre...	40
Tabelle 17 – LysoGb3 Mittelwerte im Zeitverlauf über 3 Jahre.....	43
Tabelle 18 – LysoGb3 Änderung im Zeitverlauf – Vergleich der Differenzen ...	44
Tabelle 19 – Alpha-Galaktosidase Aktivität Mittelwerte im Zeitverlauf über 3 Jahre	47
Tabelle 20 – Alpha-Galaktosidase Aktivitätszunahme - Vergleich der Differenzen.....	48
Tabelle 21 – Nierenereignisse einzelner Patienten	51
Tabelle 22 – LysoGb3 Werte der PatientInnen mit Nierenereigniss im Verlauf	52
Tabelle 23 – Enzymaktivität in Leukozyten der PatientInnen mit Nierenereigniss im Verlauf	53

III Abkürzungsverzeichnis

ACE-I – Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors (ACE-Hemmer)
ACR – Albumin-Creatinine-Ratio (Albumin-Kreatinin-Quotient)
ARB – Angiotensin Receptor Blockers (Angiotensin-Rezeptorblocker)
AG - Aktiengesellschaft
bzw. – beziehungsweise
ca. - circa
CKD-EPI – Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration
dbFGP - International Fabry Disease Genotype-Phenotype Database
cDNA – komplementäre Desoxyribonukleinsäure
Cyst – Cystatin C
df = Freiheitsgrade
DNA - Desoxyribonukleinsäure
dl - Deziliter
EC- Enzyme Commission
eGFR – Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
eGFR_{Kreat} – eGFR gerechnet nach Kreatinin
eGFR_{cyst} – eGFR gerechnet nach Cystatin C
EKG - Elektrokardiogramm
EM – Elektronenmikroskopie
ERT – Enzymersatztherapie
ESRD – End Stage Renal Disease, Nierenversagen
FAZiT - Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie
FU – Follow up
g - Gramm
Gb3 – Globotriaosylceramid
gDNA – genomische Desoxyribonukleinsäure
GFR – Glomerular Filtration Rate – glomeruläre Filtrationsrate
ggf. - gegebenenfalls
GLA – alpha-Galaktosidase
HGMD – Human Gene Mutation Database
HNO – Hals, Nase, Ohren
IBM – International Business Machines
IQR – Interquartilbereich
Krea - Kreatinin
KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes
kg - kilogramm
L - Liter
LGE – Late Gadolinium Enhancements
LysoGb3 – Globotriaosylsphingosine

LVMi – Left Ventricular Mass index
m – männlich
MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
MELAS – Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke like episodes
mg – Milligramm
mg/dl – milligramm pro Deziliter
mg/g Krea – Milligramm pro Gramm Kreatinin
mg/mmol – Milligramm pro Millimol
mGFR – measured glomerular filtration rate
min - Minute
ml – Mililiter
ml/min/1.73m² - Milliliter pro Minute pro 1,73 Quadratmeter
mRNA – messenger Ribonukleinsäure
MRT- Magnetresonanztompgraphie
m² – Quadratmeter
N= Anzahl der Patienten
ng – Nanogramm
ng/ml - Nanogramm pro Milliliter
Nmol - Nanomol
nmol/min/mg Protein = Nanomol pro Minute pro Milligramm Protein,
PBMC - Peripheral Blood Mononuclear Cells
PCR – Protein-Creatinine-Ratio (Protein-Kreatinin-Quotient)
PEG - Polyethylenglycol
SD – Standardabweichung
SOP – Standard Operational Procedure
SPSS – Statistical Product and Service Solutions
Std.-Abweichung = Standardabweichung
t = Prüfgröße
TIA – Transiente Ischämische Attacke
UK – United Kingdom of Britain and Northern Ireland
USA – United States of America
w - weiblich
z.B. – zum Beispiel
Z.n. – Zustand nach
ZNS – Zentrales Nervensystem
µmol - mikromol

IV Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Betreuer, Priv.-Doz. Dr. Peter Nordbeck für das Überlassen des Dissertationshemas und für die die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit. Vielen Dank auch für die stets harmonische Zusammenarbeit im Fabry Zentrum.

Herrn Prof. Dr. Wanner danke ich vom Herzen für seine Unterstützung in meinem beruflichen Werdegang, sowie für die Einführung in die Welt der Wissenschaft und Begeisterung für Evidenz basierte Medizin.

Ich bedanke mich ebenfalls bei Frau Prof. Üçeyler für das Übernehmen des zweiten Gutachtens, konstruktive Kritik und Inspiration als Heisenberg-Professorin.

Vielen Dank an Herrn Dr. Jonas Müntze für die Mitarbeit bei Datenerhebung und Einarbeiten in das Thema Morbus Fabry und Migalastat.

Ein besonderer Dank gilt Frau Schumacher und dem gesamten Team des FAZiT für nette Arbeitsatmosphäre und kollegiale Hilfsbereitschaft bei allen Problemen.

Frau Dr. Fiessler danke ich für statistische Beratung der Dissertation.

Meinen Eltern danke ich für ihre uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung und Rückhalt in jeglicher Hinsicht.

Der größte Dank gilt meinem Mann Kerry für moralischen Beistand, Ermutigung und Motivation. Without you, none of this would be possible.

Für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit an Ihrer Klinik durchzuführen und zu schreiben, bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Stefan Frantz.

V Lebenslauf

