

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Verlauf der Nierenfunktion
bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry:
Eine prospektive Kohortenstudie des FAZiT Würzburg**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Judith Barbara Maria Gernert
aus Würzburg

Würzburg, Mai 2022

Referent: Professor Dr. med. Christoph Wanner

Korreferentin: Professorin Dr. med. Brenda Gerull

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Januar 2023

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern

Elvira und Dr. Jürgen Gernert

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition, Klinik und Epidemiologie des Morbus Fabry	1
1.2	Diagnostik des Morbus Fabry	4
1.3	Genetik des Morbus Fabry	5
1.3.1	Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp	6
1.3.1.1	„Klassischer“ und „nicht klassischer“ Phänotyp im genetischen Kontext	7
1.3.2	Genetische Besonderheiten des Morbus Fabry im weiblichen Geschlecht	7
1.4	Therapie des Morbus Fabry	8
1.4.1	Enzymersatztherapie: Agalsidase alpha und beta	8
1.4.2	Alternative Therapieansätze	8
1.4.2.1	Migalastat	8
1.4.2.2	Lucerastat	9
1.4.2.3	Gentherapie	9
1.4.3	Begleittherapie	10
1.4.3.1	Antiproteinurische Therapie	10
1.4.3.2	Analgetische Therapie	10
1.5	Fabry-Nephropathie	11
1.5.1	Pathogenese der Fabry-Nephropathie	11
1.5.2	Klinik der Fabry-Nephropathie	12
1.5.3	Diagnostik der Fabry-Nephropathie	13
1.5.4	Histologie der Fabry-Nephropathie	13
1.5.5	Therapie der Fabry-Nephropathie	14
1.6	Einordnung der Arbeit	15

2	Material und Methoden	17
2.1	Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie (FAZiT) Würzburg	17
2.2	Relevante Nierenwerte in der Diagnostik der Fabry-Nephropathie	18
2.2.1	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)	18
2.2.2	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) und Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR)	19
2.3	Chronische Niereninsuffizienz und die Guidelines nach KDIGO 2012	20
2.4	Ethikvotum und Studiendesign	23
2.5	Datensammlung und klinische Phänotypisierung	24
2.6	Patientenkollektiv im FAZiT	24
2.7	Statistische Auswertung	26
2.7.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs in den Gruppen „Baseline“ und „Baseline und Follow Up“	27
2.7.2	Gruppe „Baseline und Follow Up“: Veränderung der Nierenfunktion im Zeitverlauf	28
2.7.2.1	Multiple Regressionsanalyse: Veränderung der eGFR im Gesamtkollektiv	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Charakterisierung des Patientenkollektivs	36
3.1.1	Gruppe „Baseline“	36
3.1.1.1	Alter bei Baseline	36
3.1.1.2	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei Baseline	37
3.1.1.3	Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) und Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) bei Baseline	38

3.1.1.4	CKD-Stadien bei Erstvorstellung nach KDIGO 2012.....	41
3.1.1.4.1	Gesamtes Patientenkollektiv	41
3.1.1.4.2	Männer und Frauen.....	43
3.1.1.4.3	Männer und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation	45
3.1.2	Gruppe „Baseline und Follow Up“	48
3.1.2.1	Alter bei Baseline und Follow Up.....	49
3.1.2.2	Beobachtungszeitraum	50
3.1.2.3	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei Baseline und Follow Up.....	50
3.1.2.4	Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) und Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) bei Baseline und Follow Up ...	52
3.1.2.5	Enzymersatztherapie im Verlauf.....	54
3.1.2.6	CKD-Stadien nach KDIGO bei Baseline.....	57
3.1.2.6.1	Gesamtes Patientenkollektiv	57
3.1.2.6.2	Männer und Frauen	58
3.1.2.6.3	Männer und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation	61
3.2	Veränderungen der eGFR zwischen Baseline und Follow Up	64
3.2.1	Vergleich von Männern und Frauen.....	65
3.2.1.1	Verlaufsformen der Nierenerkrankung bei Männern und Frauen	65
3.2.2	Vergleich von Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation.....	66
3.2.2.1	Fallbeschreibungen in den Subgruppen.....	69
3.2.2.1.1	„Klassische“ Männer	69
3.2.2.1.2	„Nicht klassische“ Männer	69
3.2.2.1.3	„Klassische“ Frauen.....	70
3.2.2.1.4	„Nicht klassische“ Frauen	70
3.2.2.2	Verlaufsformen der Nierenerkrankung bei Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation	70
3.2.3	Vergleich von Männern und Frauen mit und ohne Enzymersatztherapie unter Berücksichtigung der Klassifikation	72
3.2.3.1	Verlaufsformen der Nierenerkrankung bei Männern und Frauen mit und ohne Enzymersatztherapie unter Berücksichtigung der Klassifikation.....	76

3.2.3.2	Multiple Regressionsanalyse zur Veränderung der eGFR im Gesamtkollektiv: Vergleich der Modelle	83
3.2.3.2.1	Modell 1	83
3.2.3.2.2	Modell 2	83
3.2.3.2.3	Modell 3	84
3.2.3.2.4	Modell 4	86
4	Diskussion	89
4.1	Auffälligkeiten in den Charakteristika der Patientinnen und Patienten bei Baseline	89
4.2	Veränderung der glomerulären Filtrationsrate bei Männern und Frauen.....	91
4.3	Veränderung der glomerulären Filtrationsrate bei Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation	92
4.3.1	Falldiskussionen innerhalb der Subgruppen.....	94
4.4	Veränderung der glomerulären Filtrationsrate bei Männern und Frauen mit und ohne Enzymersatztherapie unter Berücksichtigung der Klassifikation.....	95
4.5	Unterschiedliche Verlaufsformen der Nierenerkrankung im Patientenkollektiv	98
4.6	Multiple Regressionsanalyse zur Veränderung der Nierenfunktion im Gesamtkollektiv	99
4.7	Limitationen der Arbeit.....	105
4.8	Ausblick	106
5	Zusammenfassung.....	108
6	Literaturverzeichnis	110

Appendix

I Ergebnisse

A. Gruppe „Baseline und Follow Up“: Charakteristika bei Baseline bei „schnellerer“ und „langsamerer“ Verlaufsform

1. Männer
2. Frauen
3. „Klassische“ Männer
4. „Nicht klassische“ Männer
5. „Klassische“ Frauen
6. „Nicht klassische“ Frauen
7. „Klassische Männer“ mit ERT
8. „Klassische Männer“ ohne ERT
9. „Nicht klassische“ Männer mit ERT
10. „Nicht klassische“ Männer ohne ERT
11. „Klassische“ Frauen mit ERT
12. „Klassische“ Frauen ohne ERT
13. „Nicht klassische“ Frauen mit ERT
14. „Nicht klassische“ Frauen ohne ERT

II Abkürzungsverzeichnis

III Abbildungsverzeichnis

IV Tabellenverzeichnis

V Formelverzeichnis

VI Danksagung

VII Lebenslauf

VIII Veröffentlichungen

1 Einleitung

1.1 Definition, Klinik und Epidemiologie des Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine lysosomale Speichererkrankung, die auf einem Defekt des codierenden Gens für die α -Galactosidase A (GLA-Gen) auf dem langen Arm des X-Chromosoms (q21, 22) beruht.

Bis heute wurden etwa 50 lysosomale Speichererkrankungen im menschlichen Organismus beschrieben, wovon Morbus Fabry als einzige X-chromosomal vererbt wird [1]. Nach dem Morbus Gaucher stellt der Morbus Fabry die zweithäufigste Erkrankung dieses Formenkreises dar.

Die α -Galactosidase A fungiert als lysosomales Enzym im Glykosphingolipid-Metabolismus (siehe **Abbildung 1**). Eine Funktionsstörung im Sinne einer Enzyminsuffizienz oder eines vollständigen Verlustes der Enzymaktivität führt zur Akkumulation insbesondere von Globotriaosylceramid (Gb3) und seiner deacetylierten Form Globotriaosylsphingosin (lyso-Gb3) im Blut, Urin und Gewebe. Vor allem im kardialen, renalen, endothelialen und neuronalen Gewebe reichert sich besonders viel (lyso-)Gb3 an und führt dadurch zur Organinsuffizienz und zum Organversagen [1, 2].

Die klinischen Manifestationen des Morbus Fabry sind mannigfaltig und reichen vom „klassischen“ Phänotyp bei Patientinnen und Patienten mit stark reduzierter oder erloschener Enzymaktivität bis hin zur „nicht klassischen“ Form, bei der meist nur ein Organ betroffen und noch eine Restfunktion der α -Galactosidase A vorhanden ist [1, 3, 4]. Unter den „klassisch“ Erkrankten leiden vor allem die männlichen Patienten bereits im frühen Kindesalter unter ersten Krankheitserscheinungen wie neuropathischen Schmerzen, gastrointestinalen Beschwerden und Hypohidrose. Im Erwachsenenalter kann die Erkrankung bis zum Multiorganversagen voranschreiten, von dem hauptsächlich die Nieren (Albuminurie, Proteinurie, Abfall der glomerulären Filtrationsrate), das Herz (Linksherzhypertrophie, plötzlicher Herztod, Herzrhythmusstörungen), das auditorische System (Hörverlust) und das Nervensystem (Apoplex) betroffen sind [1, 5-15].

Am Auge manifestiert sich der Morbus Fabry in Form der „Cornea verticillata“. Dabei handelt es sich um spiralförmige Trübungen in den obersten Schichten der Hornhaut, die durch Ablagerungen von Globotriaosylceramiden in den basalen Epithelzellen hervorgerufen werden [16, 17].

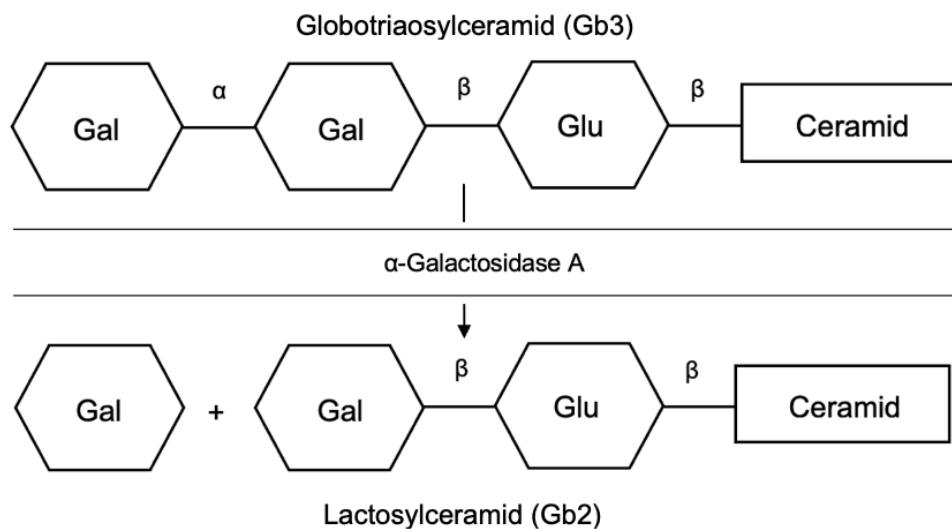
1 Einleitung

Angiokeratome zählen zu den häufigsten klinisch sichtbaren Krankheitszeichen. Diese oberflächlichen Angiome der Haut entstehen durch Gefäßdilataationen infolge von Endothelschäden in der Dermis. Zu ihren Prädilektionsstellen gehören das Gesäß, die Leiste, die Nabelregion sowie die Oberschenkel [18-20].

Eine vollständige Übersicht der relevanten Organmanifestationen liefert **Tabelle 1**.

Die terminale Niereninsuffizienz sowie kardiovaskuläre und neurovaskuläre Komplikationen stellen die häufigsten Todesursachen des unbehandelten Morbus Fabry dar und verkürzen die Lebenszeit bei Männern um durchschnittlich 20 Jahre, bei Frauen um etwa 15 Jahre [1, 21-23].

Angaben zur Prävalenz des Morbus Fabry gestalten sich aufgrund der hohen Dunkelziffer an Erkrankten schwierig. Durch die Einführung eines Neugeborenen Screenings in zahlreichen Nationen sind mittlerweile genauere Schätzungen möglich mit dem Ergebnis eines deutlichen Anstiegs der anzunehmenden Prävalenz von ursprünglich 1:40000 bis 1:117000 auf aktuell 1:1368 bis 1:8882 [24].



Gal: Galactose, Glu: Glucose

Abbildung 1: Metabolische Störung bei Morbus Fabry, modifiziert nach [21]

1 Einleitung

Organsystem	Organmanifestation
Nieren	Albuminurie, Proteinurie reduzierte glomeruläre Filtrationsrate eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit Hyperfiltration
Herz	Herzrhythmusstörungen Linksherzhypertrophie plötzlicher Herztod eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität
Nervensystem	Apoplex Transitorische ischämische Attacke neuropathische Schmerzen Hitzeintoleranz neuropsychiatrische Einschränkungen (Depression)
Gastrointestinaltrakt	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe Verstopfung frühes Sättigungsgefühl postprandiale Schmerzen und Blähungen erschwerter Gewichtszunahme
Haut	Angiokeratome Hypo-/ Anhidrosis Teleangiektasien Lymphödeme
Auge	„Cornea verticillata“ Tortuositas der Arteriolen Katarakt
Auditorisches System	Gehörverlust Schwindel Tinnitus
Respiratorisches System	Husten Kurzatmigkeit Minderung des Luftstroms

Tabelle 1: Organmanifestationen des Morbus Fabry, modifiziert nach [1, 24]

1.2 Diagnostik des Morbus Fabry

Die Diagnose des Morbus Fabry erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Aufgrund der Bandbreite an klinischen Ausprägungen ist es oftmals schwierig, die Erkrankung eindeutig zu identifizieren. Zahlreiche Symptome sind häufig nicht exklusiv dem Morbus Fabry zuzuordnen, sondern können vielmehr auch im Kontext anderer Grunderkrankungen auftreten. Zudem präsentieren sich renale als auch kardiale Manifestationen häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, sodass im Durchschnitt von einer verspäteten Diagnosestellung von etwa 15 Jahren nach Krankheitsbeginn auszugehen ist [1].

Der Diagnosealgorithmus im FAZiT Würzburg ist in **Abbildung 2** dargestellt.

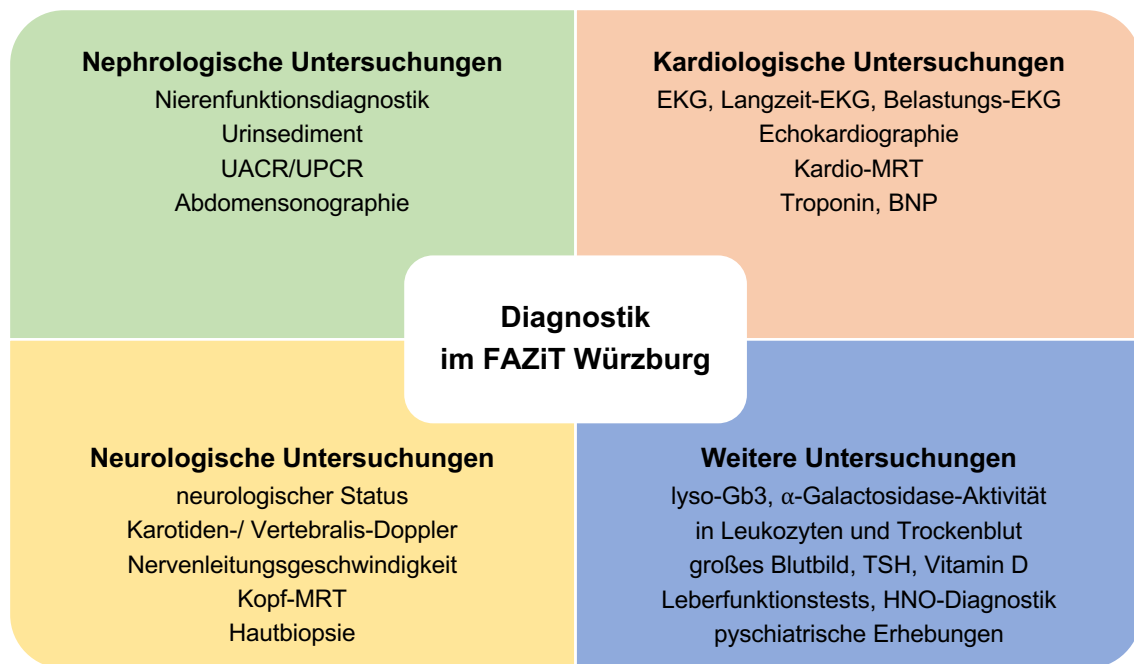


Abbildung 2: Diagnostik im FAZiT Würzburg, modifiziert nach [24, 25]

Bei klinischem Verdacht eines Morbus Fabry sind biochemische und/oder genetische Untersuchungen anzustreben [26]. Hierzu gab es in den letzten Jahren zahlreiche Forschungsbemühungen, um einen krankheitsspezifischen Biomarker zu finden, der als einfaches Diagnosewerkzeug und Indikator für das Therapieansprechen verwendet werden kann [24].

In diesem Kontext wurde insbesondere die Aktivität der α -Galactosidase A in Trockenblut und Leukozyten und die Spiegel an Globotriaoclyceramid (Gb3), dem

1 Einleitung

Endprodukt des Glykosphingolipid-Metabolismus, im Blut und Urin der Erkrankten untersucht. Beide konnten sich nicht als zuverlässige Marker beweisen:

Zwar ist die Messung der Enzymaktivität der α -Galactosidase A bei Männern durchaus zur Diagnosefindung heranzuziehen, bei Frauen liegt sie jedoch oft ungeachtet der Krankheitslast im Referenzbereich [27].

Darüber hinaus konnte in unabhängigen Studien von *Young et al.* und *Schiffmann et al.* nachgewiesen werden, dass zum einen bei Heterozygoten und Hemizygoten mit „nicht klassischen“ Mutationen, wie beispielsweise der N215S-Mutation, keine erhöhten Gb3-Spiegel zu messen waren und zum anderen kein Zusammenhang zwischen den Gb3-Spiegeln im Plasma oder Urin und dem Ansprechen einer Fabry-spezifischen Therapie bestand [28, 29].

Vielversprechende Erkenntnisse wurden in den vergangenen Jahren über das Abbauprodukt des Glycotriaosylceramids (Gb3), dem Glycotriaosylsphingosin (lyso-Gb3), erlangt und begründen aktuell seine Verwendung als Screeningparameter der Wahl [30, 31]:

In einer prospektiven Kohortenstudie aus 124 Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry ist es gelungen, durch Korrelation der lyso-Gb3-Spiegel mit dem klinischen Krankheitsbild, dem Mutationstyp sowie biochemischen und bilddiagnostischen Methoden schwere Krankheitsverläufe vorauszusagen [32].

Eine andere Studie identifizierte erhöhte lyso-Gb-3-Spiegel in Frauen mit normaler α -Galactosidase A - Aktivität, deren Erkrankung in der Folge einen progredienten Verlauf nahm [33].

Um den Morbus Fabry rechtzeitig vor dem Auftreten klinischer Symptome diagnostizieren zu können, sind Screeningprogramme notwendig. Hierzu kommen das Neugeborenenenscreening und die Untersuchung von Personen mit Morbus Fabry in der Familienanamnese in Frage. Darüber hinaus könnten durch das Screening von Patientinnen und Patienten mit renalen, kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen die Vorsorge und das Management der Erkrankung verbessert werden [34].

1.3 Genetik des Morbus Fabry

Die α -Galactosidase A ist ein Polypeptid aus 429 Aminosäuren, für die das aus 7 Exons bestehende GLA-Gen auf dem langen Arm des X-Chromosoms codiert (Xq22). Mittlerweile sind etwa 1000 Mutationen des GLA-Gens bekannt [35]. Zwar sind meistens

1 Einleitung

CpG-Dinukleotide mutiert, präferierte Genloci auf dem X-Chromosom konnten bisher jedoch noch nicht identifiziert werden [36-41].

In der Mehrzahl der Fälle (etwa 75%) handelt es sich um einen Basenaustausch. Dieser kann als Missense-Mutation durch Austausch einer Aminosäure ein verändertes Polypeptid, als Nonsense-Mutation durch ein frühzeitiges Stoppcodon einen Kettenabbruch und als Spleiß-Mutation einen fehlerhaften Spleißprozess zur Folge haben [42, 43].

Seltener (etwa 25%) liegen Basendeletionen oder -insertionen vor, die sogenannte „short length“- oder „large length“-rearrangements (< 60 Basenpaare oder \geq 60 Basenpaare betroffen) verursachen [41].

Die Genalterationen können zu einer Reduktion oder gar zu einem Ausfall der Enzymaktivität der α -Galactosidase A führen [44].

Die überwiegende Zahl der Mutationen ist „familiär“. Das bedeutet, dass sie exklusiv bei Angehörigen einer Familie vorkommen und dort an die nächsten Generationen weitergegeben werden. Davon zu unterscheiden sind „de novo“-Mutationen, die als Indexfälle in einer bisher nicht vorbelasteten Familie auftreten [45, 46].

Von den krankheitsverursachenden Mutationen werden sogenannte Polymorphismen abgegrenzt, deren Pathogenität nicht eindeutig bewiesen und daher zweifelhaft ist [35]. Der Begriff des Polymorphismus bezieht sich auf das Vorkommen von mehr als einem Allel auf einem Genlocus, wobei per definitionem die Häufigkeit des selteneren Allels in der Normalbevölkerung über 1% liegen muss [41].

1.3.1 Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp

Morbus Fabry ist eine stark heterogenetische und heterophänotypische Krankheit. Vom Genotyp auf den Phänotyp zu schließen, gestaltet sich bei dieser Stoffwechselerkrankung aus unterschiedlichen Gründen schwierig:

Viele Mutationen treten nur bei Angehörigen einer Familie auf, wodurch die Zahl an Patientinnen und Patienten mit derselben Mutation gering ist. Zusätzlich besteht selbst bei gleicher Mutation eine große Variabilität in der phänotypischen Ausprägung [47]. Darüber hinaus sind zahlreiche klinische Merkmale der Erkrankung nicht stereotyp für den Morbus Fabry und auch bei anderen Erkrankungen anzutreffen. Die Zuordnung wird weiterhin dadurch erschwert, dass phänotypische Erscheinungen zum Teil auch als Sekundärschäden des Morbus Fabry zu werten sind, die als Folge der Ablagerungen des (lyso-)Gb3 und der damit verbundenen Zelldysfunktion auftreten [48].

1.3.1.1 „Klassischer“ und „nicht klassischer“ Phänotyp im genetischen Kontext

Der Funktionszustand der α -Galactosidase A ist bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry verschieden. Während bei „klassisch“ Erkrankten die Enzymaktivität stark reduziert bis ganz erloschen ist, kann bei „nicht klassisch“ Erkrankten meistens eine Restaktivität der α -Galactosidase A gemessen werden. Dieser Unterschied ist durch die Folgen der zugrunde liegenden Mutationen begründet:

Bei frühzeitigem Stoppcodon im Rahmen einer Nonsense-Mutation wird die mRNA durch eine zellinterne "Qualitätskontrolle", dem Stoppcodon-vermittelten Abbau der mRNA (nonsense-mediated mRNA decay), häufig degradiert und dadurch gar nicht translatiert. Somit entsteht kein Genprodukt, die α -Galactosidase A wird also gar nicht synthetisiert. Darüber hinaus kann ein „klassischer“ Typ mit reduzierter oder erloschener Enzymaktivität auch aus Nonsense-Mutationen entstehen, wenn sie zu strukturellen Veränderungen im aktiven Zentrum des Enzyms führen, die mit einem Verlust der Enzymaktivität einhergehen [43].

Nonsense-Mutationen, die dagegen Regionen außerhalb des aktiven Zentrums betreffen, können die Konfiguration des Enzyms zwar verändern, die Enzymkinetik muss dadurch jedoch nicht zwangsläufig beeinträchtigt sein, sodass sich daraus ein milderer, „nicht klassischer“ Krankheitsverlauf ergibt [49].

1.3.2 Genetische Besonderheiten des Morbus Fabry im weiblichen Geschlecht

Im Formenkreis der X-chromosomal vererbten Krankheiten, die im weiblichen Geschlecht häufig asymptomatisch verlaufen, nimmt der Morbus Fabry eine Sonderstellung ein [50]. Frauen fungieren nicht, wie früher irrtümlich angenommen, als reine Konduktorinnen der Erkrankung. Das Spektrum ihrer Krankheitsmanifestationen reicht vielmehr vom Extrem einer maximalen Ausprägung ähnlich der bei „klassischen“ Männern bis hin zu einem komplett asymptomatischen Verlauf [9, 48, 51].

Auch wenn die Besonderheiten im weiblichen Geschlecht bis heute noch nicht vollumfänglich verstanden sind, stellt das Phänomen der Lyonisierung einen möglichen Erklärungsansatz dar. Darunter versteht man eine zufällige Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen in weiblichen Zellen, um auf diese Weise eine Dosiskompensation von X-gebunden Genen bei beiden Geschlechtern zu erreichen [52]. Dadurch erscheint die weibliche Patientin als Mosaik aus gesunden und mutierten Zellen. Klinische Manifestationen sind daher womöglich auf eine stärkere Expression des X-Chromosoms mit dem mutierten Allel im betroffenen Gewebe zurückzuführen.

1.4 Therapie des Morbus Fabry

Der Morbus Fabry ist eine Multisystemerkrankung. Daher ist für das Management der Erkrankung ein ganzheitliches Therapiekonzept erforderlich, das sich aus der primären Enzymersatztherapie und Begleittherapien zusammensetzt.

1.4.1 Enzymersatztherapie: Agalsidase alpha und beta

Die Enzymsubstitution stellt bisher die einzige spezifische Therapiemöglichkeit des Morbus Fabry dar. Seit 2001 sind in Europa zwei Präparate zugelassen:

Agalsidase alpha (Replagal®) wird auf gentechnologischem Weg aus einer humanen Fibroblasten-Zelllinie produziert und entspricht dem menschlichen Protein α -Galactosidase A [53]. Bei *Agalsidase beta (Fabrazyme®)* handelt es sich um eine rekombinante Form der humanen α -Galactosidase A, die mittels DNA-Technologie aus Säugerzellkulturen der Ovarien des chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird [53]. Beide Medikamente sind alle zwei Wochen in einer Dosis von 0.2 mg/kg (Replagal®) beziehungsweise 1.0 mg/g (Fabrazyme®) intravenös zu verabreichen [54-56].

Die Wirksamkeit der Therapeutika wird nach wie vor kontrovers beurteilt [54-56]. Zahlreiche Studien konnten nachweisen, dass die Enzymsubstitution in vielen Fällen das Auftreten klinischer Komplikationen zwar verzögert, aber nicht vollständig unterbinden kann [57, 58]. Insbesondere bei bereits eingetretenen Organschäden ist die Enzymersatztherapie nur noch sehr eingeschränkt wirksam und ein Voranschreiten der Erkrankung nicht mehr zu unterbinden, sondern bestenfalls nur noch zu verlangsamen. Dies unterstreicht die Bedeutsamkeit einer rechtzeitigen Diagnose des Morbus Fabry.

Der Einsatz der Enzymersatztherapie ist durch zahlreiche Faktoren limitiert. Variable Krankheitsverläufe, durch die Enzympräparate hervorgerufene Immunreaktionen sowie die bisherige Unschlüssigkeit über den optimalen Zeitpunkt für den Beginn der Therapie erschweren den standardisierten Einsatz ebenso wie die hohen Therapiekosten und Einschränkungen der Lebensqualität, die mit den notwendigen repetitiven Infusionen einhergehen [42].

1.4.2 Alternative Therapieansätze

1.4.2.1 Migalastat

Aufgrund der Einschränkungen in der Anwendung und im Erfolg der Enzymersatztherapie wird weiterhin nach alternativen Therapieansätzen gesucht.

1 Einleitung

Eine Möglichkeit stellt seit 2016 der Einsatz vom *Migalastat (Galafold™)*, einem oralen Chaperon, dar [59]. Durch Bindung des Chaperons an das fehlgefaltete Enzymprotein soll dessen korrekte Faltung und der Transport an den Zielort vermittelt werden [42]. Nicht bei allen dem Morbus Fabry zugrunde liegenden Mutationen ist *Migalastat* wirksam. Am häufigsten kommen einzelne Missense-Mutationen in Frage, die etwa einen Anteil von 30% der Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry ausmachen [60, 61].

In einer randomisierten kontrollierten Studie konnten für die Anwendung von *Migalastat* vergleichbare Effekte wie bei der Enzyersatztherapie auf die Nieren- und Herzleistung sowie auf kombinierte Endpunkte nachgewiesen werden [61]. Womöglich wird zukünftig auch die Kombination von Enzymsubstitution und Chaperon-Therapie relevant werden. Vielversprechende Hinweise hierfür lieferte jüngst eine Phase-II-Studie, die eine verbesserte Enzymaktivität der α -Galactosidase A bei kombinierter Gabe der beiden Therapeutika als bei alleiniger Enzymsubstitution nachweisen konnte [62].

1.4.2.2 Lucerastat

Die Substratreduktion stellt einen weiteren Angriffspunkt in der Behandlung lysosomaler Speichererkrankungen dar und wird beim Morbus Gaucher bereits praktiziert [63]. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Therapie im Gegensatz zur Enzymsubstitution oral und anders als bei der Chaperon-Therapie unabhängig vom Genotyp der Patientinnen und Patienten angewandt werden kann.

Lucerastat inhibiert direkt die Glucosylceramid-Synthetase, die den ersten Schritt in der Glycosphingolipid-Synthese katalysiert, wodurch geringere Mengen an lyso-Gb 3 im Stoffwechsel der Zellen anfallen [64]. Offiziell besitzt *Lucerastat* noch keine Zulassung und wird momentan in der Phase III als Studienmedikation angewandt [64, 65].

Ob bessere Therapieergebnisse durch die Kombination von *Lucerastat* und einer Enzymsubstitution und/ oder Chaperonen erzielt werden können, gilt es ebenfalls zu analysieren.

1.4.2.3 Gentherapie

Mittlerweile wurden erste klinische Studien zur Gentherapie bei Morbus Fabry auf den Weg gebracht [66]. In Tierversuchen mit Fabry-Knockout-Mäusen war der Transfer einer Arbeitskopie des GLA-Gens über virale Vektoren (Adenoviren und Retroviren) bereits erfolgreich [67].

Ein ähnliches Therapiekonzept konnte beim Menschen für Hämophilie-Patienten angewendet werden [68], sodass die Hoffnungen, die mit diesem Therapieansatz verbunden sind, groß sind. Dennoch ist der generelle Einsatz von Vektoren in vielerlei Hinsicht noch limitiert. Das Vorkommen von Vektor-neutralisierenden Antikörpern, fehlende Langzeitdaten sowie ethische Aspekte einer genverändernden Therapie stehen dem Durchbruch dieses Therapiezweigs aktuell noch im Wege [24].

1.4.3 Begleittherapie

Die Therapie des Morbus Fabry erfordert eine multidisziplinäre Herangehensweise. Im Wissen um die vielfältigen Leiden der Erkrankten wird im Folgenden jedoch nur auf die antiproteinurische und analgetische Therapie eingegangen, da sie große Relevanz im Therapiemanagement der Patientinnen und Patienten besitzen.

1.4.3.1 Antiproteinurische Therapie

Die Proteinurie bei fortgeschrittener Fabry-Nephropathie spricht nicht auf eine alleinige Enzymersatztherapie mit *Agalsidase alpha* oder *Agalsidase beta* an [69-71]. Es ist jedoch möglich, durch eine begleitende Therapie mit ACE-Inhibitoren und AT₁-Rezeptorantagonisten den Progress der Nierenerkrankung zu verlangsamen. Dadurch nimmt die antiproteinurische Therapie eine wichtige Stellung in der Therapie des Morbus Fabry ein, zumal dessen allgemeine Prognose und das Therapieansprechen maßgeblich durch den Funktionszustand der Nieren bestimmt ist [72].

1.4.3.2 Analgetische Therapie

Der Morbus Fabry ist als genetisch bedingte Schmerzerkrankung zu verstehen, bei der die peripheren Nerven im Sinne einer Small-fiber-Neuropathie geschädigt sein können [42]. Als Erst- und Hauptsymptom treten infolge von Wärmeeinflüssen wie Fieber, Hitze oder körperlicher Anstrengung brennende neuropathische Schmerzen auf, die vor allem an den Akren lokalisiert sind [42].

Für den Einsatz analgetischer Medikation gibt es bis dato keine klare Evidenz. Weder zu den Wirkstoffen noch zu deren Dosierung ist die Studienlage eindeutig. Aus diesen Grund wird in verschiedenen Übersichtsarbeiten die Empfehlung ausgesprochen, Schmerzen bei Morbus Fabry gemäß den Leitlinien zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zu therapieren [73].

Carbamazepin, Oxacarbamazepin, Gabapentin sowie Pregabalin und Phenytoin finden dabei präferiert Anwendung. Mittel zweiter Wahl sind SSNRIs wie Venlafaxin oder Duloxetin [42, 74-78]. Vom Gebrauch nichtsteroidaler Antiphlogistika ist aufgrund der potenziell nephrotoxischen Nebenwirkungen eher abzusehen [1]. Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin oder Nortriptylin gilt es ebenso wie Opiode in der Akutschmerztherapie aufgrund deren kardiotoxischen Nebenwirkungsprofile sehr bedacht einzusetzen [42].

1.5 Fabry-Nephropathie

Die Mehrzahl der Erkrankten mit Morbus Fabry sind von einer Nierenschädigung betroffen, die langfristig in eine chronische (CKD) und später in eine terminale Niereninsuffizienz (ESKD) münden kann. Dadurch ist die Fabry-Nephropathie ein Indikator für die Schwere der Erkrankung und beeinflusst maßgeblich die Prognose der Patientinnen und Patienten [42]. Insbesondere im männlichen Patientenkollektiv stellt sie neben kardiovaskulären Erkrankungen eine der Haupttodesursachen dar [79, 80].

Frauen weisen aufgrund der X-chromosomalen Vererbung in Kombination mit dem Phänomen der Lyonisierung ein variabeleres Krankheitsbild auf. Aber auch bei ihnen kann die Krankheit bis zur CKD oder gar ESKD voranschreiten [81, 82].

Die Bedeutung der Fabry-Nephropathie für den Krankheitsverlauf bleibt nicht auf das Organ der Niere beschränkt. Vielmehr besitzen nierenkranke Fabry-Patientinnen und Patienten im Vergleich zum restlichen Kollektiv ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Schlaganfall [83].

1.5.1 Pathogenese der Fabry-Nephropathie

Die Pathogenese der Fabry-Nephropathie ist bis dato noch nicht eindeutig verstanden, von einem multifaktoriellen Geschehen ist jedoch auszugehen (siehe **Abbildung 3**). Durch die Ablagerung von (lyso-)Gb3 entsteht ein ausgeprägter Zellschaden, der in den glatten Gefäßmuskeln die Proliferation und die Ausschüttung spezifischer Mediatoren triggert, die wiederum weitere Parenchymschäden bedingen. Diese Mediatoren sind noch unzureichend erforscht. Erste Erkenntnisse legen jedoch die Vermutung nahe, dass ihnen nicht nur spezifisch beim Morbus Fabry sondern auch bei anderen Nephropathien, wie beispielsweise der diabetischen Nephropathie, eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie zukommt [84]. Des Weiteren werden die Ruptur der Lysosomen und lokale Entzündungsprozesse infolge der (lyso-)Gb3-Akkumulation

1 Einleitung

für die Entstehung der Fabry-Nephropathie verantwortlich gemacht [85, 86]. Ebenfalls ist anzunehmen, dass die Endothelzellen durch die Glykosphingolipid-Ansammlungen anfälliger für oxidativen Stress sind, was wiederum den Krankheitsprozess unterhält [87].

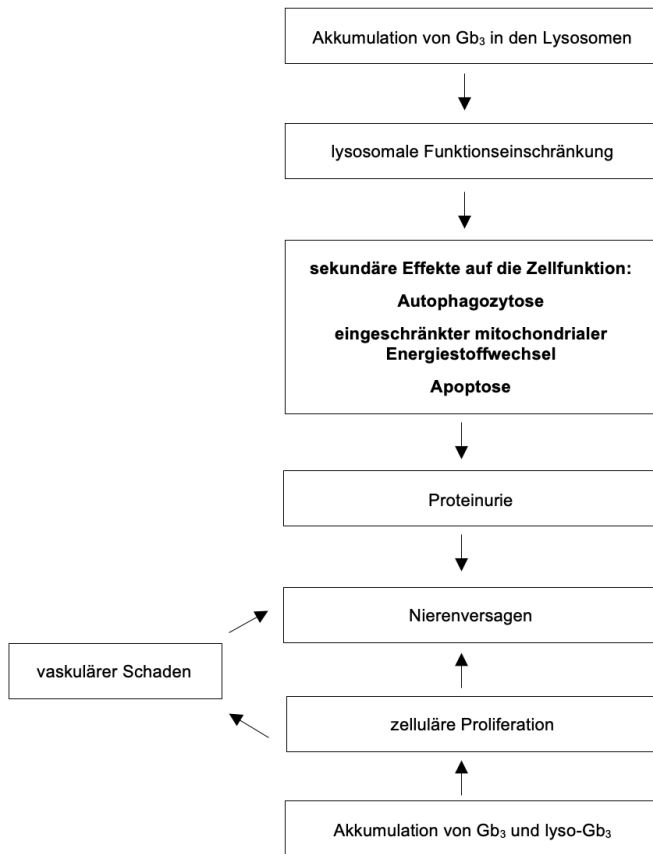


Abbildung 3: Pathogenese der Fabry-Nephropathie, modifiziert nach [88]

1.5.2 Klinik der Fabry-Nephropathie

Die Kardinalsymptome der renalen Manifestationsform des Morbus Fabry wurden schon 1898 von William Anderson und Andreas Fabry, den beiden Erstbeschreibern der Erkrankung, erläutert [89-91]:

In der Kindheit und im Jugendalter entwickelt sich eine Proteinurie, im jungen Erwachsenenalter tritt ein progredienter Verlust der glomerulären Filtrationsrate hinzu, sodass bereits nach 30 bis 50 Jahren der Zustand der terminalen Niereninsuffizienz erreicht sein kann [9]. Dieser stadienhafte Verlauf der Erkrankung ist insbesondere bei den „klassischen“ Männer zu beobachten. Auch wenn die Erkrankung im weiblichen Patientenkollektiv generell milder verläuft, besitzen Frauen ein signifikant erhöhtes

Risiko für Endorganschäden durch den Morbus Fabry. Bei ihnen kann ebenfalls eine Proteinurie auftreten und die Erkrankung bis zur ESKD voranschreiten [6, 9, 82, 92, 93].

1.5.3 Diagnostik der Fabry-Nephropathie

Die nephrologische Basisdiagnostik bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry setzt sich aus der Blutentnahme und der Urinuntersuchung zusammen. Anhand des gemessenen Serumkreatinins ist es möglich, die glomeruläre Filtrationsrate abzuschätzen (eGFR). Ob eine Albuminurie und/oder Proteinurie vorliegt, kann durch die Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) und die Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) beurteilt werden.

Darüber hinaus ist zur eindeutigen Diagnosesicherung eine Nierenbiopsie obligat, um die Erkrankung histopathologisch zu bestätigen und andere Differentialdiagnosen auszuschließen [94].

Die Erläuterung der relevanten Nierenwerte für die Fabry-Nephropathie erfolgt unter 2.2.

1.5.4 Histologie der Fabry-Nephropathie

Die Ablagerung der Glykosphingolipide im Nierengewebe führt zu einer Bandbreite an histologischen Veränderungen, die alle Zelltypen in der Niere betreffen. Dazu zählen Zellen des Glomerulus (Podozyten, Mesangialzellen, Endothelzellen), Tubuluszellen (vor allem des distalen Tubulus), Endothelzellen der Arterien und Arteriolen, glatte Muskelzellen sowie Zellen des Interstitiums [95].

Charakteristisches histologisches Korrelat der Fabry-Nephropathie ist die Vakuolisierung der Podozyten und Epithelzellen, die gleichzeitig mit einer Proliferation der Mesangialzellen sowie einer segmentalen bis universalen Glomerulosklerose einhergehen kann [96-99]. Selbst bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry, die klinisch weder durch eine Proteinurie noch durch eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate auffallen, sind Pathologien im Nierenbiopsat nicht auszuschließen [96].

Den Veränderungen in den Podozyten kommt besondere Bedeutung in der Entstehung der Proteinurie zu, die als entscheidender Risikofaktor für den Progress der Erkrankung anerkannt ist [69-71, 100, 101]. Aufgrund des sogenannten „food process effacement“, worunter ein Fusionieren und Ablösen der Fußfortsätze der Podozyten zu verstehen ist, wird die Integrität dieser Zellen aufgehoben, sodass deren Filterfunktion verloren geht [102]. Podozyten sind hoch differenzierte Zellen, die nur geringfügig zur Zellteilung und

Regeneration fähig sind, sodass ein ausgeprägter Podozyten-Schaden langfristig in einen Funktionsverlust der Niere mündet [103].

Außerhalb des Glomerulus kommt es in der Niere auf dem Boden einer mikrovaskulären Ischämie zur interstitiellen Fibrose und Tubulusatrophie, zu Kapillarwandverdickungen sowie zur Arterio- und Arteriolosklerose [104].

1.5.5 Therapie der Fabry-Nephropathie

Im Management der Fabry-Nephropathie hat es oberste Priorität, der Abnahme der Nierenfunktion und der Entwicklung einer Proteinurie beziehungsweise Albuminurie vorzubeugen, da die renalen Folgeschäden maßgeblich die Morbidität und Mortalität der Erkrankung bestimmen [92]. Bei bereits vorhandener Nierenfunktionseinschränkung gilt es, einen weiteren Verlust der glomerulären Filtrationsrate und eine Zunahme der Proteinurie beziehungsweise Albuminurie zu verhindern, um auf diese Weise langfristig den Übergang der chronischen Niereninsuffizienz in ein terminales Nierenversagen zu vermeiden.

Daher wird bei Patientinnen und Patienten mit (renalem) Morbus Fabry neben der Enzymsubstitution standardmäßig eine antiproteinurischen Therapie mit ACE-Hemmern oder AT₁-Rezeptorantagonisten durchgeführt mit dem Ziel, durch die Kontrolle der Protein- und Albuminexkretion sowie des Blutdrucks den Funktionszustand der Nieren zu stabilisieren und den Krankheitsprogress zu verlangsamen [105-107].

Eine frühe Diagnosestellung und ein rechtzeitiger Therapiebeginn sind essenziell für eine erfolgreiche Therapie [108]. Es ist bewiesen, dass Patientinnen und Patienten, bei denen frühzeitig nach dem Auftreten der ersten Symptome mit der Enzymsubstitution und einer antiproteinurischen Therapie begonnen wird, langfristig einen günstigeren Krankheitsverlauf haben [106, 109-111]. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass bereits vor dem Auftreten einer Proteinurie beziehungsweise Albuminurie und einer reduzierten glomerulären Filtrationsrate Schäden an den renalen Gefäßen und den Glomeruli entstehen, die nur im sehr frühen Krankheitsstadium durch therapeutische Intervention reversibel sind [110-113].

Im Stadium der terminalen Niereninsuffizienz kommen Nierenersatzverfahren wie die Hämo- oder die Peritonealdialyse zum Einsatz. Eine optimale Behandlung wird nur durch eine Nierentransplantation erreicht [114].

1.6 Einordnung der Arbeit

Morbus Fabry ist nicht gleich Morbus Fabry. Vielfältige klinischen Manifestationen und unterschiedliche Krankheitsverläufe stellen die behandelnden Ärztinnen und Ärzten vor große Herausforderungen. So zahlreich die genetischen Mutationen sind, die dem Morbus Fabry zugrunde liegen, so zahlreich sind die Leiden, die mit dieser Erkrankung einhergehen können.

Im Wissen um das bunte Bild der X-chromosomal vererbten lysosomalen Speichererkrankung ist es essenziell, das Patientenkollektiv nach logischen Kriterien zu unterteilen, um Unterschiede in den Ausprägungen und dem Verlauf der Erkrankung erforschen zu können.

Es herrscht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass sich „klassische“ und „nicht klassische“ Patientinnen und Patienten generell im Krankheitsverlauf voneinander unterscheiden. Die Definition des „klassischen“ und „nicht klassischen“ Phänotyps ist jedoch nach wie vor umstritten und wurde im Laufe der Zeit stetig weiterentwickelt:

In den Anfängen der Forschung zu Morbus Fabry förderten *Desnick et al.* im Jahr 2001 den Begriff des „klassischen“ Fabry-Patienten, der männlich sei und eine verringerte bis komplett erloschene Aktivität der α -Galactosidase A besäße [21].

Germain et al. führten als Subklassifikationen organspezifische Phänotypen ein und unterschieden bei Patientinnen und Patienten mit vorherrschender oder exklusiver Beeinträchtigung der Nieren- oder Herzfunktion zwischen einer „renalen“ und „kardialen“ Variante [1].

Arends et al. benannten Angiokeratome, „Cornea verticillata“ und neuropathische Schmerzen neben einer Restenzymaktivität $< 5\%$ als Kriterien der „klassischen“ Krankheitsausprägung und beschrieben alle anderen Formen als „nicht klassisch“ [115]. Dieses Klassifikationsschema diente als Vorbild für die Unterteilung des Patientenkollektivs in der vorgelegten Arbeit.

Die renalen Funktionseinschränkungen tragen entscheidend zur Letalität des Morbus Fabry bei. Daher sind Kenntnisse über den Verlauf der Nierenfunktion unabdingbar, um die Patientinnen und Patienten bestmöglich therapieren zu können.

Wanner et al. charakterisierten in einer prospektiven Kohortenstudie den natürlichen Verlauf der Nierenerkrankung bei ERT-naiven Männern und Frauen unter Berücksichtigung ihrer glomerulären Filtrationsleistung und dem Grad der Proteinurie zu Beginn des Beobachtungszeitraums [15].

1 Einleitung

In einer multizentrischen Studie untersuchten *Arends et al.* den Zustand der Patientinnen und Patienten hinsichtlich renaler, kardialer und neurologischer Einschränkungen ebenfalls vor Beginn der Enzyersatztherapie und differenzierten dabei zwischen „klassischer“ und „nicht klassischer“ Form wie oben erläutert [115].

Wanner et al. beschrieben den Verlauf der Nierenerkrankung in Abhängigkeit der renalen Funktionseinschränkung zu Beginn des Beobachtungszeitraums.

Arends et al. analysierten die renalen Einschränkungen der Männer und Frauen in einem bestimmten Stadium der Erkrankung, nämlich vor dem Einsatz einer Enzyersatztherapie.

Studien zur dynamischen Entwicklung der Fabry-Nephropathie unter Berücksichtigung des Klassifikationsstatus der Erkrankten fehlen bisher.

Daher soll in der vorgelegten Arbeit der Verlauf der Nierenfunktion im Patientenkollektiv des FAZiT Würzburg in Abhängigkeit des Geschlechts und der Klassifikation untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie (FAZiT) Würzburg

Das Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie (FAZiT) Würzburg wurde 2001 gegründet. Es ist das größte Fabry-Zentrum Deutschlands und vereint in einer Spezialambulanz Ärzt/innen und Wissenschaftler/innen aus vierzehn Fachabteilungen des Universitätsklinikums Würzburg sowie den Instituten für Humanmedizin und Pathologie der Universität Würzburg.

In Anbetracht der oft schwierigen Diagnose und Therapie des Morbus Fabry kann den betroffenen Patientinnen und Patienten dort durch die Vernetzung unterschiedlicher Expertisen eine vollumfassende und individuelle Betreuung geboten werden. Diese umfasst die klinische und laborchemische Basisdiagnostik insbesondere in den Fachbereichen der Nephrologie, Kardiologie und Neurologie sowie bei Bedarf weiterführende Diagnostik wie unter anderem die genetische Beratung, histologische Gewebeuntersuchungen, Lungenfunktionsuntersuchungen und Hals-Nasen-Ohren-Untersuchungen (siehe **Abbildung 2**) [25].

Seit Etablierung des Zentrums im Juni 2001 wurden bis zum August 2018 insgesamt 276 Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry dort diagnostiziert und therapiert. Der Erstvorstellung und Diagnosebestätigung schließen sich jährliche Verlaufskontrollen an, bei denen im Rahmen eines kurzen stationären Aufenthalts der Krankheitsstatus reevaluiert wird, um so gegebenenfalls notwendige Modifikationen im Therapieansatz vornehmen zu können.

Als größtes Schwerpunktzentrum für Morbus Fabry deutschlandweit wird im FAZiT Würzburg Medizin und Forschung auf dem Stand aktueller Entwicklungen und Erkenntnisse über diese seltene Stoffwechselerkrankung praktiziert. Dies geschieht durch den Austausch der Daten in internationalen Forschungsregistern wie dem weltweit anerkannten Fabry Registry, durch Grundlagenforschung in Kooperation mit verschiedensten Instituten der Universität Würzburg sowie durch Integration aktueller klinischer Studien in die alltägliche Arbeit mit den Patientinnen und Patienten.

Im jährlichen Abstand bietet das FAZiT Würzburg seinem Patientenkollektiv die Möglichkeit, sich während eines mehrtägigen Fabry-Treffens über neue Innovationen in der Therapie und aktuelle Forschungsentwicklungen zu informieren. Dadurch soll der Erfahrungsaustausch unter den Betroffenen ermöglicht und gleichzeitig ein informierter und selbstbestimmter Umgang mit der Krankheit gefördert werden.

2.2 Relevante Nierenwerte in der Diagnostik der Fabry-Nephropathie

Die Nierenfunktion der Männer und Frauen wurde anhand des Serumkreatinins zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (eGFR) sowie anhand der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) und der Urin-Protein-Kreatinin Ratio (UPCR) zur Quantifizierung der Albuminurie und Proteinurie beurteilt.

Für jede Patientin und jeden Patienten wurde das Stadium der Nierenerkrankung nach KDIGO 2012 bei Erstvorstellung ermittelt [116].

2.2.1 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) dient der standardisierten Beurteilung der chronischen Niereninsuffizienz und wird als Indikator für die Nierenfunktion und den Therapieerfolg beim Morbus Fabry verwendet [92, 111].

Für erwachsene Frauen gilt eine glomeruläre Filtrationsrate von 75 bis 125 ml/min/1.73m² Körperoberfläche als normwertig, für Männer eine GFR von 97 bis 140 ml/min/1.73m² [117]. Zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate wird im klinischen Alltag die Kreatinin-Clearance herangezogen, da Kreatinin im Vergleich zu anderen endogenen Abbauprodukten den Vorteil bietet, dass es glomerulär frei filtrierte und tubulär quasi nicht rückresorbiert wird. Auf die Gabe eines exogenen Markers wie Inulin, der dieselben Filtrationseigenschaften besitzt, kann dadurch verzichtet werden. Für die exakte Bestimmung der Kreatinin-Clearance wird eine Blutprobe zur Bestimmung des Serumkreatinins sowie ein 24-h-Sammelurin benötigt:

$$\text{GFR} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = U_K \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) \times U_{\text{Vol}}(\text{ml}) \times 1.73\text{m}^2 \div S_K \left(\frac{\text{g}}{\text{l}} \right) \times \text{Zeit} (\text{min}) \times \text{KO} (\text{m}^2)$$

U_K = Konzentration des filtrierte Kreatinins im Urin

U_{Vol} = Urinvolumen (24h-Sammelurin)

S_K = Konzentration des Kreatinins im Serum

KO = Körperoberfläche

Formel 1: Berechnung der glomerulären Filtrationsrate anhand der Kreatinin-Clearance, modifiziert nach [117]

In der Praxis gestaltet sich die Messung des 24h-Sammelurins aufwendig und ist fehlerbehaftet. Aus diesem Grund wurden verschiedene Formeln entwickelt, mit denen auch ohne Urinsammlung die glomeruläre Filtrationsrate abgeschätzt werden kann

(estimated GFR = eGFR). Am häufigsten finden die MDRD-Formel¹ und die CKD-EPI-Formel² Anwendung. In dieser Arbeit wurde die CKD-EPI-Formel verwendet:

$$eGFR \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = 141 \times \min \left(\text{Serumkreatinin} \frac{\text{mg}}{\text{dl}}, \kappa, 1 \right)^\alpha \times \max \left(\text{Serumkreatinin} \frac{\text{mg}}{\text{dl}}, \kappa, 1 \right)^{-1.209} \\ \times 0.993^{\text{Alter}} \times 1.018 \text{ (weiblich)} \times 1.159 \text{ (dunkelhäutig)}$$

$\kappa = 0.7$ (weiblich), $\kappa = 0.9$ (männlich)

$\alpha = 0.329$ (weiblich), $\alpha = 0.411$ (männlich)

min = Minimum von Serumkreatinin/ κ oder 1

max = Maximum von Serumkreatinin/ κ oder 1

Formel 2: Berechnung der eGFR anhand der CKD-EPI-Formel, modifiziert nach [117]

Anhand des Serumkreatinins, das bei allen Patientinnen und Patienten bei jeder Vorstellung bestimmt wurde, konnte mithilfe des CKD-EPI-Rechners des *MVZ-Labors Dr. Limbach Heidelberg* die eGFR zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate berechnet werden [118]. Es erfolgte eine Differenzierung zwischen einer eGFR ≥ 60 ml/min/1.73m² und einer eGFR < 60 ml/min/1.73m², wobei letzteres dem Stadium der chronische Niereninsuffizienz entspricht [119].

2.2.2 **Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) und Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR)**
Albuminurie und Proteinurie werden unabhängig voneinander als Diagnosekriterien der chronischen Niereninsuffizienz verwendet und stellen im Kontext des Morbus Fabry selbstständige Risikofaktoren für den Progress der Nierenerkrankung sowohl im weiblichen als auch im männlichen Patientenkollektiv dar [105, 106, 120].

Zur Bestimmung der Albuminurie und Proteinurie kann ebenfalls der 24h-Sammelurin herangezogen werden. Aus den gleichen Gründen wie oben beschreiben ist diese Methode in der Praxis weniger geeignet. Stattdessen ist es möglich, durch Berechnung des Quotienten aus Albumin zu Kreatinin (Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio, UACR) beziehungsweise des Quotienten aus Protein zu Kreatinin (Urin-Protein-Kreatinin-Ratio, UPCR) im Spontanurin die Albuminurie beziehungsweise Proteinurie pro Tag zu quantifizieren. Der Hintergrund der Berechnung dieser beiden Quotienten ist, dass der Mensch etwa 1g Kreatinin täglich über den Urin ausscheidet und daher die Albumin-beziehungsweise Proteinexkretion pro Tag auf diese Weise abgeschätzt werden kann [117].

¹ MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

² CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

$$\frac{\text{Albumin im Spontanurin } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}{\text{Kreatinin im Spontanurin } \left(\frac{\text{g}}{\text{dL}}\right)} = \text{UACR } \left(\frac{\text{mg}}{\text{g}}\right) \approx \text{Albuminurie/Tag}$$

Formel 3: Berechnung der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR), modifiziert nach [121]

$$\frac{\text{Protein im Spontanurin } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}}\right)}{\text{Kreatinin im Spontanurin } \left(\frac{\text{g}}{\text{dL}}\right)} = \text{UPCR } \left(\frac{\text{mg}}{\text{g}}\right) \approx \text{Proteinurie/Tag}$$

Formel 4: Berechnung der Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR), modifiziert nach [121]

Als Proteinurie wird eine Ausscheidung von > 300 mg Protein pro Tag (UPCR > 300 mg/g Kreatinin) definiert [122]. Bei der Albuminurie unterscheidet man eine Mikroalbuminurie mit einer Ausscheidung von 30 bis 300 mg Albumin pro Tag (UACR 30 – 300 mg/g Kreatinin) von einer Makroalbuminurie mit einer Ausscheidung von > 300 mg Albumin pro Tag (UACR > 300 mg/g Kreatinin) [123].

Aktuelle Leitlinien empfehlen die Verwendung der UACR als präferierte Methode, um die Proteinausscheidung im Urin zu quantifizieren, da Albumin das vorherrschende Protein im Urin bei der Mehrzahl der Nierenerkrankungen darstellt [116, 124]. Im Vergleich zur UPCR können mit der UACR insbesondere niedrige Spiegel im Urin genauer bestimmt werden [116, 124]. Ebenfalls sind Messungen in der Größenordnung der physiologischen Albuminmengen im Urin durch Anwendung der UACR möglich [125].

Trotz der Vorteile der UACR gegenüber der UPCR werden häufig noch beide Methoden in der Urindiagnostik angewandt. Auch im Patientenkollektiv des FAZit Würzburg wurde nicht bei allen Patientinnen und Patienten die UACR erhoben, sodass auch in dieser Arbeit beide Messmethoden berücksichtigt wurden.

2.3 Chronische Niereninsuffizienz und die Guidelines nach KDIGO 2012

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) beschreibt irreversible Funktionseinschränkungen oder strukturelle Schäden beider Nieren, die mindestens über einen Zeitraum von drei Monaten bestehen und Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Patientin beziehungsweise des Patienten besitzen. Sie wird entsprechend der Ursache, der glomerulären Filtrationsrate sowie dem Grad der Albuminurie klassifiziert [116].

Zeichen der Nierenschädigung ≥ 1 für > 3 Monate	Albuminurie (≥ 30 mg/24h) UACR ≥ 30 mg/g Kreatinin Auffälligkeiten im Urinsediment Elektrolytverschiebungen und weitere laborchemische Abweichungen aufgrund von tubulären Schäden Veränderungen in der Histologie strukturelle Veränderungen in der Bildgebung NTX in der Vergangenheit
reduzierte GFR > 3 Monate	GFR < 60 ml/min/1.73 m ²

Tabelle 2: Kriterien der chronischen Niereninsuffizienz, modifiziert nach [116]

In den aktuellen KDIGO-Leitlinien³ aus dem Jahr 2012 wurde die Einteilung der Niereninsuffizienz im Vergleich zu den früher gültigen K/DOQI-Kriterien, die nur auf der glomerulären Filtrationsrate basierten, um die Dimension der Albuminurie erweitert. Bei der glomerulären Filtrationsrate werden auf Grundlage der eGFR fünf Stadien G1 bis G5 voneinander unterschieden, wobei das Stadium G3 in G3a und G3b aufgeteilt wird. Bei der Albuminurie wird zwischen drei Stadien A1 bis A3 differenziert.

GFR-Stadium	GFR (ml/min/1.73 m²)	Beschreibung
G1	≥ 90	normal bis hoch
G2	60-89	leicht erniedrigt
G3a	45-59	leicht bis moderat erniedrigt
G3b	30-44	moderat bis stark erniedrigt
G4	15-29	stark erniedrigt
G5	< 15	Nierenversagen

Tabelle 3: GFR-Stadien der CKD nach KDIGO 2012, modifiziert nach [116]

³ KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcome

Albuminurie-Stadium	Albuminexkretion/Tag (mg/d)	UACR (mg/g Kreatinin)	Beschreibung
A1	< 30	< 30	normal bis leicht erhöht
A2	30 - 300	30 - 300	moderat erhöht
A3	> 300	> 300	stark erhöht

Tabelle 4: Albuminurie-Stadien der CKD nach KDIGO 2012, modifiziert nach [116]

Durch die integrative Zusammenschau von eGFR und UACR ergeben sich auf diese Weise achtzehn unterschiedliche Stadien, aus denen sich Gruppen mit unterschiedlichem Risiko für den Progress der Erkrankung zusammenfassen lassen. Insgesamt werden vier Risikogruppen (niedriges Risiko, moderat erhöhtes Risiko, erhöhtes Risiko, stark erhöhtes Risiko) voneinander unterschieden, an die jeweils entsprechenden Konsequenzen in der Betreuung und Therapie der Patientinnen und Patienten geknüpft sind (siehe **Abbildung 4**).

Durch diese stadienhafte Auffächerung der chronischen Niereninsuffizienz in der Leitlinie von 2012 soll der Erkenntnis Rechnung getragen werden, dass sowohl der Abfall der glomerulären Filtrationsrate als auch die Zunahme der Albuminurie unabhängige Prognosefaktoren der chronischen Niereninsuffizienz darstellen [126-129]. Durch ihre Verknüpfung ist eine bessere Einschätzung des Verlaufs der CKD möglich, als es durch die GFR oder die Albuminurie alleine möglich wäre [116].

2 Material und Methoden

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)		
				A1	A2	A3
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>
				< 30	30-300	> 300
GFR-Stadium (ml/min/1.73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90			
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89			
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59			
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44			
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29			
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15			

niedriges Risiko	moderat erhöhtes Risiko	erhöhtes Risiko	stark erhöhtes Risiko
------------------	-------------------------	-----------------	-----------------------

Abbildung 4: Prognose der CKD gemäß GFR und Albuminurie nach KDIGO 2012,
modifiziert nach [130]

2.4 Ethikvotum und Studiendesign

Seit Gründung des FAZiT im Jahr 2001 werden die Patientendaten in einer zentrumseigenen Datenbank gespeichert. Voraussetzung für die Verwendung der Erhebungen zu wissenschaftlichen Zwecken war das schriftliche Einverständnis der Patientinnen und Patienten, das von allen in dieser Arbeit berücksichtigten Fälle vorlag.

Die wissenschaftliche Arbeit im FAZiT Würzburg wurde durch das klinische Ethikkomitee des Universitätsklinikums Würzburg genehmigt (#25/02, #57/17).

Das Studiendesign entsprach einer prospektiven Kohortenstudie. Der Verlauf der Nierenfunktion der Männer und Frauen wurde ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung im Zentrum bis zum letzten Follow Up vor Schluss des Datensatzes im August 2018 beobachtet.

2.5 Datensammlung und klinische Phänotypisierung

Alle Patientinnen und Patienten durchliefen sowohl bei der Erstvorstellung als auch bei den wiederkehrenden Kontrolluntersuchungen die nephrologische, kardiologische und neurologische Basisdiagnostik des FAZiT Würzburg (siehe **Abbildung 2**).

In Anlehnung an die Klassifikation des Morbus Fabry nach *Arends et al.* wurden in den einzelnen Subgruppen die Männer und Frauen mit diagnostizierten Angiokeratomen und/oder „Cornea verticillata“ als „klassisch“ eingestuft, während jene ohne diese phänotypischen Merkmale als „nicht klassisch“ kategorisiert wurden [115].

2.6 Patientenkollektiv im FAZiT

Im Zeitraum zwischen Juni 2001 und August 2018 wurden im FAZiT Würzburg 276 Patientinnen und Patienten diagnostiziert und therapiert (159 Frauen und 117 Männer, siehe **Abbildung 5**).

Jene Männer und Frauen, die sich bei der Erstvorstellung bereits im Endstadium der Nierenerkrankung (ESRD) befanden, wurden nicht in die Analysen dieser Arbeit einbezogen. Darunter fielen eine eGFR < 15 ml/min/1.73 m² (1 Frau, 2 Männer), bereits etablierte Nierenersatzverfahren in Form einer Hämo- oder Peritonealdialyse (1 Frau, 17 Männer) ebenso wie der Zustand nach Nierentransplantation (2 Männer).

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die sich in der Gendiagnostik als Polymorphismen präsentierten (14 Frauen, 4 Männer).

Die Kohorte, die dieser Arbeit zugrunde lag, umfasste somit insgesamt 235 Patientinnen und Patienten (143 Frauen, 92 Männer). Die berücksichtigten Männer und Frauen waren unterschiedlich häufig zur Diagnostik und Therapie im FAZiT Würzburg:

79 Patientinnen und 41 Patienten waren ein einziges Mal im FAZiT Würzburg vorstellig. Gründe für die nur einmalige Vorstellung waren entweder eine ausstehende zweite Kontrolluntersuchung zum Zeitpunkt des Schließens des Datensatzes (14 Männer, davon 5 „klassisch“ und 9 „nicht klassisch“; 39 Frauen, davon 7 „klassisch“ und 32 „nicht klassisch“), das Versterben nach Erstvorstellung und noch vor der Kontrolluntersuchung (8 Männer, davon 6 „klassisch“ und 2 „nicht klassisch“; 8 Frauen, davon 4 „klassisch“ und 4 „nicht klassisch“), ein Wechsel in ein heimatnäheres Schwerpunktzentrum nach Erstvorstellung im FAZiT Würzburg (6 Männer, davon 3 „klassisch“ und 3 „nicht klassisch“; 14 Frauen, davon 7 „klassisch“ und 7 „nicht klassisch“) oder eine nur einmalige Vorstellung aus Gründen, die dem FAZiT Würzburg nicht bekannt waren

(13 Männer, davon 7 „klassisch“ und 6 „nicht klassisch“; 18 Frauen, davon 7 „klassisch“ und 11 „nicht klassisch“).

Bei 51 Männern (30 „klassisch“ und 21 „nicht klassisch“) und 64 Frauen (26 „klassisch“ und 38 „nicht klassisch“) hat nach der Erstvorstellung mindestens eine Kontrolluntersuchung im FAZiT Würzburg stattgefunden.

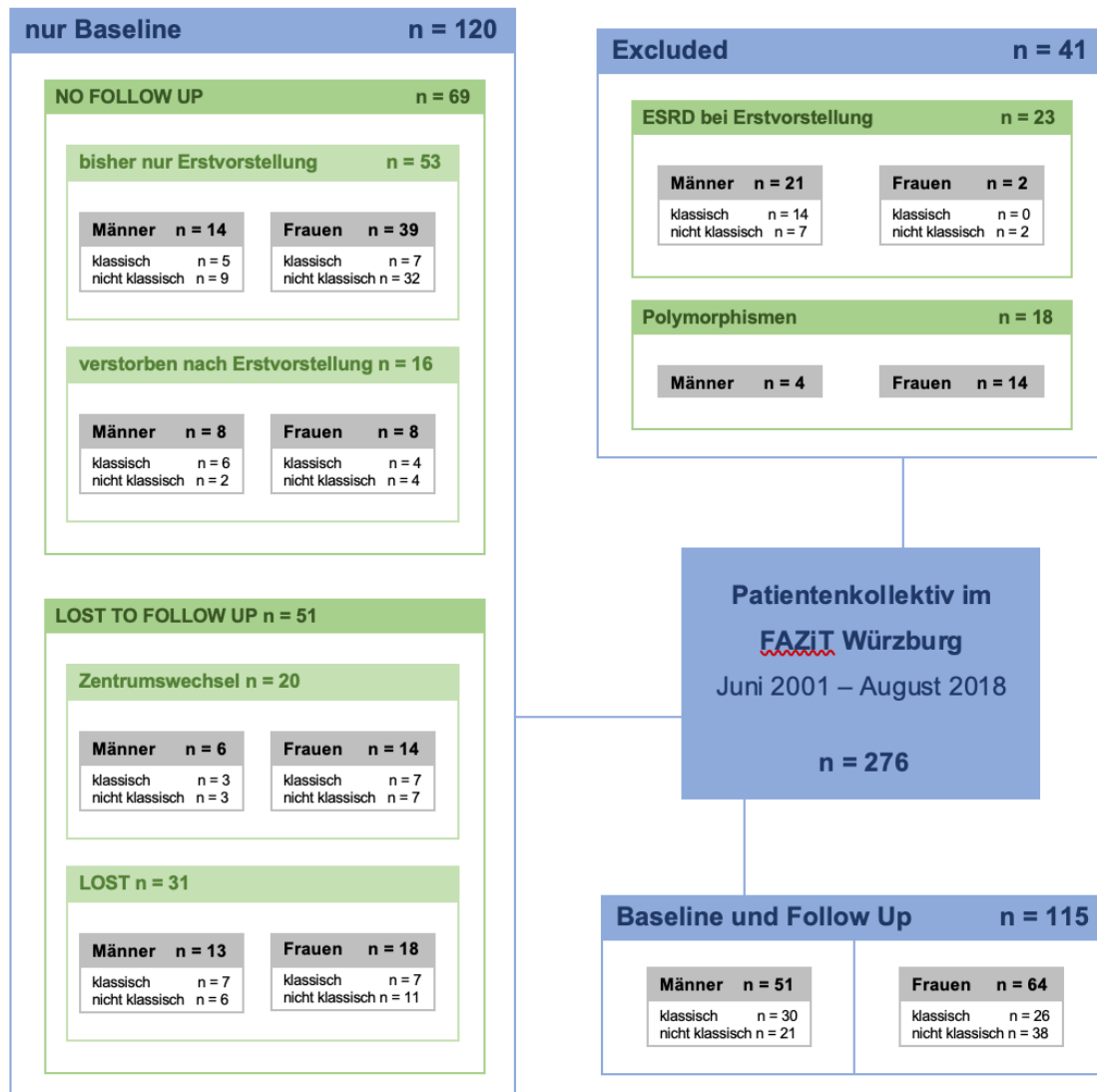


Abbildung 5: Gliederung des Patientenkollektivs im FAZiT Würzburg

Für die Analysen wurde das Register in zwei Gruppen unterteilt:

In der Gruppe „Baseline“, die alle Männer und Frauen umfasste, die mindestens einmal zu diagnostischen Erhebungen im Zentrum vorstellig waren, wurden die Patientencharakteristika bei Erstvorstellung untersucht.

Die Nierenfunktion im Verlauf wurde als Veränderung der eGFR in ml/min/1.73m²/Jahr beschrieben. Hierfür waren mindestens zwei zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessene Serum-Kreatinin-Werte notwendig. Daher erfolgte diese Untersuchung getrennt in der Gruppe „Baseline und Follow Up“, in der alle Patientinnen und Patienten zusammengefasst wurden, die nach der Erstvorstellung das FAZiT für mindestens eine weitere Kontrolluntersuchung aufsuchten. Fanden bei einer Patientin/einem Patienten mehrere Kontrolluntersuchungen im Verlauf statt, so flossen die Erhebungen der letzten Vorstellung vor Schluss des Datensatzes im August 2018 als Follow Up in die Analysen ein. Ergänzend erfolgte eine gesonderte Beschreibung der Patientencharakteristika der Mitglieder dieser Gruppe.

In Anlehnung an die Klassifikation des Morbus Fabry nach *Arends et al.* wurden in dieser Gruppe die Patientinnen und Patienten mit diagnostizierten Angiokeratomen und/oder „Cornea verticillata“ als „klassisch“ eingestuft, während jene ohne diese phänotypischen Merkmale als „nicht klassisch“ kategorisiert wurden [115].

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics 26 für Mac OS.

Bei allen durchgeführten Testverfahren wurden Ergebnisse mit $p < 0.05$ als statistisch signifikant gewertet.

Aufgrund des nicht normalverteilten Datensatzes wurden zur Analyse der kontinuierlichen Variablen nichtparametrische Rangtests verwendet:

Für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney-U-Test⁴ gewählt. Mehr als zwei unabhängige Stichproben wurden einander im Kruskal-Wallis-Test⁵ gegenübergestellt. Zur Überprüfung, ob der Median einer Variablen ungleich einem Vergleichswert ist, wurde der Einstichproben-Wilcoxon-Test eingesetzt.

Der Chi²-Test nach Pearson fand Anwendung, um Häufigkeiten bei kategorialen Variablen auf statistische Signifikanz zu überprüfen. Alternativ wurde bei Häufigkeiten kleiner fünf in mindestens einer Ausprägung der Variablen der Fisher-Exact-Test durchgeführt.

⁴ nichtparametrisches Äquivalent des t-Tests für unabhängige Stichproben

⁵ nichtparametrisches Äquivalent der einfaktoriellem Varianzanalyse

2 Material und Methoden

Eine multiple Regressionsanalyse diente der Überprüfung der Abhängigkeit der Veränderung der eGFR im Patientenkollektiv von ausgewählten Einflussgrößen. Die Testverfahren werden im Folgenden im Kontext der spezifischen Analysen dargestellt.

2.7.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs in den Gruppen „Baseline“ und „Baseline und Follow Up“

Das Patientenkollektiv wurde jeweils in beiden Gruppen durch kontinuierliche Variablen beschrieben:

Diese umfassten in der Gruppe „Baseline“ das *Alter bei Baseline* (in Jahren), die *eGFR bei Baseline* (in ml/min/1.73m²), die *UPCR bei Baseline* (in mg/g Kreatinin) und die *UACR bei Baseline* (in mg/g Kreatinin).

In der Gruppe „Baseline und Follow Up“ wurden entsprechend zusätzlich die Variablen *eGFR bei Follow Up* (in ml/min/1.73m²), *UACR bei Follow Up* (in mg/g Kreatinin), *UPCR bei Follow Up* (in mg/g Kreatinin) sowie die Länge des *Beobachtungszeitraums* (in Jahren) berücksichtigt.

Alle Angaben erfolgten differenziert nach Geschlecht und jeweiliger Klassifikation als „klassisch“ oder „nicht klassisch“.

Zur Charakterisierung der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Subgruppen erfolgte für jede Variable die Berechnung des Mittelwerts mit Standardabweichung sowie des Medians mit 25. und 75. Perzentile.

Außerdem wurde in beiden Gruppen die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer *UACR > 300mg/g Kreatinin (A3 nach KDIGO 2012)* sowie einer *eGFR < 60 ml/min/1.73 m² (G3a oder G3b oder G4 oder G5 nach KDIGO 2012)* bei Erstvorstellung ermittelt. In der Kohorte „Baseline und Follow Up“ wurde zusätzlich bestimmt, wie viele Patientinnen und Patienten im Verlauf eine Enzymersatztherapie erhalten hatten.

Die Patientencharakteristika der Männer wurden im Mann-Whitney-U-Test denen der Frauen gegenübergestellt und bei statistisch signifikantem Ergebnis die Effektstärke nach Cohen (1992) ermittelt [131].

Anhand des Kruskal-Wallis-Test wurde der Effekt des Geschlechts in Verbindung mit der Klassifikation (Männer „klassisch“, Männer „nicht klassisch“, Frauen „klassisch“, Frauen „nicht klassisch“) auf die unterschiedlichen kontinuierlichen Variablen getestet. Die Identifikation der Gruppen, welche sich signifikant voneinander unterschieden,

erfolgte in anschließenden Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests). Bei statistisch signifikantem Ergebnis wurde die Effektstärke nach Cohen (1992) des Dunn-Bonferroni-Tests berechnet [131].

Ob in der gesamten Kohorte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer chronischen Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1.73m²; G3a, G3b, G4, G5 nach KDIGO) beziehungsweise einer Makroalbuminurie (UACR > 300 mg/g Kreatinin, A3 nach KDIGO) bei Erstvorstellung vorlag, wurde mithilfe des Chi²-Tests und Fisher-Exact-Tests überprüft.

Dieselben Tests wurden daneben im männlichen und weiblichen Kollektiv durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Klassifikation der Erkrankten statistisch signifikante Auswirkungen auf die Patientencharakteristika bei Erstvorstellung besaß.

In der Gruppe „Baseline und Follow Up“ wurde auf diese Weise zusätzlich der Einfluss des Geschlechts (im gesamten Kollektiv) beziehungsweise der Klassifikation (im männlichen und weiblichen Kollektiv) auf den Einsatz einer Enzymsubstitution im Therapieverlauf untersucht.

In beiden Gruppen erfolgte eine Kategorisierung der Patientinnen und Patienten bei Erstvorstellung entsprechend der Stadien nach KDIGO 2012 [116]. Dies geschah abgestuft für das gesamte Patientenkollektiv, anschließend getrennt für beide Geschlechter und schließlich differenziert entsprechend der Klassifikation für „klassische“ und „nicht klassische“ Männer sowie „klassische“ und „nicht klassische“ Frauen. Ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht beziehungsweise der Klassifikation und dem CKD-Stadium nach KDIGO 2012 bei Erstvorstellung bestand, wurde wieder mit dem Chi²-Test oder dem Fisher-Exact-Test berechnet.

2.7.2 Gruppe „Baseline und Follow Up“: Veränderung der Nierenfunktion im Zeitverlauf

Die *durchschnittliche Veränderung der Nierenfunktion* wurde für jede Patientin und jeden Patienten in ml/min/1.73 m²/Jahr angegeben und entsprach dem Quotienten aus der Differenz zwischen der eGFR bei der Erstvorstellung und dem letzten Follow Up und der dazwischen liegenden Zeit in Jahren.

Für Patientinnen und Patienten, bei denen während des Beobachtungszeitraums ein Nierenersatzverfahren begonnen oder eine Nierentransplantation durchgeführt worden

ist, wurde die glomeruläre Filtrationsrate beim Follow Up auf 10 ml/min/1.73m² festgelegt, was der Schwelle für die Indikation eines Nierenersatzverfahrens gleichkommt [132].

Die durchschnittlichen Veränderungen der Nierenfunktionen der Männer und Frauen wurde als Steigung einer patientenspezifischen Geraden in Zeitdiagrammen für die einzelnen Subgruppen (gesamtes Kollektiv, Männer, Frauen, „klassische“ Männer, „nicht klassische“ Männer, „klassische“ Frauen, „nicht klassische“ Frauen) visualisiert. Die Länge der einzelnen Geraden entsprach dem individuellen Beobachtungszeitraum der Erkrankten.

$$y = eGFR_b + \frac{(eGFR_b - eGFR_f)}{t} \times x$$

eGFR_b = eGFR bei Baseline (in ml/min/1.73m²)

eGFR_f = eGFR bei Follow Up (in ml/min/1.73m²)

t = Beobachtungszeitraum (in Jahren)

y = Veränderung der eGFR (in ml/min/1.73m²/Jahr)

x = Zeit (in Jahren)

Formel 5: Geradengleichung zur Beschreibung der Veränderung der eGFR im Patientenkollektiv

Mithilfe des Wilcoxon-Tests in einer Stichprobe wurde zunächst überprüft, ob sich die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate sowohl in beiden Geschlechtern als auch den Subgruppen der „klassischen“ Männer, „nicht klassischen“ Männer, „klassischen“ Frauen und „nicht klassischen“ Frauen statistisch signifikant von der in der gesunden Normalbevölkerung zu erwartenden konstanten glomerulären Filtrationsrate (Veränderung der eGFR von 0 ml/min/1.73m²/Jahr) unterschied. Bei statistisch signifikantem Ergebnis wurde die Effektstärke nach Cohen (1992) berechnet [131].

Der Mann-Whitney-U-Test fand Verwendung, um die Veränderung der eGFR in den unterschiedlichen Gruppen des Patientenkollektivs einander gegenüberzustellen. Dabei waren Vergleiche unter Berücksichtigung des Geschlechts, der Klassifikation und des Status der Enzyersatztherapie möglich.

Zur besseren Übersicht wurden die möglichen Vergleiche (neben dem reinen Vergleich von Männern und Frauen) im Folgenden tabellarisch im Sinne einer immer spezifischeren Differenzierung des Patientenkollektivs skizziert.

Tabelle 5 stellt die Vergleiche zwischen Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation dar. Die grau hinterlegten Felder markieren die unterschiedlichen Vergleichskonstellationen, die sich durch die Berücksichtigung des Geschlechts und der

2 Material und Methoden

Klassifikation ergeben. Miteinander verglichen wurden „klassische“ Frauen und „nicht klassische Frauen“, „klassische“ Männer und „nicht klassische“ Männer, „klassische“ Frauen und „klassische“ Männer, „klassische“ Frauen und „nicht klassische“ Männer, „nicht klassische“ Frauen und „klassische“ Männer sowie „nicht klassische“ Frauen und „nicht klassische“ Männer.

		Frauen „klassisch“ vs. Frauen „nicht klassisch“	
		Frauen „klassisch“	Frauen „nicht klassisch“
Männer „klassisch“ vs. Männer „nicht klassisch“	Männer „klassisch“	Frauen „klassisch“ vs. Männer „klassisch“	Frauen „nicht klassisch“ vs. Männer „klassisch“
	Männer „nicht klassisch“	Frauen „klassisch“ vs. Männer „nicht klassisch“	Frauen „nicht klassisch“ vs. Männer „nicht klassisch“

Tabelle 5: Mann-Whitney-U-Test: Vergleiche der Veränderung der eGFR pro Jahr zwischen Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation

In **Tabelle 6** sind die möglichen Vergleichsgruppen innerhalb des weiblichen Patientenkollektivs unter Berücksichtigung Klassifikation und der Anwendung einer Enzymersatztherapie dargestellt. Diejenigen Konstellationen, die im medizinischen Kontext sinnvoll erschienen, wurden in dieser Arbeit berücksichtigt und sind wieder grau hinterlegt (*Frauen „klassisch“ mit ERT versus Frauen „klassisch“ ohne ERT, Frauen „nicht klassisch“ mit ERT versus Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT, Frauen „klassisch“ mit ERT versus Frauen „nicht klassisch“ mit ERT, Frauen „klassisch“ ohne ERT versus Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT*).

2 Material und Methoden

		Frauen „klassisch“ mit ERT vs. Frauen „klassisch“ ohne ERT	
		Frauen „klassisch“ mit ERT	Frauen „klassisch“ ohne ERT
Frauen „nicht klassisch“ mit ERT vs. Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT	Frauen „nicht klassisch“ mit ERT	Frauen „klassisch“ mit ERT vs. Frauen „nicht klassisch“ mit ERT	Frauen „klassisch“ ohne ERT vs. Frauen „nicht klassisch“ mit ERT
	Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT	Frauen „klassisch“ mit ERT vs. Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT	Frauen „klassisch“ ohne ERT vs. Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT

Tabelle 6: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR pro Jahr zwischen Frauen mit ERT und Frauen ohne ERT unter Berücksichtigung der Klassifikation

Tabelle 7 visualisiert die möglichen Vergleiche im männlichen Kollektiv unter Berücksichtigung der Klassifikation und dem Status der Enzymersatztherapie. Hier wurden „klassische“ Männer mit ERT „klassischen“ Männern ohne ERT, „nicht klassische“ Männer mit ERT „nicht klassischen“ Männern ohne ERT, „klassische“ Männer mit ERT „nicht klassischen“ Männern mit ERT und „klassische“ Männer ohne ERT „nicht klassischen“ Männern ohne ERT gegenübergestellt.

2 Material und Methoden

		Männer „klassisch“ mit ERT vs. Männer „klassisch“ ohne ERT	
		Männer „klassisch“ mit ERT	Männer „klassisch“ ohne ERT
Männer „nicht klassisch“ mit ERT vs. Männer „nicht klassisch“ ohne ERT	Männer „nicht klassisch“ mit ERT	Männer „klassisch“ mit ERT vs. Männer „nicht klassisch“ mit ERT	Männer „klassisch“ ohne ERT vs. Männer „nicht klassisch“ mit ERT
	Männer „nicht klassisch“ ohne ERT	Männer „klassisch“ mit ERT vs. Männer „nicht klassisch“ ohne ERT	Männer „klassisch“ ohne ERT vs. Männer „nicht klassisch“ ohne ERT

Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR zwischen Männern mit ERT und Männern ohne ERT unter Berücksichtigung der Klassifikation

Mögliche Kombinationen für den Vergleich zwischen beiden Geschlechtern sowohl unter Berücksichtigung der Klassifikation als auch des Status der Enzyersatztherapie sind in **Tabelle 8** abgebildet. Vier der der sechzehn möglichen Konstellationen wurden in die Analyse eingeschlossen (*Frauen „klassisch“ mit ERT* versus *Männer „klassisch“ mit ERT*, *Frauen „klassisch“ ohne ERT* versus *Männer „klassisch“ ohne ERT*, *Frauen „nicht klassisch“ mit ERT* versus *Männer „nicht klassisch“ mit ERT*, *Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT* versus *Männer „nicht klassisch“ ohne ERT*).

2 Material und Methoden

	Frauen „klassisch“ mit ERT	Frauen „klassisch“ ohne ERT	Frauen „nicht klassisch“ mit ERT	Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT
Männer „klassisch“ mit ERT	Frauen „klassisch“ mit ERT vs. Männer „klassisch“ mit ERT	Frauen „klassisch“ ohne ERT vs. Männer „klassisch“ mit ERT	Frauen „nicht klassisch“ mit ERT vs. Männer „klassisch“ mit ERT	Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT vs. Männer „klassisch“ mit ERT
Männer „klassisch“ ohne ERT	Frauen „klassisch“ mit ERT vs. Männer „klassisch“ ohne ERT	Frauen „klassisch“ ohne ERT vs. Männer „klassisch“ ohne ERT	Frauen „nicht klassisch“ mit ERT vs. Männer „klassisch“ ohne ERT	Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT vs. Männer „klassisch“ ohne ERT
Männer „nicht klassisch“ mit ERT	Frauen „klassisch“ mit ERT vs. Männer „nicht klassisch“ mit ERT	Frauen „klassisch“ ohne ERT vs. Männer „nicht klassisch“ mit ERT	Frauen „nicht klassisch“ mit ERT vs. Männer „nicht klassisch“ mit ERT	Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT vs. Männer „nicht klassisch“ mit ERT
Männer „nicht klassisch“ ohne ERT	Frauen „klassisch“ mit ERT vs. Männer „nicht klassisch“ ohne ERT	Frauen „klassisch“ ohne ERT vs. Männer „nicht klassisch“ ohne ERT	Frauen „nicht klassisch“ mit ERT vs. Männer „nicht klassisch“ ohne ERT	Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT vs. Männer „nicht klassisch“ ohne ERT

Tabelle 8: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR zwischen Männern und Frauen unter Berücksichtigung der ERT und der Klassifikation

Um die Verlaufsformen der Nierenerkrankung in den einzelnen Subgruppen noch besser zu charakterisieren, erfolgte zusätzlich ein differenzierter Vergleich von Patientinnen und Patienten mit „schnellerem Progress“ der Nierenerkrankung (Veränderung der eGFR ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) mit Erkrankten mit „langsamerem“ Progress definiert als Veränderung der eGFR > -1 ml/min/1.73m²/Jahr. Diese Verlustrate entspricht dem physiologischen Abfall der glomerulären Filtrationsrate, der in der gesunden Bevölkerung ab der 6. Lebensdekade auftreten kann [119, 133, 134]. Da die Mehrzahl der Männer und Frauen sowohl bei Erstvorstellung als auch bei der letzten Kontrolluntersuchung jedoch jünger als 60 Jahre war, wurde diese Rate herangezogen, um die Geschwindigkeit des Abfalls der Nierenfunktion zu untergliedern.

Ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeit in der Progression der Nierenerkrankung (Veränderung der eGFR ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr oder Veränderung der eGFR > -1 ml/min/1.73m²/Jahr) und dem Geschlecht in der gesamten Kohorte, der Klassifikation im männlichen und weiblichen Patientenkollektiv sowie dem Status der Enzymsubstitution in den Subgruppen der „klassischen“ und „nicht klassischen“ Männer und Frauen bestand, wurde jeweils anhand des Chi²-Tests oder Fisher-Exact-Tests überprüft.

Ein deskriptiver Vergleich der Patientencharakteristika bei Baseline (Alter, eGFR, UPCR, UACR) unter Berücksichtigung der Progressionsform findet sich für die einzelnen Subgruppen im Anhang dieser Arbeit.

2.7.2.1 Multiple Regressionsanalyse: Veränderung der eGFR im Gesamtkollektiv

Im gesamten Patientenkollektiv wurde mit einer multiplen Regressionsanalyse der Einfluss unterschiedlicher unabhängigen Variablen (Prädiktorvariablen) auf die Veränderung der eGFR im Zeitverlauf als abhängige Variable (Kriteriumsvariable) untersucht. Auf diese Weise sollte dem Umstand Rechnung getragen werden, dass die Veränderung der eGFR im Zeitverlauf durch mehrere unabhängigen Variablen beeinflusst wird.

Die Voraussetzungen für eine multiple Regressionsanalyse wurden erfüllt [135]. In den Modellen wurden als *qualitative* Einflussvariablen das *Geschlecht* („männlich“ oder „weiblich“), die *Klassifikation* („klassisch“ oder „nicht klassisch“) sowie der Status einer mögliche Enzymersatztherapie („ja“ oder „nein“) berücksichtigt.

Das *Alter bei Baseline*, die *eGFR bei Baseline* und die *UPCR bei Baseline* flossen als *quantitative* unabhängige Variablen ein. Diese wurden am Mittelwert zentriert, indem von jedem Messwert der Mittelwert der jeweiligen Variablen subtrahiert wurde. Die Mittelwertzentrierung diente zum einen der Reduktion der Multikollinearität. Zum anderen wurden dadurch die Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen *Alter bei Baseline*, *eGFR bei Baseline* und *UPCR bei Baseline*, die keinen natürlichen Nullpunkt besitzen, beziehungsweise dieser sich nicht sinnvoll interpretieren lässt, aussagekräftiger. Ein Wert von 0 nach durchgeführter Zentrierung am Mittelwert bedeutete daher, dass die Variable eine durchschnittliche Ausprägung besaß.

Die Modelle wurden im Sinne einer hierarchischen Regressionsanalyse gebildet (siehe **Tabelle 9**). Der erste Block bildete Modell 1, das nur die Dummy-Variablen *Geschlecht* und *Klassifikation* beinhaltete. Im zweiten Modell wurden ergänzend die quantitativen und zentrierten Variablen *Alter bei Baseline*, *eGFR bei Baseline* sowie *UPCR bei Baseline* eingeführt. Im Modell 3 wurde zusätzlich die *Interaktion aus Geschlecht und Klassifikation* und im Modell 4 schließlich noch die *Enzymersatztherapie* berücksichtigt. Auf diese Weise konnte die Veränderung der Regressionskoeffizienten durch Aufnahme einer oder mehrerer neuer Variablen beobachtet und anhand des korrigierten Bestimmtheitsmaßes („korrigiertes R^2 “) überprüft werden, inwieweit das gesamte Modell sich durch das Hinzufügen des neuen Blocks verschlechterte beziehungsweise

2 Material und Methoden

verbesserte. Um die Bedeutsamkeit eines Ergebnisses zu beurteilen, wurde bei statistisch signifikantem Ergebnis anschließend die Effektstärke f^2 nach Cohen berechnet.

	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4
Konstante	Veränderung der eGFR*			
Variablen	Geschlecht	Geschlecht	Geschlecht	Geschlecht
	Klassifikation	Klassifikation	Klassifikation	Klassifikation
		Alter _b ** (zentriert)	Alter _b ** (zentriert)	Alter _b ** (zentriert)
		eGFR _b *** (zentriert)	eGFR _b *** (zentriert)	eGFR _b *** (zentriert)
		UPCR _b **** (zentriert)	UPCR _b **** (zentriert)	UPCR _b **** (zentriert)
			Geschlecht x Klassifikation	Geschlecht x Klassifikation
				ERT

* Veränderung der eGFR in ml/min/1.73m²/Jahr

** Alter_b (zentriert): Alter bei Baseline (zentriert, in Jahren)

*** eGFR_b (zentriert): eGFR bei Baseline (zentriert, in ml/min/1.73m²)

**** UPCR_b (zentriert): UPCR bei Baseline (zentriert, in mg/g Kreatinin)

Tabelle 9: Modelle der multiplen Regressionsanalyse zur Veränderung der eGFR im Patientenkollektiv

3 Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

3.1.1 Gruppe „Baseline“

In der Gruppe „Baseline“ wurden die laborchemischen und patientenbezogenen Daten aller im FAZiT durchgeführten Erstvorstellungen zusammengefasst (siehe **Tabelle 10**). Somit waren in dieser Gruppe sowohl die Datenerhebungen der Patientinnen und Patienten vertreten, bei denen nur einmalig Diagnostik im Zentrum erfolgte, als auch derer, bei denen im Anschluss Kontrolluntersuchungen stattgefunden haben.

Die im Folgenden beschriebenen Laborwerte wurden teilweise nicht bei allen Erkrankten gleichermaßen erhoben. **Tabelle 10** gibt für jeden Wert an, wie häufig er in den einzelnen Subgruppen bestimmt wurde.

Insgesamt waren 235 Patientinnen und Patienten mindestens einmal im FAZiT vorstellig. Dabei handelte es sich um 92 Männer (51 „klassisch“, 41 „nicht klassisch“) und 143 Frauen (51 „klassisch“, 92 „nicht klassisch“).

55.5% aller Männer (51 von 92) entsprachen aufgrund ihres Phänotyps der „klassischen“ Ausprägung des Morbus Fabry, bei 44.5 % der Männer (41 von 92) konnten dagegen keine Angiokeratome und/oder „Cornea verticillata“ nachgewiesen werden, sodass sie als „nicht klassisch“ einzustufen waren.

Bei den Frauen erfüllte ein geringerer Anteil im Vergleich zu den Männern die Kriterien der „klassischen“ Ausprägung, nämlich 35.7% (51 von 143). 64.3% der Frauen (92 von 143) waren „nicht klassisch“.

Zum deskriptiven Vergleich werden im Folgenden die Mittelwerte der einzelnen Patientencharakteristika angeführt. Da der Datensatz nicht normalverteilt war, beruhen die statistischen Berechnungen auf nicht parametrischen Testverfahren, denen die Mediane zugrunde liegen. Diese sind an entsprechender Stelle als Fußnoten aufgeführt. Die Teststatistiken der signifikanten Ergebnisse werden direkt im Fließtext integriert. Die Teststatistiken der nicht signifikanten Ergebnisse sind entweder im Fließtext oder in den Fußnoten vermerkt.

3.1.1.1 Alter bei Baseline

Das mittlere Alter der Männer bei Erstvorstellung betrug 40.7 ± 15.2 (SD) Jahre. „Klassische“ Männer waren durchschnittlich jünger (36.6 ± 12.7 (SD) Jahre) als „nicht klassische“ Männer (45.7 ± 16.5 (SD) Jahre).

3 Ergebnisse

Frauen stellten sich zur Erstdiagnostik im Mittel im Alter von 43.9 ± 15.6 (SD) Jahren vor. Die „klassischen“ Patientinnen waren durchschnittlich ebenfalls jünger (40.6 ± 14.5 (SD) Jahre) als die „nicht klassischen“ (45.7 ± 16.0 (SD) Jahre).

Innerhalb der Klassifikationsgruppen wurden die „klassischen“ Männer (36.6 ± 12.7 (SD) Jahre) im Vergleich zu den „klassischen“ Frauen (40.6 ± 14.5 (SD) Jahre) in jüngeren Jahren erstmals zur Diagnostik im FAZiT vorstellig, während unter den „nicht klassisch“ Erkrankten Männer (45.7 ± 16.5 (SD) Jahre) und Frauen (45.7 ± 16.0 (SD) Jahre) zu diesem Zeitpunkt etwa gleich alt waren.

Die Geschlechter unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihres Alters bei Erstvorstellung ($U = 5796.00$, $z = -1.54$, $p = 0.124$)⁶.

Dagegen zeigte der Kruskal-Wallis-Test, dass die Integration von Geschlecht und Klassifikation (Männer „klassisch“ versus Männer „nicht klassisch“ versus „Frauen klassisch“ versus „Frauen nicht klassisch“) das Alter der Patientinnen und Patienten bei Erstvorstellung beeinflusst ($H(3) = 13.852$, $p = 0.003$)⁷. In den Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) konnten signifikante Unterschiede im Alter bei Erstvorstellung nur zwischen den „klassischen“ Männern und den „nicht klassischen Frauen ($z = -3.357$, $p = 0.005$)⁸ sowie den „klassischen“ Männern und „nicht klassischen“ Männern ($z = -2.833$, $p = 0.028$)⁹ festgestellt werden.

3.1.1.2 Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei Baseline

Beide Geschlechter besaßen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Mittel eine ähnliche Nierenfunktion, die nach KDIGO 2012 als normwertig einzustufen war (Männer: 94 ± 30 (SD) ml/min/1.73m², Frauen: 94 ± 25 (SD) ml/min/1.73m²) [116].

Sowohl zwischen beiden Geschlechtern ($U = 6459.00$, $z = -2.34$, $p = 0.815$) als auch zwischen den Subgruppen der „klassischen“ Männer (96 ± 32 (SD) ml/min/1.73m²), „nicht klassischen“ Männer (92 ± 26 (SD) ml/min/1.73m²) sowie „klassischen“ Frauen (98 ± 26 (SD) ml/min/1.73m²) und „nicht klassischen“ Frauen (92 ± 24 (SD) ml/min/1.73m²) waren keine statistisch signifikanten Unterschiede in der eGFR bei Baseline zu verzeichnen ($H(3) = 7.21$, $p = 0.066$) und die mittlere glomeruläre Filtrationsrate entsprach in allen Gruppen dem GFR-Stadium G1 nach KDIGO [116].

⁶ Mdn (Männer) = 38.4 Jahre, Mdn (Frauen) = 44.8 Jahre

⁷ Mdn (Männer „klassisch“) = 33.8 Jahre, Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 50.9 Jahre, Mdn (Frauen „klassisch“) = 40.6 Jahre, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 47.6 Jahre

⁸ Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.22 (schwacher Effekt)

⁹ Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.18 (schwacher Effekt)

3 Ergebnisse

Insgesamt waren bei Erstvorstellung 14.1% (13 von 92) der Männer chronisch niereninsuffizient mit einer eGFR < 60 ml/min/1.73m². Dabei handelte es sich um acht „klassisch“ sowie fünf „nicht klassisch“ Erkrankte.

Bei den Frauen befanden sich dagegen nur 5.6% (8 von 143) bereits im Stadium der chronischen Niereninsuffizienz. Unter ihnen war eine Patientin „klassisch“, die übrigen sieben Erkrankten „nicht klassisch“.

Zwischen dem Geschlecht der Patientinnen und Patienten und einer bereits vorhandenen Niereninsuffizienz bei Baseline gab es einen statistisch signifikanten Zusammenhang ($\chi^2(1) = 5.01, p = 0.025$). Für Männer war die Chance etwa dreifach größer als bei Frauen, dass sie sich bei Erstvorstellung bereits im Stadium der chronischen Niereninsuffizienz befanden (OR = 2.78; 95%-CI, 1.10 bis 6.99).

3.1.1.3 Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) und Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) bei Baseline

Die Protein- beziehungsweise Albuminausscheidung im Patientenkollektiv bei Erstvorstellung war beim männlichen Geschlecht stärker ausgeprägt als beim weiblichen Geschlecht^{10 11}. Dies spiegelte sich in der Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) und der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) wider: Die Männer schieden im Mittel 430 ± 702 (SD) mg Protein pro Gramm Kreatinin und 342 ± 664 (SD) mg Albumin pro Gramm Kreatinin aus. Im weiblichen Kollektiv überschritt die Protein- und Albuminausscheidung nicht die per definitionem festgelegten Grenzen für eine Proteinurie von 300 mg Protein pro Gramm Kreatinin (UPCR: 203 ± 404 (SD) mg/g Kreatinin). Die durchschnittlich ausgeschiedene Menge an Albumin entsprach im weiblichen Kollektiv einer Mikroalbuminurie (129 ± 302 (SD) mg/g Kreatinin) und stand der Makroalbuminurie der Männer gegenüber.

Während die UPCR bei den „klassischen“ Männern mit 440 ± 640 (SD) mg/g Kreatinin im Mittel etwas höher lag als bei den „nicht klassischen“ Männern mit 419 ± 775 (SD) mg/g Kreatinin, war die Proteinausscheidung bei den „klassischen“ (201 ± 529 (SD) mg/g Kreatinin) und „nicht klassischen“ Frauen (205 ± 310 (SD) mg/g Kreatinin) im Mittel vergleichbar.

Gemessen an der UACR fielen die „nicht klassische“ Männer (372 ± 751 (SD) mg/g Kreatinin) hingegen mit einer stärkeren Albuminurie auf als die „klassischen“ Männer (309 ± 564 (SD) mg/g Kreatinin). Bei den Frauen schieden die „klassischen“ Patientinnen (167 ± 388 (SD) mg/g Kreatinin) im Vergleich zu den „nicht klassischen“ Patientinnen (109 ± 247 (SD) mg/g Kreatinin) mehr Albumin aus.

¹⁰ UPCR: U = 5068.00, z = -1.37, p = 0.170; Mdn (Männer) = 86 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen) = 78 mg/g Kreatinin

¹¹ UACR: U = 3794.00, z = -1.12, p = 0.263; Mdn (Männer) = 32 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen) = 23 mg/g Kreatinin

3 Ergebnisse

Dementsprechend war im Vergleich der Geschlechter entsprechend ihrer Klassifikation sowohl im „klassischen“ als auch im „nicht klassischen“ Patientenkollektiv die Proteinbeziehungswise Albuminexkretion bei den Männern stärker ausgeprägt als bei den Frauen (UPCR: 440 ± 640 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Männern versus 201 ± 529 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Frauen, 419 ± 775 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Männern versus 205 ± 310 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Frauen, UACR: 309 ± 564 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Männern versus 167 ± 388 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Frauen, 372 ± 751 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Männern versus 109 ± 247 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Frauen).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen („klassische“ Männer versus „nicht klassische“ Männer versus „klassische“ Frauen versus „nicht klassische“ Frauen) waren jedoch weder für die UPCR ($H(3) = 3.94, p = 0.268$)¹² noch für die UACR ($H(3) = 1.85, p = 0.604$)¹³ gegeben.

Die Tatsache, dass mehr Männer (20 von 92, 21.7%) als Frauen (13 von 143, 9.1%) gemäß ihrer Albuminexkretion dem Stadium A3 (UACR > 300 mg/g Kreatinin) nach KDIGO 2012 zuzuordnen waren [116], fügt sich in die vorangegangenen Beobachtungen. Bei beiden Geschlechtern waren zu etwa gleichem Anteil jeweils Patientinnen und Patienten der „klassischen“ und „nicht klassischen“ Ausprägung betroffen (10 „klassische“ Männer, 10 „nicht klassische“ Männer; 6 „klassische“ Frauen, 7 „nicht klassische“ Frauen).

Zwischen dem Geschlecht der Patientinnen und Patienten und der Stärke der Albuminurie bei Erstvorstellung bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2(1) = 7.42, p = 0.006$). Bei den Männern lag im Vergleich zu den Frauen mit etwa dreifach höherer Wahrscheinlichkeit bei Erstvorstellung eine Albuminurie gemäß Stadium A3 nach KDIGO vor ($OR = 2.78; 95\%-CI, 1.31 \text{ bis } 5.91$).

Alle personenbezogenen und laborchemischen Erhebungen sind in **Tabelle 10** komprimiert zusammengefasst.

¹² Mdn (Männer „klassisch“) = 86 mg/g Kreatinin, Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 82 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen „klassisch“) = 74 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 83 mg/g Kreatinin

¹³ Mdn (Männer „klassisch“) = 31 mg/g Kreatinin, Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 32 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen „klassisch“) = 29 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 20 mg/g Kreatinin

3 Ergebnisse

Merkmal	Männer			Frauen			gesamt	p
	klassisch	nicht klassisch	gesamt	klassisch	nicht klassisch	gesamt		
Anzahl N	51	41	92	51	92	143	235	
Alter bei Baseline (Jahre)								
Mittelwert (SD)	36.6 (12.7)	45.7 (16.5)	40.7 (15.2)	40.6 (14.5)	45.7 (16.0)	43.9 (15.6)	42.6 (15.5)	0.124 ^a
Median (25 th , 75 th)	33.8 (26.5, 46.7)	50.9 (32.9, 62.0)	38.4 (28.6, 54.0)	40.6 (33.3, 47.9)	47.6 (31.6, 57.5)	44.8 (32.4, 56.5)	42.6 (30.5, 55.4)	0.003 ^b
eGFR bei Baseline (ml/min/1.73m²), n (%)								
Mittelwert (SD)	51 (100%)	41 (100%)	92 (100%)	51 (100%)	92 (100%)	143 (100%)	235 (100%)	0.815 ^a
Median (25 th , 75 th)	96 (32)	92 (26)	94 (30)	98 (26)	92 (24)	94 (25)	94 (27)	0.176 ^b
	105 (81, 120)	94 (69, 113)	96 (72, 118)	106 (88, 115)	96 (73, 110)	97 (78, 122)	97 (77, 115)	
eGFR bei Baseline < 60 ml/min/1.73m², n (%)								
	8 (15.7%)	5 (12.2%)	13 (14.1%)	1 (2%)	7 (7.6%)	8 (5.6%)	21 (8.9%)	0.025 ^c
								0.633 ^d
								0.259 ^e
UPCR bei Baseline (mg/g Kreatinin), n (%)								
Mittelwert (SD)	45 (88.2%)	40 (97.6%)	85 (92.4%)	50 (98%)	84 (91.3%)	134 (93.7%)	219 (93.2%)	0.170 ^a
Median (25 th , 75 th)	440 (640)	419 (775)	430 (702)	201 (529)	205 (310)	203 (404)	291 (549)	0.268 ^b
	86 (57, 452)	82 (57, 358)	86 (57, 426)	74 (46, 160)	83 (60, 193)	78 (55, 174)	81 (56, 219)	
UACR bei Baseline (mg/g Kreatinin), n (%)								
Mittelwert (SD)	36 (70.6%)	39 (95.1%)	75 (81.5%)	38 (74.5%)	74 (80.4%)	112 (78.3%)	187 (79.6%)	0.263 ^a
Median (25 th , 75 th)	309 (564)	372 (751)	342 (664)	167 (388)	109 (247)	129 (302)	214 (491)	0.604 ^b
	31 (11, 343)	32 (12, 318)	32 (11, 318)	29 (11, 138)	20 (12, 62)	23 (12, 74)	25 (12, 122)	
CKD A3 bei Baseline, n (%)								
	10 (19.6%)	10 (24.4%)	20 (21.7%)	6 (11.8%)	7 (7.6%)	13 (9.1%)	33 (14%)	0.006 ^c
								0.580 ^d
								0.408 ^e

^a Vergleich Männer vs. Frauen anhand des Mann-Whitney-U-Tests, ^b Vergleich „klassische“ Männer vs. „nicht klassische“ Männer vs. „klassische“ Frauen vs. „nicht klassische“ Frauen anhand des Kruskal-Wallis-Tests.
^c Vergleich Männer vs. Frauen anhand des Chi²-Tests, ^d Vergleich „klassische“ Männer vs. „nicht klassische“ Männer anhand des Chi²-Tests, ^e Vergleich „klassische“ Frauen vs. „nicht klassische“ Frauen anhand des Chi²-Tests oder Fisher-Exact-Tests

Tabelle 10: Charakterisierung des Patientenkollektivs in der Gruppe „Baseline“

3 Ergebnisse

3.1.1.4 CKD-Stadien bei Erstvorstellung nach KDIGO 2012

Anhand der eGFR und UACR bei Baseline wurde für die Patientinnen und Patienten das Stadium der CKD nach KDIGO 2012 ermittelt [116].

Die genauen Prävalenzen der einzelnen Stadien in der gesamten Kohorte, im weiblichen und männlichen Patientenkollektiv sowie in den vier Subgruppen der „klassischen“ Männer, „nicht klassischen“ Männer, „klassischen“ Frauen sowie „nicht klassischen“ Frauen sind in den **Abbildungen 6, 8, 9, 11, 12, 13 und 14** dargestellt.

Nicht bei allen Patientinnen und Patienten wurde die UACR konsequent laborchemisch bei Erstvorstellung bestimmt. Eine Zuordnung zu den einzelnen CKD-Stadien war somit nur bei jenen 75 Männern und 112 Frauen möglich, bei denen sowohl die eGFR als auch die UACR bestimmt wurde. Dabei handelte es sich um 36 „klassische“ Männer, 39 „nicht klassische“ Männer, 38 „klassische“ Frauen sowie 74 „nicht klassische“ Frauen.

3.1.1.4.1 Gesamtes Patientenkollektiv

50.8% der Patientinnen und Patienten (95 von 187) besaßen zu Beginn des Beobachtungszeitraums ein niedriges Risiko für das Voranschreiten der CKD. Bei 28.3% (53 von 187) war das Risiko für den Progress der Nierenerkrankung moderat erhöht. 16.0 % (30 von 187) der berücksichtigten Männer und Frauen wiesen ein erhöhtes Risiko, 4.8% (9 von 187) ein stark erhöhtes Risiko für einen zunehmenden Funktionsverlust der Niere im Rahmen der CKD auf.

3 Ergebnisse

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 65 (34.8%)	n = 35 (18.7%)	n = 17 (9.1%)	n = 117 (62.6%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 30 (16.0%)	n = 14 (7.5%)	n = 9 (4.8%)	n = 53 (28.3%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 4 (2.1%)	n = 4 (2.1%)	n = 3 (1.6%)	n = 11 (6.9%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44			n = 4 (2.1%)	n = 4 (2.1%)
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29	n = 1 (0.5%)	n = 1 (0.5%)		n = 2 (1.1%)
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 100 (53.5%)	n = 54 (28.9%)	n = 33 (17.6%)	n = 187 (100.0%)

Darstellung von 187 der 235 Männer und Frauen bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 6: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im gesamten Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

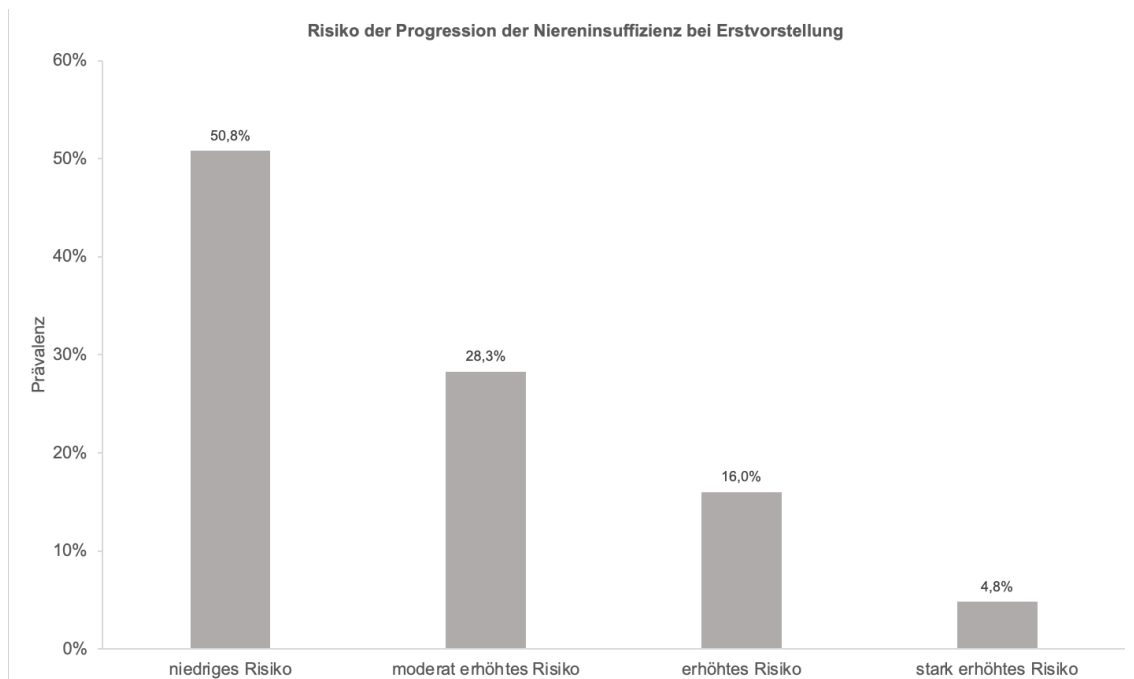


Abbildung 7: Gruppe „Baseline“: Risiko für den Progress der CKD im gesamten Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

3.1.1.4.2 Männer und Frauen

46.7% der Männer (35 von 75) besaßen bei der Erstvorstellung ein niedriges Risiko für das Voranschreiten der CKD. Bei 24.0 % (18 von 75) war das Risiko moderat erhöht, bei genauso vielen Patientinnen und Patienten (24.0%, 18 von 75) erhöht. Vier Männer (5.3%) besaßen gemäß ihrer eGFR und UACR bei Erstvorstellung ein stark erhöhtes Risiko für weitere renale Funktionseinschränkungen im Rahmen der CKD.

Im Vergleich zu den Männern stellten sich mehr Frauen bei Baseline, nämlich 53.6% (60 von 112), mit niedrigem Risiko für den Progress der CKD vor. Mit einem Anteil von 31.3% (35 von 112) lag im weiblichen Kollektiv häufiger als im männlichen Kollektiv ein moderat erhöhtes Risiko vor. 10.7% der Frauen (12 von 122) besaßen ein erhöhtes, 4.5% (5 von 112) ein stark erhöhtes Risiko für den Progress der Nierenerkrankung. Die beiden letzteren Risikostufen kamen bei den Männern häufiger vor.

Zwischen dem Geschlecht und den einzelnen Risikostufen für den Progress der CKD bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0.102$ im Fisher-Exact-Test).

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 26 (34.7%)	n = 13 (17.3%)	n = 11 (14.7%)	n = 50 (66.7%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 9 (12.0%)	n = 3 (4.0%)	n = 5 (6.7%)	n = 17 (22.7%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 2 (2.7%)	n = 2 (2.7%)	n = 2 (2.7%)	n = 6 (8.0%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44			n = 2 (2.7%)	n = 2 (2.7%)
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29				
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 37 (49.3%)	n = 18 (24.0%)	n = 20 (26.7%)	n = 75 (100.0%)

Darstellung von 75 der 92 Männer bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 8: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen Kollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 39 (34.8%)	n = 22 (19.6%)	n = 6 (5.4%)	n = 67 (59.8%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 21 (18.8%)	n = 11 (9.8%)	n = 4 (3.6%)	n = 36 (32.1%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 2 (1.8%)	n = 2 (1.8%)	n = 1 (0.9%)	n = 5 (4.5%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44			n = 2 (1.8%)	n = 2 (1.8%)
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29	n = 1 (0.9%)	n = 1 (0.9%)		n = 2 (1.8%)
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 63 (56.3%)	n = 36 (32.1%)	n = 13 (11.6%)	n = 112 (100.0%)

Darstellung von 112 der 143 Frauen bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 9: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen Kollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

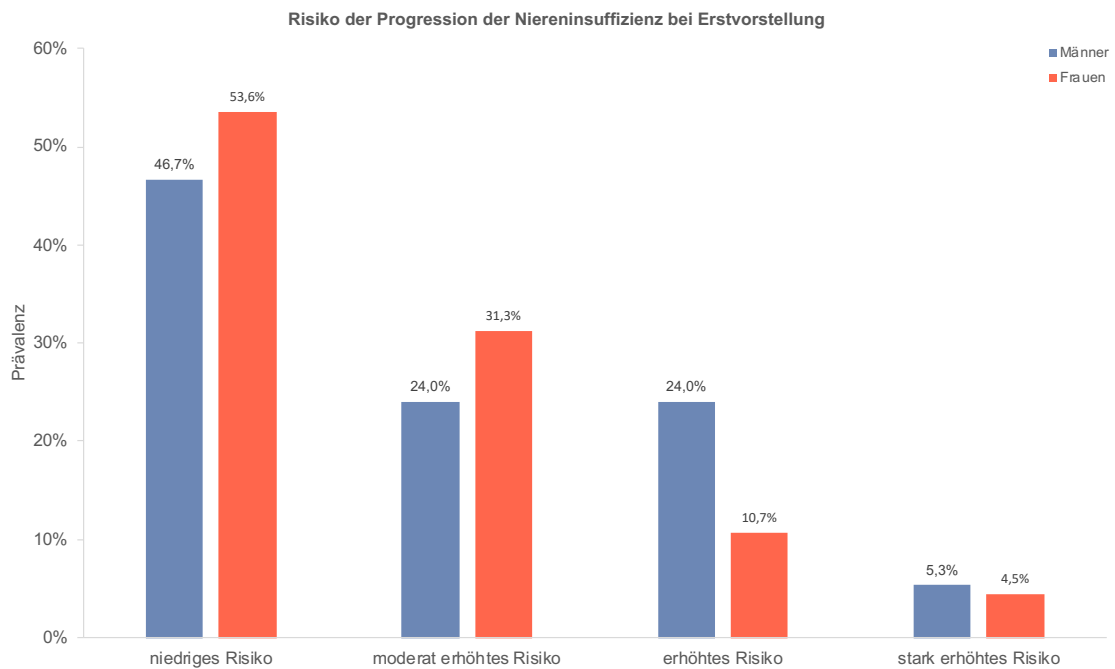


Abbildung 10: Gruppe „Baseline“: Risiko für den Progress der CKD im männlichen und weiblichen Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

3.1.1.4.3 Männer und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation

„Klassische“ und „nicht klassische“ Männer waren etwa zu gleichen Anteilen in den vier verschiedenen Risikogruppen vertreten (niedriges Risiko: 47.2% (17 von 36) der „klassischen“ Männer, 46.2% (18 von 39) der „nicht klassischen“ Männer; moderat erhöhtes Risiko: 22.2% (8 von 36) der „klassischen“ Männer, 25.6% (10 von 39) der „nicht klassischen“ Männer; erhöhtes Risiko: 25.0% (9 von 36) der „klassischen“ Männer, 23.1% (9 von 39) der „nicht klassischen“ Männer; stark erhöhtes Risiko: 5.6% (2 von 36) der „klassischen“ Männer, 5.1% (2 von 39) der „nicht klassischen“ Männer).

Im männlichen Kollektiv bestand zwischen der Klassifikation der Patienten und ihrem Risiko für den Progress der Nierenerkrankung kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 1.000$ im Fisher-Exact-Test).

Im weiblichen Kollektiv besaßen „nicht klassische“ Frauen etwas häufiger ein niedriges oder moderat erhöhtes Risiko als „klassische“ Frauen (niedriges Risiko: 50.0% (19 von 38) der „klassischen“ Frauen, 55.4% (41 von 74) der „nicht klassischen“ Frauen; moderat erhöhtes Risiko: 26.3% (10 von 38) der „klassischen“ Frauen, 33.8% (25 von 74) der „nicht klassischen“ Frauen). Dagegen war bei „klassischen“ Patientinnen im Vergleich zu „nicht klassischen“ Patientinnen häufiger ein erhöhtes oder stark erhöhtes Risiko für den Progress der CKD festzustellen (erhöhtes Risiko: 15.8% (6 von 38) der „klassischen“ Frauen, 8.1% (6 von 74) der „nicht klassischen“ Frauen; stark erhöhtes Risiko: 7.9% (3 von 38) der „klassischen“ Frauen, 2.7% (2 von 74) der „nicht klassischen“ Frauen).

Zwischen der Klassifikation der Patientinnen und ihrem Risiko bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0.323$ im Fisher-Exact-Test).

3 Ergebnisse

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 15 (41.7%)	n = 5 (33.3%)	n = 7 (46.7%)	n = 27 (75.0%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 2 (5.5%)	n = 2 (5.5%)	n = 1 (2.8%)	n = 5 (13.9%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 1 (2.8%)	n = 1 (2.8%)	n = 1 (2.8%)	n = 3 (8.3%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44			n = 1 (2.8%)	n = 1 (2.8%)
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29				
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 18 (50.0%)	n = 8 (22.2%)	n = 10 (27.8%)	n = 36 (100.0%)

Darstellung von 36 der 51 „klassischen“ Männer bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 11: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen „klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 11 (28.2%)	n = 8 (20.5%)	n = 4 (10.3%)	n = 23 (59.0%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 7 (17.9%)	n = 1 (2.6%)	n = 4 (2.6%)	n = 12 (30.8%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 1 (2.6%)	n = 1 (2.6%)	n = 1 (2.6%)	n = 3 (7.7%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44			n = 1 (2.6%)	n = 1 (2.6%)
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29				
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 18 (46.2%)	n = 10 (25.6%)	n = 10 (25.6%)	n = 39 (100.0%)

Darstellung von 39 der 41 „nicht klassischen“ Männer bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 12: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen „nicht klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 14 (36.8%)	n = 7 (18.4%)	n = 4 (10.5%)	n = 25 (65.8%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 5 (13.2%)	n = 3 (7.9%)		n = 8 (21.1%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59		n = 2 (5.3%)		n = 2 (5.3%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44			n = 2 (5.3%)	n = 2 (5.3%)
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29	n = 1 (2.6%)			n = 1 (2.6%)
	G5	<i>Nierenversagen</i>	> 15				
gesamt				n = 20 (52.6%)	n = 12 (31.6%)	n = 6 (15.8%)	n = 38 (100.0%)

Darstellung von 38 der 51 „klassischen“ Frauen bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 13: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen „klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 25 (33.8%)	n = 15 (20.3%)	n = 2 (2.8%)	n = 42 (56.8%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 16 (21.7%)	n = 8 (10.9%)	n = 4 (5.4%)	n = 28 (37.9%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 2 (2.8%)		n = 1 (1.3%)	n = 3 (4.0%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44				
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29		n = 1 (1.3%)		n = 1 (1.3%)
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 43 (58.1%)	n = 24 (32.4%)	n = 7 (9.4%)	n = 74 (100.0%)

Darstellung von 74 der 91 „nicht klassischen“ Frauen bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 14: Gruppe "Baseline": Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen „nicht klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

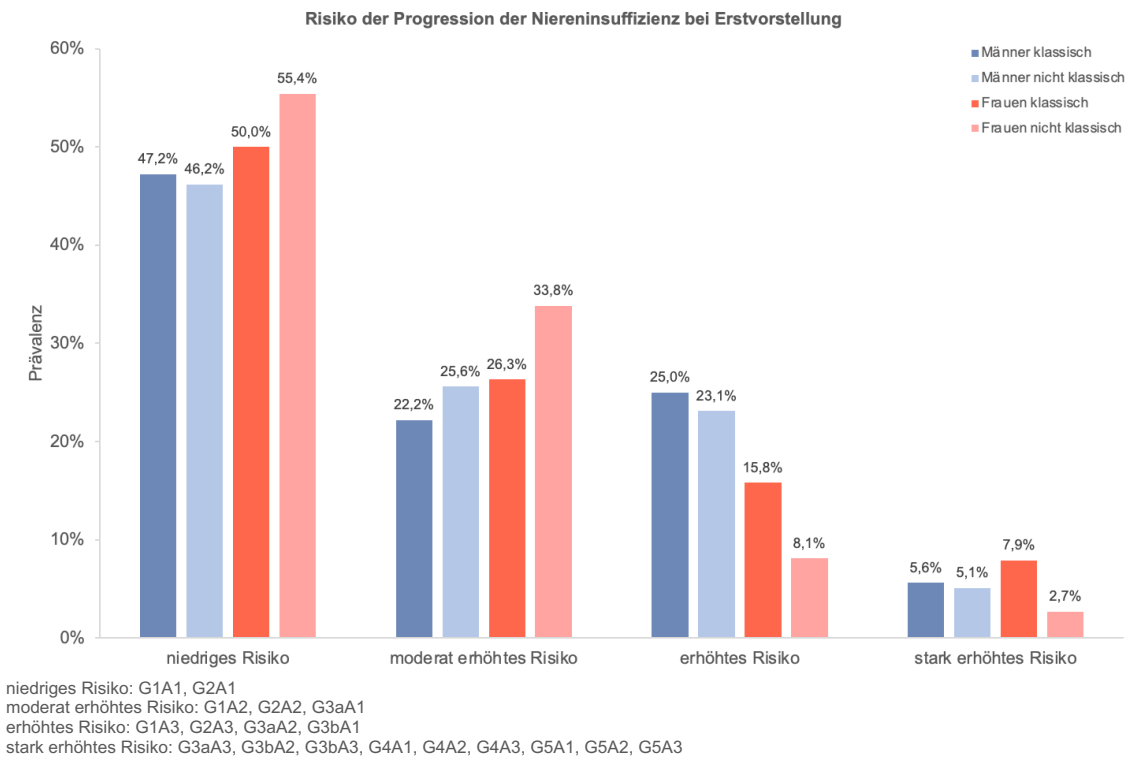


Abbildung 15: Gruppe „Baseline“: Risiko für den Progress der CKD bei „klassischen“ und „nicht klassischen“ Männern und Frauen bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3.1.2 Gruppe „Baseline und Follow Up“

In der Gruppe „Baseline und Follow Up“ wurden alle Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nach der Erstvorstellung das FAZiT Würzburg weiterhin zur Diagnostik und Therapie aufsuchten. Hierzu zählten 51 Männer (30 „klassisch“, 21 „nicht klassisch“) und 64 Frauen (26 „klassisch“, 38 „nicht klassisch“).

Erfolgten bei einer Patientin oder einem Patienten mehrerer Kontrolluntersuchungen im Verlauf, so flossen die Erhebungen der letzten Vorstellung vor Schluss des Datensatzes im August 2018 als Follow Up in die Analysen ein.

Nicht alle im folgenden beschriebenen laborchemischen Untersuchungen wurden zu jedem der beiden Zeitpunkte bei allen Patientinnen und Patienten der Gruppe erhoben. Die genauen Zahlen sind **Tabelle 11** zu entnehmen.

Zum deskriptiven Vergleich werden im Folgenden die Mittelwerte der einzelnen Patientencharakteristika angeführt. Da der Datensatz nicht normalverteilt war, beruhten die statistischen Berechnungen auf nicht parametrischen Testverfahren, denen die Mediane zugrunde liegen. Diese sind an entsprechender Stelle als Fußnoten aufgeführt. Die Teststatistiken der signifikanten Ergebnisse werden direkt im Fließtext integriert. Die

3 Ergebnisse

Teststatistiken der nicht signifikanten Ergebnisse sind entweder im Fließtext oder in den Fußnoten vermerkt.

3.1.2.1 Alter bei Baseline und Follow Up

Die Männer waren sowohl bei der Erstvorstellung als auch beim letzten Follow Up älter als die Frauen. Betrug das Alter der männlichen Patienten bei Baseline im Mittel 40.8 ± 15.1 (SD) Jahre, waren die Frauen durchschnittlich 45.0 ± 13.9 (SD) Jahre alt. Beim letzten Follow Up waren die Männer im Durchschnitt 46.9 ± 13.9 (SD) Jahre, die Frauen 51.5 ± 13.5 (SD) Jahre alt. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern waren zu beiden Zeitpunkten nicht gegeben^{14 15}.

„Klassische“ Männer (36.9 ± 13.2 (SD) Jahre bei Baseline, 43.7 ± 13.3 (SD) Jahre bei Follow Up) zählten zu beiden Zeitpunkten weniger Lebensjahre als „nicht klassische“ Männer (46.4 ± 16.2 (SD) Jahre bei Baseline, 51.4 ± 13.7 (SD) Jahre bei Follow Up). Gleiches traf für das weibliche Kollektiv zu (Baseline: 40.9 ± 12.8 (SD) Jahre bei „klassischen“ Frauen, 47.8 ± 14.1 (SD) Jahre bei „nicht klassischen“ Frauen / Follow Up: 48.4 ± 12.4 (SD) Jahre bei „klassischen“ Frauen, 53.7 ± 14.0 (SD) Jahre bei „nicht klassischen“ Frauen). Vergleich man beide Geschlechter entsprechend der Klassifikation, lag das Alter der Männer zu beiden Zeitpunkten unter dem Alter der Frauen (Baseline: 36.9 ± 13.2 (SD) Jahre bei „klassischen“ Männern, 40.9 ± 12.8 (SD) Jahre bei „klassischen“ Frauen; 46.4 ± 16.2 (SD) Jahre bei „nicht klassischen“ Männern, 47.8 ± 14.1 (SD) Jahre bei „nicht klassischen“ Frauen / Follow Up: 43.7 ± 13.3 (SD) Jahre bei „klassischen“ Männern, 48.4 ± 12.4 (SD) Jahre bei „klassischen“ Frauen; 51.4 ± 13.7 (SD) Jahre bei „nicht klassischen“ Männern, 53.7 ± 14.0 (SD) Jahre bei „nicht klassischen“ Frauen).

Anhand des Kruskal-Wallis-Tests konnte gezeigt werden, dass das Geschlecht in Verbindung mit der Klassifikation auch in dieser Gruppe das Alter bei Erstvorstellung ($H(3) = 12.116$, $p = 0.007$)¹⁶ und Follow Up ($H(3) = 9.730$, $p = 0.021$)¹⁷ beeinflusste. Im Anschluss durchgeführte Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) ergaben, dass sich zum Zeitpunkt der Erstvorstellung das Alter der „klassischen“ Männer (36.9 ± 13.2 (SD) Jahre) und „nicht klassischen“ Frauen (47.8 ± 14.1 (SD) Jahre) statistisch signifikant voneinander unterschieden ($z = -3.147$, $p = 0.01$)¹⁸. Beim letzten Follow Up waren statistisch signifikante Unterschiede im Alter der „klassischen“ Männer (43.7 ± 13.1 (SD) Jahre) und „nicht klassischen“ Männer (51.4 ± 13.7 (SD) Jahre) zu messen ($z = -3.001$, $p = 0.016$)¹⁹.

¹⁴ Alter bei Baseline: $U = 1370.00$, $z = -1.47$, $p = 0.141$; Mdn (Männer) = 38.8 Jahre, Mdn (Frauen) = 45.0 Jahre

¹⁵ Alter bei Follow Up: $U = 1313.50$, $z = -1.79$, $p = 0.073$; Mdn (Männer): 47.1 Jahre, Mdn (Frauen) = 54.3 Jahre

¹⁶ Mdn (Männer „klassisch“) = 33.9 Jahre, Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 50.9 Jahre,

Mdn (Frauen „klassisch“) = 42.2 Jahre, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 48.3 Jahre

¹⁷ Mdn (Männer „klassisch“) = 43.6 Jahre, Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 54.3 Jahre,

Mdn (Frauen „klassisch“) = 51.0 Jahre, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 55.4 Jahre

¹⁸ Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.29 (schwacher Effekt)

¹⁹ Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.28 (schwacher Effekt)

3 Ergebnisse

3.1.2.2 Beobachtungszeitraum

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum der Frauen und Männer erstreckte sich bei beiden Geschlechtern über eine vergleichbare Zeitspanne. Zwischen Erstvorstellung und letztem Follow Up lagen bei den Männern 6.0 ± 4.9 (SD) Jahre, bei den Frauen 6.5 ± 4.3 (SD) Jahre²⁰.

Auffällig war, dass geschlechtsunabhängig die Patientinnen und Patienten mit der „klassischen“ Ausprägung im Vergleich zu den „nicht klassischen“ Erkrankten im Mittel bereits über einen längeren Zeitraum im Zentrum in Betreuung waren: „klassische“ Männer durchschnittlich 6.8 ± 4.6 (SD) Jahre, „nicht klassische“ Männer hingegen 4.9 ± 5.1 (SD) Jahre; „klassische“ Frauen 7.5 ± 4.3 (SD) Jahre, „nicht klassische“ Frauen im Gegensatz dazu 5.9 ± 4.3 (SD) Jahre.

Zudem waren Frauen länger in Behandlung als Männer, die derselben Klassifikationsgruppe angehörten (7.5 ± 4.3 (SD) Jahre bei „klassischen“ Frauen, 6.8 ± 4.6 (SD) Jahre bei „klassischen“ Männern; 5.9 ± 4.3 (SD) Jahre bei „nicht klassischen“ Frauen, 4.9 ± 5.1 (SD) Jahre bei „nicht klassischen“ Männern).

Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen in Bezug auf den Beobachtungszeitraum waren nicht zu verzeichnen ($H(3) = 5.93$, $p = 0.112$)²¹.

3.1.2.3 Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) bei Baseline und Follow Up

Beide Geschlechter präsentierten sich am Tag der Erstuntersuchung mit einer normwertigen Nierenfunktion. Die durchschnittliche geschätzte glomeruläre im männlichen und weiblichen Kollektiv waren nicht signifikant verschieden ($U = 1435.00$, $z = -1.11$, $p = 0.269$)²²: Die eGFR der Männer entsprach 98 ± 25 (SD) ml/min/1.73m², die der Frauen 93 ± 22 (SD) ml/min/1.73m².

Die Patientinnen und Patienten in den einzelnen Klassifikationssubgruppen unterschieden sich derart, dass in beiden Geschlechtern die mittlere eGFR bei den „klassisch“ Erkrankten (101 ± 26 (SD) ml/min/1.73m² bei „klassischen“ Männern, 99 ± 18 (SD) ml/min/1.73m² bei „klassischen“ Frauen) höher lag als bei den „nicht klassisch“ Erkrankten (93 ± 24 (SD) ml/min/1.73m² bei „nicht klassischen“ Männern, 88 ± 23 (SD) ml/min/1.73m² bei „nicht klassischen“ Frauen). Bis auf das Kollektiv der „nicht klassischen“ Männer (G2) entsprach die mittlere eGFR dabei immer dem GFR-Stadium G1 nach KDIGO [116].

²⁰ $U = 1481.50$, $z = -0.85$, $p = 0.397$; Mdn (Männer) = 5.0 Jahre, Mdn (Frauen) = 6.3 Jahre

²¹ Mdn (Männer „klassisch“) = 5.7 Jahre, Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 2.2 Jahre, Mdn (Frauen „klassisch“) = 8.6 Jahre, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 5.7 Jahre

²² Mdn (Männer) = 99 ml/min/1.73m², Mdn (Frauen) = 93 ml/min/1.73m²

3 Ergebnisse

Im Vergleich der Geschlechter entsprechend der Klassifikation, war die Nierenfunktion der „klassischen“ Männern und Frauen bei Erstvorstellung vergleichbar (101 ± 26 (SD) ml/min/1.73m² bei „klassischen“ Männern, 99 ± 18 (SD) ml/min/1.73m² bei „klassischen“ Frauen). Gleiches galt für „nicht klassisch“ Erkrankte (93 ± 24 (SD) ml/min/1.73m² bei „nicht klassischen“ Männern, 88 ± 23 (SD) ml/min/1.73m² bei „nicht klassischen“ Frauen).

Die Unterschiede in der eGFR in den einzelnen Subgruppen waren statistisch nicht signifikant ($H(3) = 7.21, p = 0.066$)²³.

7.8 % (4 von 51, 3 „klassisch“, 1 „nicht klassisch“) der Männer und 10.9% der Frauen (7 von 64, 3 „klassisch“, 4 „nicht klassisch“) erfüllten bei Erstvorstellung das Kriterium der chronischen Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60 ml/min/1.73m² [119].

Es gab in der gesamten Kohorte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Vorhandensein der chronischen Niereninsuffizienz bei Erstvorstellung ($p = 1.000$ im Fisher-Exact-Test).

Gleiches traf im männlichen und weiblichen Kollektiv für die Beziehung zwischen der Klassifikation der Erkrankten und einer CKD bei Baseline zu (*männliches Kollektiv: $p = 0.259$ im Fisher-Exact-Test, weibliches Kollektiv: $p = 0.640$ im Fisher-Exact-Test*).

Zum Zeitpunkt des letzten Follow Up war die durchschnittliche Nierenleistung sowohl der Männer (82 ± 29 (SD) ml/min/1.73m²) als auch der Frauen (83 ± 25 (SD) ml/min/1.73m²) leicht eingeschränkt. In Analogie zur Erstvorstellung besaßen bei den Frauen die „klassischen“ Patientinnen (90 ± 19 (SD) ml/min/1.73m²) im Vergleich zu den „nicht klassischen“ Patientinnen (79 ± 28 (SD) ml/min/1.73m²) im Durchschnitt eine bessere Nierenleistung. Die mittlere eGFR der „klassischen“ (81 ± 32 (SD) ml/min/1.73m²) und „nicht klassischen“ Männer (83 ± 26 (SD) ml/min/1.73m²) zu diesem Zeitpunkt glichen sich dagegen nahezu an.

Im Vergleich der Geschlechter entsprechend der Klassifikation lag die durchschnittliche eGFR der „klassischen“ Männer (81 ± 32 (SD) ml/min/1.73m²) unter der Durchschnitts-eGFR der „klassischen“ Frauen (90 ± 19 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr). Die der „nicht klassischen“ Männer (83 ± 26 (SD) ml/min/1.73m²) war mit der eGFR der „nicht klassischen“ Frauen (79 ± 28 (SD) ml/min/1.73m²) vergleichbar.

Insgesamt existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen ($U = 1601.50, z = -0.17, p = 0.864$)²⁴ und zwischen den einzelnen

²³ Mdn (Männer „klassisch“) = 106 ml/min/1.73m², Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 94 ml/min/1.73m², Mdn (Frauen „klassisch“) = 104 ml/min/1.73m², Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 87 ml/min/1.73m²

²⁴ Mdn (Männer) = 85 ml/min/1.73m², Mdn (Frauen) = 88 ml/min/1.73m²

3 Ergebnisse

Klassifikationssubgruppen hinsichtlich der geschätzten glomerulären Filtrationsrate bei Follow Up ($H(3) = 2.34$, $p = 0.505$)²⁵.

3.1.2.4 Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) und Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) bei Baseline und Follow Up

Die Proteinausscheidung gemessen anhand der Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) war bei den männlichen Patienten (*Baseline*: 382 ± 558 (SD) mg/g Kreatinin, *Follow Up*: 401 ± 605 (SD) mg/g Kreatinin) generell zu beiden Zeitpunkten im Vergleich zu den Frauen (*Baseline*: 195 ± 276 mg/g Kreatinin, *Follow Up*: 217 ± 411 mg/g Kreatinin) stärker und nahm bei beiden Geschlechtern über den Beobachtungszeitraum hinweg zu^{26 27}. Bei den Frauen lag jedoch im Gegensatz zu den Männern zu beiden Zeitpunkten keine Proteinurie vor (UPCR < 300 mg/g Kreatinin).

Im männlichen Kollektiv schieden die „klassisch“ Erkrankten (*Baseline*: 469 ± 644 (SD) mg/g Kreatinin, *Follow Up*: 464 ± 705 (SD) mg/g Kreatinin) stets im Vergleich zu den „nicht klassisch“ Erkrankten (*Baseline*: 255 ± 381 (SD) mg/g Kreatinin, *Follow Up*: 307 ± 411 (SD) mg/g Kreatinin) mehr Protein aus. Die „nicht klassischen“ Männer erfüllten dabei bei Erstvorstellung mit einer UPCR von 255 ± 381 (SD) mg/g Kreatinin nicht die Definition einer Proteinurie.

Unter den weiblichen Patientinnen wurde bei den „nicht klassischen“ Frauen (*Baseline*: 259 ± 351 (SD) mg/g Kreatinin, *Follow Up*: 272 ± 517 (SD) mg/g Kreatinin) zu beiden Zeitpunkten eine stärkere Proteinexkretion als bei den „klassischen“ Patientinnen (*Baseline*: 111 ± 66 (SD) mg/g Kreatinin, *Follow Up*: 136 ± 136 mg/g Kreatinin) diagnostiziert, wobei in beiden Gruppen die ausgeschiedene Menge an Protein stets unter dem Niveau einer Proteinurie lag.

Verglich man beide Geschlechter in den Klassifikationsgruppen miteinander, so lag mit Ausnahme der „nicht klassisch“ Erkrankten bei Baseline zu beiden Zeitpunkten bei den Männern eine stärkere Proteinurie vor als bei den Frauen (UPCR bei *Baseline*: 469 ± 644 (SD) mg/g Kreatinin bei den „klassischen“ Männern, 111 ± 66 (SD) mg/g Kreatinin bei den „klassischen“ Frauen; UPCR bei *Follow Up*: 464 ± 705 (SD) mg/g Kreatinin bei den „klassischen“ Männern, 136 ± 136 (SD) mg/g Kreatinin bei den „klassischen“ Frauen, 307 ± 411 (SD) mg/g Kreatinin bei den „nicht klassischen“ Männern, 272 ± 517 (SD) mg/g Kreatinin bei den „nicht klassischen“ Frauen). Die Proteinexkretion der „nicht klassischen“ Patientinnen und Patienten bei Baseline war mit einer UPCR von 259 ± 351 (SD) mg/g Kreatinin bei den Frauen und 255 ± 381 (SD) mg/g Kreatinin bei den Männern quasi gleich groß und erfüllte in beiden Fällen nicht das Kriterium der Proteinurie (UPCR > 300 mg/g Kreatinin).

²⁵ Mdn (Männer „klassisch“) = 87 ml/min/1.73m², Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 84 ml/min/1.73m²,
Mdn (Frauen „klassisch“) = 91 ml/min/1.73m², Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 79 ml/min/1.73m²

²⁶ UPCR bei *Baseline*: $U = 1376.00$, $z = -0.57$, $p = 0.567$;

Mdn (Männer) = 89 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen) = 102 mg/g Kreatinin

²⁷ UPCR bei *Follow Up*: $U = 1333.00$, $z = -1.52$, $p = 0.127$;

Mdn (Männer) = 127 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen) = 112 mg/g Kreatinin

3 Ergebnisse

Die Unterschiede der UPCR zwischen den Subgruppen waren zu beiden Zeitpunkten nicht statistisch signifikant (*UPCR bei Baseline: $H(3) = 3.27, p = 0.352$ ²⁸; UPCR bei Follow Up: $H(3) = 3.82, p = 0.281$ ²⁹*).

Anhand der Messung der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR) wurde die Albuminausscheidung quantifiziert. Diese veränderte sich bei beiden Geschlechtern zwischen der Messung bei Erstvorstellung und Follow Up nur marginal und befand sich zu beiden Zeitpunkten bei den Männern (*Baseline: 245 ± 518 (SD) mg/g Kreatinin, Follow Up: 242 ± 577 (SD) mg/g Kreatinin*) auf einem höheren Niveau als bei den Frauen (*Baseline: 127 ± 222 (SD) mg/g Kreatinin, Follow Up: 112 ± 240 (SD) mg/g Kreatinin*)^{30 31}. Zu beiden Zeitpunkten entsprach die durchschnittlich ausgeschiedene Albuminmenge sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen einer Mikroalbuminurie.

Dasselbe galt für die mittlere UACR in den vier Klassifikationssubgruppen. Generell war die Albuminexkretion im männlichen und weiblichen Kollektiv bei den „klassischen“ Erkrankten stärker ausgeprägt als bei den „nicht klassischen“ Erkrankten (*UACR bei Baseline: 300 ± 576 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Männern, 177 ± 438 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Männern; UACR bei Follow Up: 296 ± 693 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Männern, 167 ± 364 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Männern; 117 ± 222 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Frauen, 108 ± 255 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Frauen*). Davon ausgenommen waren die Frauen bei Erstvorstellung. In dieser Gruppe lag die UPCR der „nicht klassischen“ Frauen (142 ± 267 (SD) mg/g Kreatinin) höher als die der „klassischen“ Frauen (104 ± 138 (SD) mg/g Kreatinin).

Im Vergleich der Geschlechter entsprechend der Klassifikation wurde bei den Männern stets eine stärkere Albuminurie gemessen als bei den Frauen (*UACR bei Baseline: 300 ± 576 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Männern, 104 ± 138 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Frauen; 177 ± 438 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Männern, 142 ± 267 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Frauen; UACR bei Follow Up: 296 ± 693 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Männern, 117 ± 222 (SD) mg/g Kreatinin bei „klassischen“ Frauen; 167 ± 364 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Männern, 108 ± 255 (SD) mg/g Kreatinin bei „nicht klassischen“ Frauen*).

Zu beiden Zeitpunkten erreichten die Unterschiede zwischen den Subgruppen keine statistische Signifikanz (*UACR bei Baseline: $H(3) = 1.22, p = 0.749$; UACR bei Follow Up: $H(3) = 1.31, p = 0.726$*).

²⁸ Mdn (Männer „klassisch“) = 133 mg/g Kreatinin, Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 85 mg/g Kreatinin,
Mdn (Frauen „klassisch“) = 102 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 101 mg/g Kreatinin

²⁹ Mdn (Männer „klassisch“) = 147 mg/g Kreatinin, Mdn (Männer „nicht klassisch“) = 120 mg/g Kreatinin,
Mdn (Frauen „klassisch“) = 101 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = 113 mg/g Kreatinin

³⁰ *UACR bei Baseline:* $U = 1066.50, z = -0.97, p = 0.332$;

Mdn (Männer) = 28 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen) = 31 mg/g Kreatinin

³¹ *UACR bei Follow Up:* $U = 1332.00, Z = -1.14, p = 0.253$;

Mdn (Männer) = 29 mg/g Kreatinin, Mdn (Frauen) = 20 mg/g Kreatinin

3 Ergebnisse

Bei 17.6% der Männer (9 von 92, 6 „klassisch“, 3 „nicht klassisch“) und 14.1% der Frauen (9 von 143, 5 „klassisch“, 4 „nicht klassisch“) lag bei Baseline bereits eine Albuminurie entsprechend A3 nach KDIGO (> 300 mg/g Kreatinin) vor [116].

Dabei bestand im gesamten Kollektiv keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Stärke der Albuminurie (A3) bei Erstvorstellung ($\chi^2(1) = 0.28$, $p = 0.599$).

Gleichermaßen war im männlichen und weiblichen Kollektiv kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Klassifikation der Patientinnen und Patienten und dem Ausprägungsgrad der Albuminurie (A3) festzustellen (*Männer: $p = 0.720$ im Fisher-Exact-Test, Frauen: $p = 0.467$ im Fisher-Exact-Test*).

3.1.2.5 Enzymersatztherapie im Verlauf

Während der Betreuung im Zentrum wurde bei 66.1% (76 von 115) aller Patientinnen und Patienten eine Enzymersatztherapie initiiert, davon bei 82.4% (42 von 51) der Männer und bei 53.1% (34 von 64) der Frauen.

In beiden Geschlechtern wurde die Enzymsubstitution bei den „klassischen“ und „nicht klassischen“ Patientinnen und Patienten etwa zu gleichem Anteil angewandt, nämlich bei 83.3% der „klassischen“ Männer (25 von 30) und 81.0% der „nicht klassischen“ Männer (17 von 21) sowie 53.8% der „klassischen“ Frauen (14 von 26) und 52.6% der „nicht klassischen“ Frauen (20 von 38).

Im gesamten Patientenkollektiv war ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Einsatz einer Enzymersatztherapie gegeben ($\chi^2(1) = 10.82$, $p = 0.001$). Bei Männern wurde mit einer vierfach größeren Wahrscheinlichkeit eine Enzymsubstitution durchgeführt als bei Frauen ($OR = 4.12$; $95\%-CI, 1.72$ bis 9.84). Im Gegensatz dazu bestand sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen ihrer Klassifikation und dem Einsatz einer Enzymersatztherapie (*Männer: $p = 1.00$ im Fisher-Exact-Test; Frauen: $\chi^2(1) = 0.01$, $p = 0.924$*).

Tabelle 11 fasst alle personenbezogenen und laborchemischen Erhebungen komprimiert zusammen.

3 Ergebnisse

Merkmal	Männer				Frauen				gesamt	p
	klassisch		nicht klassisch		klassisch		nicht klassisch			
	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt		
Anzahl N	30	21	51	26	38	64	115			
Alter bei Baseline (Jahre)										
Mittelwert (SD)	36.9 (13.2)	46.4 (16.2)	40.8 (15.1)	40.9 (12.8)	47.8 (14.1)	45.0 (13.9)	43.1 (14.5)	0.141 ^a		
Median (25 th , 75 th)	33.9 (26.4, 47.7)	50.9 (33.7, 62.0)	38.8 (28.6, 52.6)	42.2 (34.2, 46.5)	48.3 (40.4, 55.7)	45.0 (37.7, 53.5)	44.0 (32.6, 52.9)	0.007 ^b		
Alter bei letztem Follow Up (Jahre)										
Mittelwert (SD)	43.7 (13.3)	51.4 (13.7)	46.9 (13.9)	48.4 (12.4)	53.7 (14.0)	51.5 (13.5)	49.5 (13.8)	0.073 ^a		
Median (25 th , 75 th)	43.6 (33.2, 53.7)	54.3 (43.1, 63.3)	47.1 (33.8, 56.6)	51.0 (42.8, 57.0)	55.4 (43.0, 63.8)	54.3 (43.0, 60.0)	52.1 (39.1, 58.4)	0.021 ^b		
Beobachtungszeitraum (Jahre)										
Mittelwert (SD)	6.8 (4.6)	4.9 (5.1)	6.0 (4.9)	7.5 (4.3)	5.9 (4.3)	6.5 (4.3)	6.3 (4.6)	0.397 ^a		
Median (25 th , 75 th)	5.7 (3.0, 11.3)	2.2 (1.1, 8.0)	5.0 (1.4, 10.8)	8.6 (3.5, 10.5)	5.7 (2.1, 8.8)	6.3 (2.4, 10.0)	5.5 (2.1, 10.0)	0.112 ^b		
eGFR bei Baseline (ml/min/1.73m²), n (%)										
Mittelwert (SD)	30 (100%)	21 (100%)	51 (100%)	26 (100%)	38 (100%)	64 (100%)	115 (100%)	0.269 ^a		
Median (25 th , 75 th)	101 (26)	93 (24)	98 (25)	99 (18)	88 (23)	93 (22)	95 (23)	0.066 ^b		
	106 (87, 122)	94 (75, 112)	99 (78, 118)	104 (88, 113)	87 (69, 103)	93 (80, 110)	97 (79, 112)			
eGFR bei Baseline < 60 ml/min/1.73m², n (%)										
	3 (10%)	1 (4.8%)	4 (7.8%)	3 (11.5%)	4 (10.5%)	7 (10.9%)	11 (9.6%)	0.752 ^c		
								0.634 ^d		
								1.000 ^e		
eGFR bei Follow Up (ml/min/1.73m²), n (%)										
Mittelwert (SD)	30 (100%)	21 (100%)	51 (100%)	26 (100%)	38 (100%)	64 (100%)	115 (100%)	0.864 ^a		
Median (25 th , 75 th)	81 (32)	83 (26)	82 (29)	90 (19)	79 (28)	83 (25)	83 (27)	0.505 ^b		
	87 (56, 108)	84 (69, 105)	85 (65, 106)	91 (77, 105)	79 (63, 97)	88 (66, 101)	86 (65, 103)			

3 Ergebnisse

UPCR bei Baseline (mg/g Kreatinin), n (%)	29 (96.7%)	20 (95.2%)	49 (96.1%)	26 (100%)	34 (89.5%)	60 (93.8%)	109 (94.8%)	0.567 ^a
Mittelwert (SD)	469 (644)	255 (381)	382 (558)	111 (66)	259 (351)	195 (276)	279 (434)	0.352 ^b
Median (25 th , 75 th)	133 (59, 646)	85 (51, 258)	89 (59, 426)	102 (46, 163)	101 (63, 240)	102 (59, 198)	100 (59, 233)	
UPCR bei Follow Up (mg/g Kreatinin), n (%)	30 (100%)	20 (95.2%)	50 (98%)	26 (100%)	38 (100%)	64 (100%)	114 (99.1%)	0.127 ^a
Mittelwert (SD)	464 (705)	307 (411)	401 (605)	136 (136)	272 (517)	217 (411)	297 (511)	0.281 ^b
Median (25 th , 75 th)	147 (68, 474)	120 (80, 374)	127 (75, 420)	101 (56, 163)	113 (76, 206)	112 (73, 193)	114 (74, 242)	
UACR bei Baseline (mg/g Kreatinin), n (%)	24 (80%)	19 (90.5%)	43 (84.3%)	23 (88.5%)	33 (86.8%)	56 (87.5%)	99 (86.1%)	0.332 ^a
Mittelwert (SD)	300 (576)	177 (438)	245 (518)	104 (138)	142 (267)	127 (222)	178 (382)	0.749 ^b
Median (25 th , 75 th)	28 (11, 256)	28 (9, 114)	28 (11, 122)	58 (12, 127)	31 (17, 128)	31 (16, 125)	31 (13, 122)	
CKD A3 bei Baseline , n (%)	6 (20%)	3 (14.3%)	9 (17.6%)	5 (19.2%)	4 (10.5%)	9 (14.1%)	18 (15.7%)	0.599 ^c
								0.720 ^d
								0.467 ^e
UACR bei Follow Up (mg/g Kreatinin), n (%)	29 (96.7%)	21 (100%)	50	25 (100%)	36 (94.7%)	61 (95.3)	111 (96.5%)	0.253 ^a
Mittelwert (SD)	296 (693)	167 (364)	242 (577)	117 (222)	108 (255)	112 (240)	170 (429)	0.726 ^b
Median (25 th , 75 th)	36 (10, 128)	22 (11, 138)	29 (10, 120)	19 (7, 122)	25 (7, 59)	20 (7, 61)	22 (8, 91)	
ERT im Verlauf , n (%)	25 (83.3%)	17 (81%)	42 (82.4%)	14 (53.8%)	20 (52.6%)	34 (53.1%)	76 (66.1%)	0.001 ^c
								1.000 ^d
								0.924 ^e

^a Vergleich Männer vs. Frauen anhand des Mann-Whitney-U-Tests, ^b Vergleich „klassische“ Männer vs. „nicht klassische“ Männer vs. „klassische“ Frauen vs. „nicht klassische“ Frauen

anhand des Kruskal-Wallis-Tests, ^c Vergleich Männer vs. Frauen anhand des Chi²-Tests oder Fisher-Exact-Tests,

^d Vergleich „klassische“ Männer vs. „nicht klassische“ Männer anhand des Chi²-Tests oder Fisher-Exact-Test, ^e Vergleich „klassische“ Frauen vs. „nicht klassische“ Frauen anhand des Chi²-Tests oder Fisher-Exact-Tests

Tabelle 11: Charakterisierung des Patientenkollektivs in der Gruppe „Baseline und Follow Up“

3 Ergebnisse

3.1.2.6 CKD-Stadien nach KDIGO bei Baseline

Bei insgesamt 99 Erkrankten wurde bei der Erstdiagnostik die eGFR und die UACR erhoben, sodass für diese Patientinnen und Patienten das Stadium der CKD nach KDIGO 2012 ermittelt werden konnte [116]. Darunter befanden sich 24 „klassische“ Männer, 19 „nicht klassische“ Männer, 23 „klassische“ Frauen und 33 „nicht klassische“ Frauen. Die Prävalenzen der verschiedenen Stadien in den einzelnen Subgruppen sind in den **Abbildungen 16, 18, 19, 21, 22, 23 und 24** dargestellt.

3.1.2.6.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Mit der Nierenfunktion von 46.5% (46 von 99) der Patientinnen und Patienten bei Erstvorstellung war ein niedriges Risiko für das Voranschreiten der CKD assoziiert. 35.4% (35 von 99) besaßen ein moderat erhöhtes Risiko, 15.2% (15 von 99) ein erhöhtes und 3.0% (3 von 99) ein stark erhöhtes Risiko für den Progress der CKD.

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 27 (27.3%)	n = 22 (22.2%)	n = 10 (10.1%)	n = 59 (59.6%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 19 (19.2%)	n = 10 (10.1%)	n = 3 (3.0%)	n = 32 (32.3%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 3 (3.0%)	n = 2 (2.0%)	n = 2 (2.0%)	n = 7 (7.1%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44				
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29		n = 1 (1.0%)		n = 1 (1.0%)
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 49 (49.5%)	n = 35 (35.4%)	n = 15 (15.2%)	n = 99 (100.0%)

Darstellung von 99 der 115 Männer und Frauen bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 16: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im gesamten Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

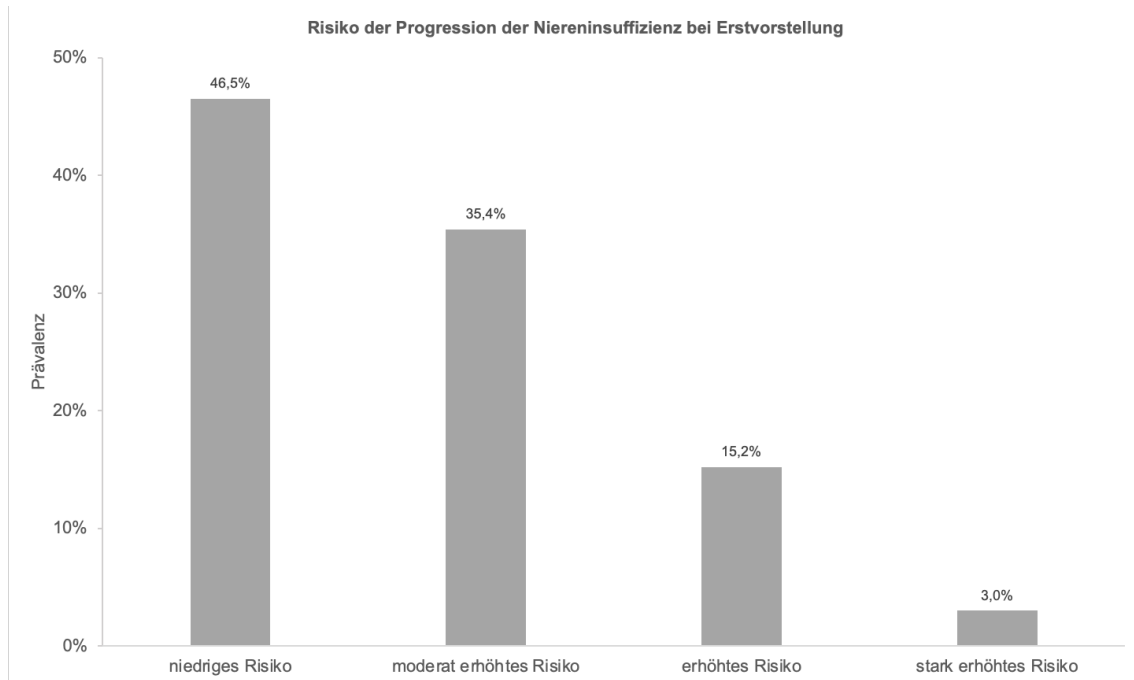


Abbildung 17: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Risiko für den Progress der CKD im gesamten Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3.1.2.6.2 Männer und Frauen

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes waren im männlichen Kollektiv gemäß der erhobenen UACR und eGFR 25.6% der Patienten (11 von 43) ein moderat erhöhtes Risiko, 20.9% (9 von 43) ein erhöhtes Risiko und einem Patienten ein stark erhöhtes Risiko für den Progress der Niereninsuffizienz zuzuschreiben. Bei 51.2% (22 von 43) war das Risiko für renalen Funktionseinschränkungen im Verlauf gemäß eGFR und UACR bei Erstvorstellung als niedrig einzuschätzen.

Im weiblichen Kollektiv besaßen 42.9% der Patientinnen (24 von 56) ein moderat erhöhtes Risiko sowie 10.7% (6 von 56) ein stark erhöhtes Risiko und eine Frau ein sehr stark erhöhtes Risiko für das Voranschreiten der Niereninsuffizienz. Bei 42.9% (24 von 56) war das Risiko aufgrund einer eGFR > 60 ml/min/1.73m² und einer UACR < 30 mg/g gering.

Bei Erstvorstellung waren anteilmäßig mehr Männer (51.2%) als Frauen (42.9%) nierengesund, sodass ihnen ein niedriges Risiko für einen renalen Progress zu attestieren war. Ein moderat erhöhtes Risiko lag häufiger bei Frauen (42.9%) als bei Männern (25.6%) vor. Ein erhöhtes Risiko für ein Voranschreiten der Niereninsuffizienz gemäß eGFR und UACR besaßen verhältnismäßig mehr Männer (20.9%) als Frauen (10.7%). Bei jeweils einer Frau (3.6%) und einem Mann (2.3%) war das Risiko sogar stark erhöht.

3 Ergebnisse

Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Verteilung der vier unterschiedlichen Risikostufen ($p = 0.23$ im Fisher-Exact-Test).

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 14 (32.6%)	n = 8 (18.6%)	n = 6 (14.0%)	n = 28 (65.1%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 8 (18.6%)	n = 2 (4.7%)	n = 2 (4.7%)	n = 12 (27.9%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 1 (2.3%)	n = 1 (2.3%)	n = 1 (2.3%)	n = 3 (7.0%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44				
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29				
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 23 (53.5%)	n = 11 (25.6%)	n = 9 (20.9%)	n = 43 (100.0%)

Darstellung von 43 der 51 Männer bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 18: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 13 (23.2%)	n = 14 (25.0%)	n = 4 (7.1%)	n = 31 (55.4%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 11 (19.6%)	n = 8 (14.3%)	n = 1 (1.8%)	n = 20 (35.7%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 2 (3.6%)	n = 1 (1.8%)	n = 1 (1.8%)	n = 4 (7.1%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44				
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29		n = 1 (1.8%)		n = 1 (1.8%)
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 26 (46.6%)	n = 24 (42.9%)	n = 6 (10.7%)	n = 56 (100.0%)

Darstellung von 56 der 64 Frauen bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 19: „Gruppe Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

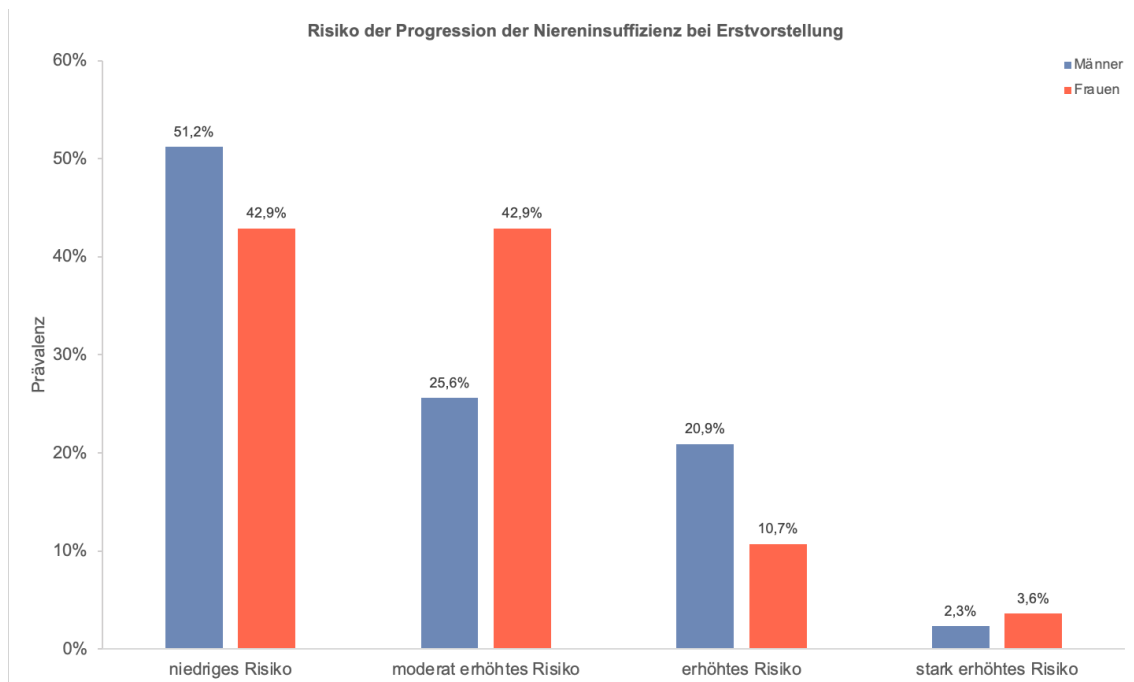


Abbildung 20: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Risiko für den Progress der CKD im männlichen und weiblichen Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

3.1.2.6.3 Männer und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation

Im „klassischen“ (50.0%, 12 von 24) und „nicht klassischen“ (52.6%, 10 von 19) männlichen Patientenkollektiv war einem vergleichbaren Anteil an Männern ein niedriges Risiko zu attestieren. Ein moderat erhöhtes Risiko besaßen mehr „nicht klassische“ (31.6%, 6 von 19) als „klassische“ Männer (20.8%, 5 von 24), ein erhöhtes Risiko dagegen mehr „klassische“ (25.0%, 6 von 24) als „nicht klassische“ Patienten (15.8%, 3 von 19). Bei keinem der „nicht klassisch“ Erkrankten war das Risiko für das Voranschreiten der Fabry-Nephropathie stark erhöht. In der Gruppe der „klassisch“ Erkrankten traf dies für einen Mann (4.2%) zu.

Es gab im männlichen Kollektiv keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Klassifikation der Patienten und deren Risiko für den Progress der CKD ($p = 0.71$ im Fisher-Exact-Test).

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 10 (41.7%)	n = 3 (12.5%)	n = 4 (16.7%)	n = 17 (70.8%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 2 (8.3%)	n = 1 (4.2%)	n = 1 (4.2%)	n = 4 (16.7%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 1 (4.2%)	n = 1 (4.2%)	n = 1 (4.2%)	n = 3 (12.5%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44				
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29				
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 13 (54.2%)	n = 5 (20.8%)	n = 6 (25.0%)	n = 24 (100%)

Darstellung von 24 der 30 „klassischen“ Männer bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 21: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen „klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 4 (21.1%)	n = 5 (26.3%)	n = 2 (10.5%)	n = 11 (57.9%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 6 (31.6%)	n = 1 (5.3%)	n = 1 (5.3%)	n = 8 (42.1%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59				
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44				
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29				
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 10 (52.6%)	n = 6 (31.6%)	n = 3 (15.8%)	n = 19 (100.0%)

Darstellung von 19 der 21 „nicht klassischen“ Männer bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 22: Gruppe "Baseline und Follow Up": Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen „nicht klassischen“ Patientenkollektiv, modifiziert nach [116]

„Klassischen“ und „nicht klassischen“ Patientinnen wurde etwa zu gleichen Anteilen jeweils ein niedriges (43.5% der „klassischen“ Frauen, 42.4% der „nicht klassischen“ Frauen) und moderat erhöhtes Risiko (43.5% der „klassischen“ Frauen, 42.4% der „nicht klassischen“ Frauen) für den Progress der CKD bei Erstvorstellung zugeschrieben. Ein erhöhtes Risiko besaßen im Verhältnis mehr „klassische“ (13.0%) als „nicht klassische“ Patientinnen (9.1%) zu diesem Zeitpunkt. Mit der UACR und eGFR zweier „nicht klassischen“ Frauen (6.1%) wurde ein stark erhöhtes Risiko für den Progress der CKD assoziiert. Unter den „klassischen“ Patientinnen war keine mit stark erhöhtem Risiko vertreten.

Im weiblichen Kollektiv bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Klassifikation der Patientinnen und dem Risiko für den Progress der CKD ($p = 0.85$ im Fisher-Exact-Test).

3 Ergebnisse

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 7 (30.4%)	n = 7 (30.4%)	n = 2 (8.7%)	n = 16 (69.6%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 3 (13.0%)	n = 3 (13.0%)		n = 6 (26.1%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59		n = 1 (4.3%)		n = 1 (4.3%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44				
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29				
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 10 (43.5%)	n = 11 (47.8%)	n = 2 (8.7%)	n = 23 (100.0%)

Darstellung von 23 der 26 „klassischen“ Frauen bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 23: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen „klassischen“ Patientenkollektiv, modifiziert nach [116]

				Albuminurie-Stadium (mg/g Kreatinin)			gesamt
				A1	A2	A3	
				<i>normal bis leicht erhöht</i>	<i>moderat erhöht</i>	<i>stark erhöht</i>	
				< 30	30-300	> 300	
GFR-Stadium (ml/min/1,73 m ²)	G1	<i>normal bis hoch</i>	≥ 90	n = 6 (18.2%)	n = 7 (21.2%)	n = 2 (6.1%)	n = 15 (45.5%)
	G2	<i>leicht erniedrigt</i>	60-89	n = 8 (24.2%)	n = 5 (15.2%)	n = 1 (3.0%)	n = 14 (42.4%)
	G3a	<i>leicht bis moderat erniedrigt</i>	45-59	n = 2 (6.1%)		n = 1 (3.0%)	n = 3 (9.1%)
	G3b	<i>moderat bis stark erniedrigt</i>	30-44				
	G4	<i>stark erniedrigt</i>	15-29		n = 1 (3.0%)		n = 1 (3.0%)
	G5	<i>Nierenversagen</i>	< 15				
gesamt				n = 16 (48.5%)	n = 13 (39.4%)	n = 4 (12.1%)	n = 33 (100.0%)

Darstellung von 33 der 38 „nicht klassischen“ Frauen bei Erstvorstellung auf Grundlage vorhandener Daten

Abbildung 24: Gruppe "Baseline und Follow Up": Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO im weiblichen „nicht klassischen“ Patientenkollektiv, modifiziert nach [116]

3 Ergebnisse

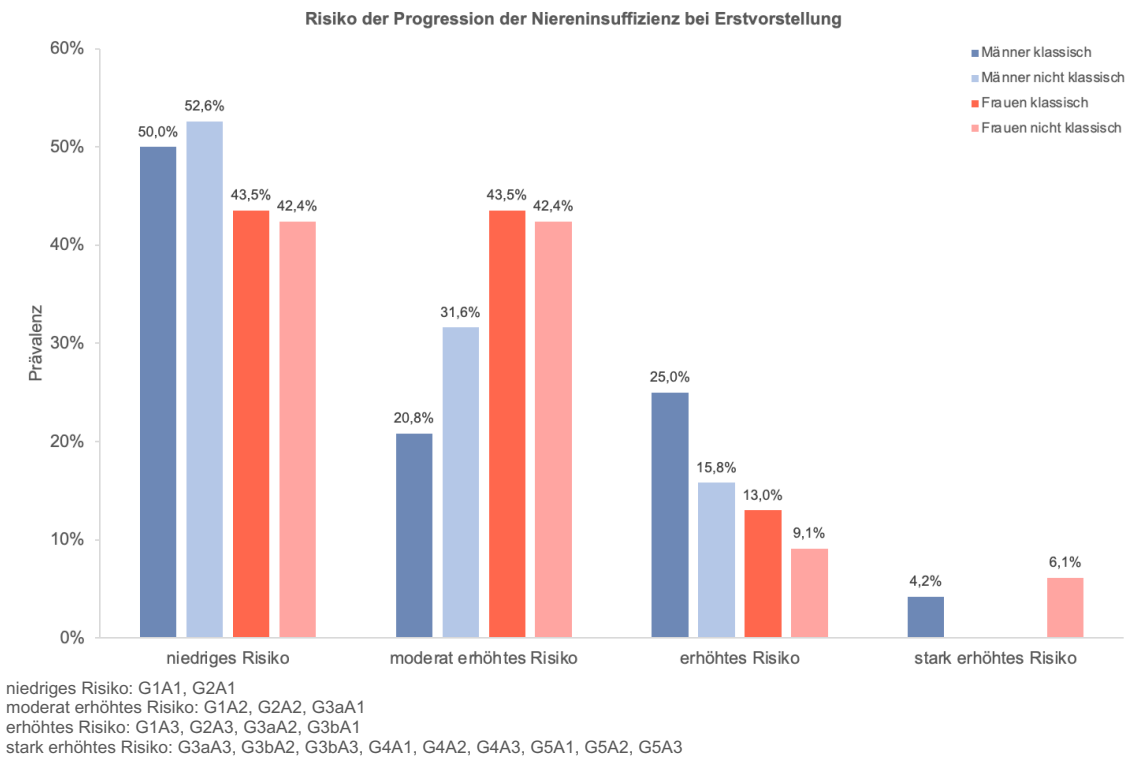


Abbildung 25: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Risiko für den Progress der CKD bei „klassischen“ und „nicht klassischen“ Männern und Frauen bei Erstvorstellung, modifiziert nach [116]

3.2 Veränderungen der eGFR zwischen Baseline und Follow Up

Für Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens zwei unabhängige Serum-Kreatinin-Werte zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben worden sind, wurde die durchschnittliche Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in ml/min/1.73m²/Jahr für den jeweiligen Beobachtungszeitraum berechnet.

Die Analyse der Nierenfunktion dieser Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry im Zeitverlauf stellt das Herzstück der vorgelegten Arbeit dar.

Zum deskriptiven Vergleich werden im Folgenden die Mittelwerte der einzelnen Patientencharakteristika angeführt. Da der Datensatz nicht normalverteilt war, beruhen die statistischen Berechnungen auf nicht parametrischen Testverfahren, denen die Mediane zugrunde liegen. Diese sind an entsprechender Stelle als Fußnoten aufgeführt. Die Teststatistiken der signifikanten Ergebnisse werden direkt im Fließtext integriert. Die Teststatistiken der nicht signifikanten Ergebnisse sind entweder im Fließtext oder in den Fußnoten vermerkt.

3 Ergebnisse

3.2.1 Vergleich von Männern und Frauen

Die Männer verloren im Mittel 3.79 ± 6.57 ml/min/1.73m²/Jahr. In der weiblichen Kohorte betrug der durchschnittliche Verlust -1.18 ± 3.71 ml/min/1.73m²/Jahr.

Beide Geschlechter waren hinsichtlich der Veränderung der eGFR statistisch signifikant verschieden von der gesunden Normalbevölkerung (Männer: $z = -5.03$, $p < 0.001$ ³²; Frauen: $z = -3.28$, $p = 0.01$ ³³).

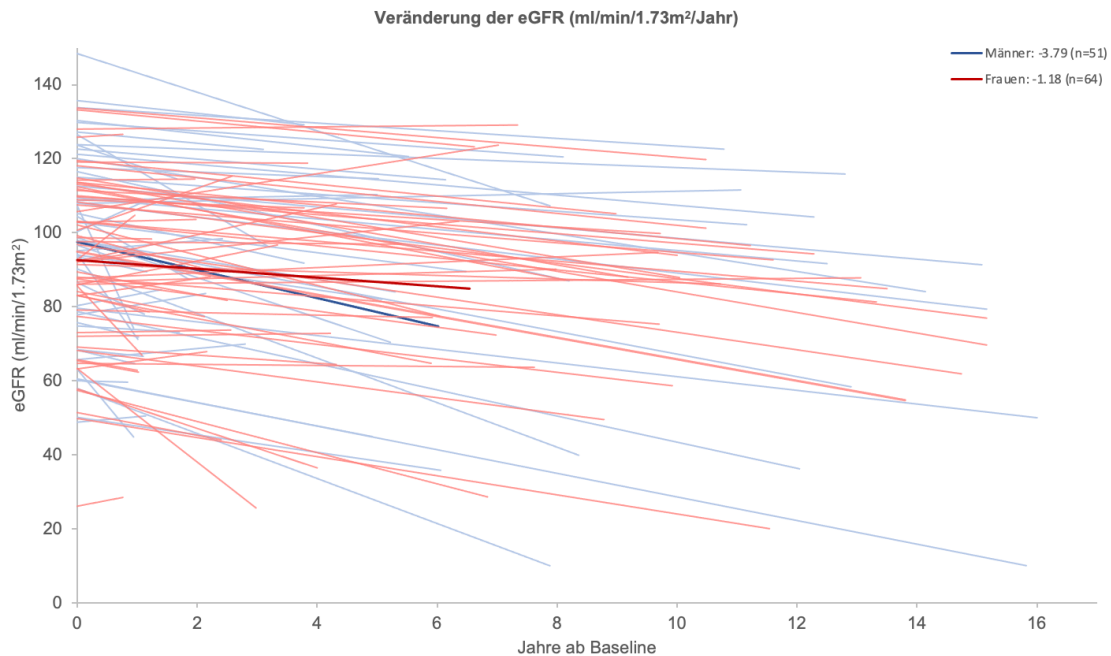


Abbildung 26: Veränderung der eGFR im gesamten Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up

Bei vergleichbarer durchschnittlicher eGFR im männlichen und weiblichen Kollektiv bei Baseline³⁴, war die Einbuße an glomerulärer Filtrationsleistung im Zeitverlauf bei den Männern jedoch größer als bei den Frauen ($U = 1125.00$, $z = -2.85$, $p = 0.004$)³⁵.

3.2.1.1 Verlaufsformen der Nierenerkrankung bei Männern und Frauen

Um ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr („schnellere“ Progression) veränderte sich die glomeruläre Filtrationsrate im Durchschnitt bei 76.5% (39 von 51) der Männer, bei den Frauen war die Nierenerkrankung dagegen nur bei 57.8% (37 von 64) derart progredient.

³² Mdn (Männer) = -2.10 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.70 (starker Effekt)

³³ Mdn (Frauen) = -1.32 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.41 (starker Effekt)

³⁴ Männer: 98 ± 25 (SD) ml/min/1.73m², Frauen: 93 ± 22 (SD) ml/min/1.73m²

³⁵ Mdn (Männer) = -2.10 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (Frauen) = -1.32 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.27 (mittlerer Effekt)

3 Ergebnisse

Zwischen dem Geschlecht und der Geschwindigkeit in der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($\chi^2 = 4.41, p = 0.036$). Bei den Männern war eine „schnellere“ Abnahme der Filtrationsleistung im Sinne einer Veränderung der eGFR ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr wahrscheinlicher als bei den Frauen (OR = 2.37; 95% CI, 1.05 bis 5.36).

Männer mit „schnellerer“ Progression hinsichtlich der renalen Funktionseinschränkung (-5.28 ± 6.74 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) verloren pro Jahr durchschnittlich mehr Milliliter an glomerulärer Filtrationsleistung als Frauen mit „schnellerer“ Progression (-3.13 ± 3.09 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr). Der Unterschied zwischen beiden Geschlechtern war auf einem Niveau von 10% statistisch signifikant ($U = 541.00, z = -1.88, p = 0.061$)³⁶.

Männer und Frauen, deren glomeruläre Filtrationsrate sich um > -1 ml/min/1.73m²/Jahr veränderte („langsamerer“ Progression), hatten im Durchschnitt sogar eine Verbesserung der Nierenfunktion pro Jahr zu verzeichnen (Männer: 1.08 ± 2.34 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr, Frauen: 1.48 ± 2.71 ml/min/1.73m²/Jahr). Dabei fiel der Anstieg der GFR bei den Männern geringer aus als bei den Frauen. Die Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern erreichten keine statistische Signifikanz³⁷.

3.2.2 Vergleich von Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation

In den Subgruppen der „klassischen“ ($z = -4.66, p = < 0.001$)³⁸ und „nicht klassischen“ Männer ($z = -2.31, p = 0.021$)³⁹ sowie „klassischen“ ($z = -2.22, p = 0.026$)⁴⁰ und „nicht klassischen“ Frauen ($z = -2.36, p = 0.018$)⁴¹ war der Verlust der eGFR pro Jahr statistisch signifikant größer als in der gesunden Bevölkerung zu erwarten.

Bei „klassischen“ Männern (-4.78 ± 7.05 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) nahm die eGFR pro Jahr im Durchschnitt stärker ab als bei den „nicht klassischen“ Männern (-2.37 ± 5.68 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr)⁴².

Im weiblichen Kollektiv waren gegensätzliche Beobachtungen anzustellen: „Klassische“

³⁶ Mdn (Männer mit „schnellerer“ Progression) = -3.36 ml/min/1.73m²/Jahr,

Mdn (Frauen mit „schnellerer“ Progression) = -2.58 ml/min/1.73m²/Jahr

³⁷ $U = 140.00, z = -0.67, p = 0.503$; Mdn (Männer mit „langsamerer“ Progression) = 0.41 ml/min/1.73m²/Jahr,

Mdn (Frauen mit „langsamerer“ Progression) = 0.40 ml/min/1.73m²/Jahr

³⁸ Mdn (Männer „klassisch“) = -2.64 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.85 (starker Effekt)

³⁹ Mdn (Männer „nicht klassisch“) = -1.76 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.50 (starker Effekt)

⁴⁰ Mdn (Frauen „klassisch“) = -1.42 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.44 (starker Effekt)

⁴¹ Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = -1.06 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.38 (mittlerer Effekt)

⁴² $U = 234.50, z = -1.54, p = 0.123$

3 Ergebnisse

Frauen (-0.59 ± 3.39 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) wiesen hier einen geringeren durchschnittlichen Verlust der eGFR pro Jahr vor als „nicht klassische“ Frauen (-1.59 ± 3.9 (SD) ml/min/1.73m²)⁴³.

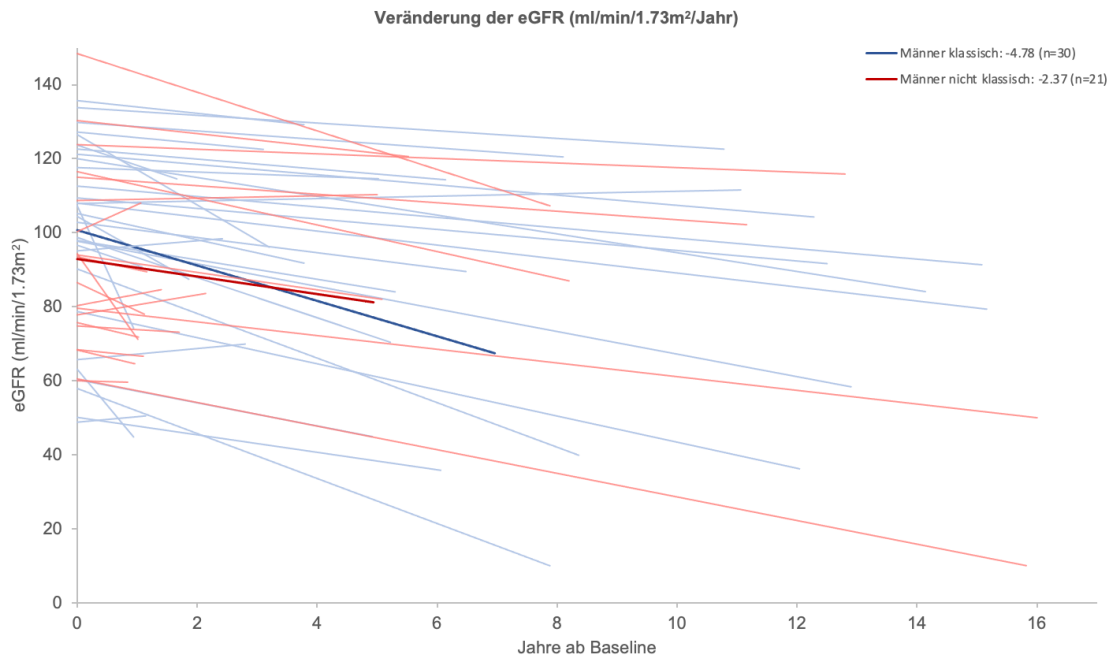


Abbildung 27: Veränderung der eGFR im männlichen Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung der Klassifikation

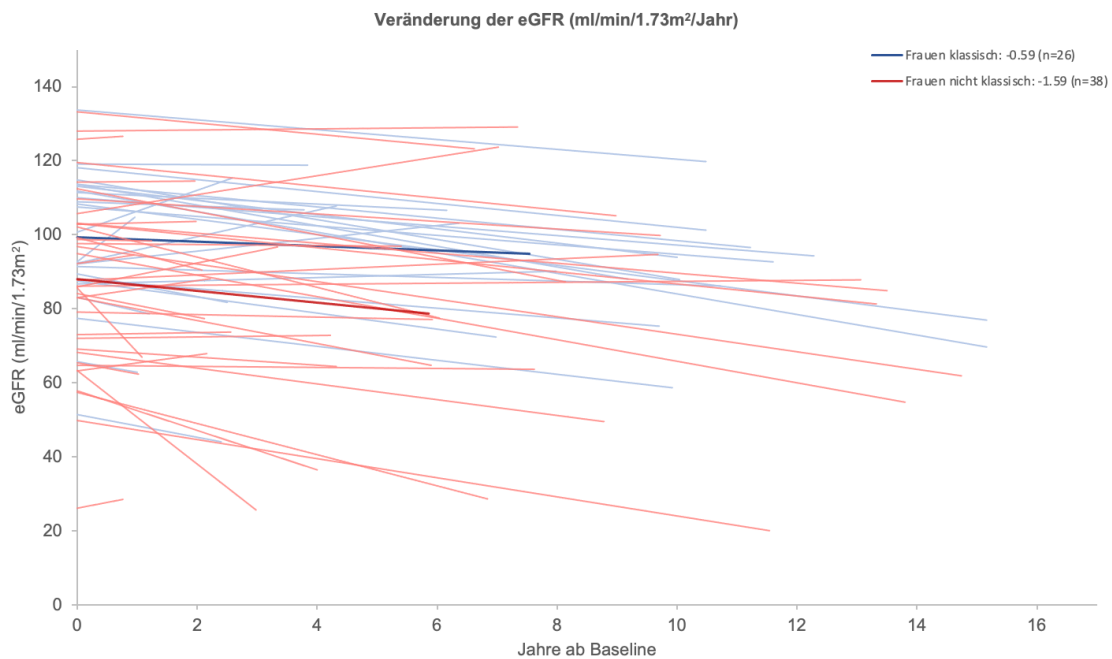


Abbildung 28: Veränderung der eGFR im weiblichen Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung der Klassifikation

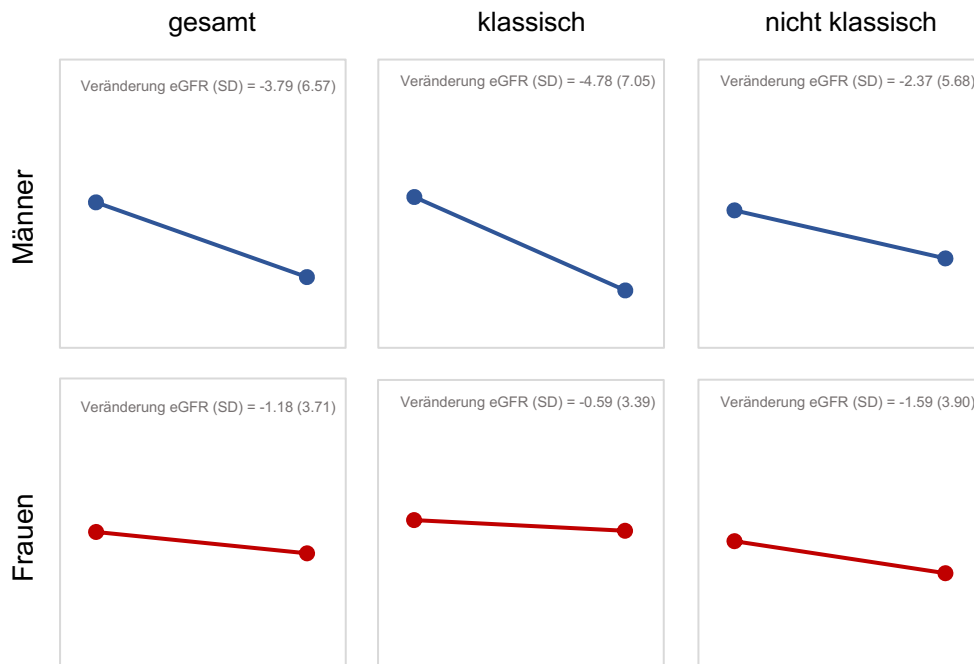
⁴³ U = 486.00, z = -0.11, p = 0.931

3 Ergebnisse

Im korrespondierenden Vergleich von „klassischen“ Männern und „klassischen“ Frauen und „nicht klassischen“ Männern und „nicht „klassischen“ Frauen war jeweils beim männlichen Geschlecht im Mittel eine größere Einbuße an Filtrationsleistung pro Jahr festzustellen als bei den Frauen („klassisch“: -4.78 ± 7.05 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr bei den Männern, -0.59 ± 3.39 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr bei den Frauen; „nicht klassisch“: -2.37 ± 5.68 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr bei den Männern, -1.59 ± 3.90 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr bei den Frauen)⁴⁴.

Der Unterschied zwischen „klassischen“ Männern und „klassischen“ Frauen war statistisch signifikant ($U = 227.00$, $z = -2.68$, $p = 0.007$)⁴⁵.

Darüber hinaus unterschieden sich die „klassischen“ Männer ebenfalls statistisch signifikant von den „nicht klassischen“ Frauen hinsichtlich der Veränderung der eGFR im Zeitverlauf ($U = 329.00$, $z = -2.98$, $p = 0.003$)⁴⁶.



Die y-Achse repräsentiert die eGFR (ml/min/1.73m²).
Die x-Achse entspricht jeweils einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.
SD = Standardabweichung

Abbildung 29: Durchschnittliche Veränderung der eGFR (ml/min/1.73m²/Jahr) der Männer und Frauen im Allgemeinen und unter Berücksichtigung der Klassifikation

⁴⁴ $U = 340.00$, $z = -0.93$, $p = 0.35$; Mdn (Männer „nicht klassisch“) = -1.76 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = -1.06 ml/min/1.73m²/Jahr

⁴⁵ Mdn (Männer „klassisch“) = -2.64 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (Frauen „klassisch“) = -1.42 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.36 (mittlerer Effekt)

⁴⁶ Mdn (Männer „klassisch“) = -2.64 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (Frauen „nicht klassisch“) = -1.06 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.36 (mittlerer Effekt)

3 Ergebnisse

3.2.2.1 Fallbeschreibungen in den Subgruppen

3.2.2.1.1 „Klassische“ Männer

Bei fünf „klassischen“ Männern, bei denen zu Beginn des Beobachtungszeitraumes keine chronisches Niereninsuffizienz vorlag, sank die glomeruläre Filtrationsrate bis zum letzten Follow Up auf ein Niveau $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ab.

Sie waren zu Beginn des Beobachtungszeitraumes 42.0 ± 9.8 (SD) Jahre alt und besaßen zu diesem Zeitpunkt eine mittlere eGFR von 78 ± 16 (SD) ml/min/1.73m^2 .

Bei allen sank die glomeruläre Filtrationsrate mit einer Geschwindigkeit $\leq -1 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{Jahr}$ (-7.51 ± 7.34 (SD) $\text{ml/min/1.73m}^2/\text{Jahr}$).

Auffällig war zudem, dass bei allen bereits bei Erstvorstellung bis auf eine Ausnahme eine starke Proteinurie (UPCR $> 300 \text{ mg/g}$) zu diagnostizieren war.

Ein „klassischer“ Patient, der bereits zu Beginn der Analysen chronisch niereninsuffizient war, erreichte bis zum Ende des Beobachtungszeitraums das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz und wurde dialysepflichtig.

Er war bei Erstvorstellung 38 Jahre alt. Zu diesem Zeitpunkt war bei ihm bereits eine massive Proteinurie (UPCR = 2332 mg/g Kreatinin) festzustellen.

3.2.2.1.2 „Nicht klassische“ Männer

Drei der „nicht klassischen“ Männer erreichten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz.

Sie waren bei Erstvorstellung im Durchschnitt 48.2 ± 16.3 (SD) Jahre alt und besaßen zu diesem Zeitpunkt eine GFR von 67 ± 11 (SD) ml/min/1.73m^2 .

Bei einem dieser Patienten schritt die Nierenerkrankung gemäß der „langsameren“ Progressionsform ($> -1 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{Jahr}$), bei den beiden anderen gemäß der „schnelleren“ Progressionsform ($\leq -1 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{Jahr}$) voran, wobei einer der Letzgenannten am Ende des Beobachtungszeitraums das Stadium der terminalen Niereninsuffizienz erreicht hatte und dialysepflichtig wurde.

Trotz des starken Abfalls der GFR, konnte bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt eine Proteinurie festgestellt werden. Von den beiden anderen Männer hatte nur jener mit „schnellerer“ Abnahme der GFR eine Proteinurie (UPCR = 990 mg/g Kreatinin) bei Erstvorstellung vorzuweisen.

3 Ergebnisse

3.2.2.1.3 „Klassische“ Frauen

Eine „klassische“ Frau, die bei Erstvorstellung noch nicht chronisch niereninsuffizient war, erreichte mit einer durchschnittlichen Abnahme der GFR von 1.89 ml/min/1.73m²/Jahr bis zum Ende des Beobachtungszeitraums das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min/1.73m²/Jahr).

Sie wurde im Alter von 45 Jahren und mit einer eGFR von 77.4 ml/min/1.73m² erstmals im FAZiT vorstellig. Sowohl zu Beginn als auch am Ende des Beobachtungszeitraumes lag bei der Patientin eine Proteinexkretion < 300 mg/g Kreatinin vor.

3.2.2.1.4 „Nicht klassische“ Frauen

Drei „nicht klassische“ Frauen, deren eGFR bei Erstvorstellung über 60 ml/min/1.73m² lag, erfuhren über den Beobachtungszeitraum hinweg einen Progress hin zur chronischen Niereninsuffizienz.

Sie waren zu Beginn der Beobachtungen durchschnittlich 56.8 ± 10.8 (SD) Jahre alt und besaßen zu diesem Zeitpunkt eine mittlere glomeruläre Filtrationsleistung von 75 ± 12 (SD) ml/min/1.73m².

Bei allen sank die glomeruläre Filtrationsrate mit einer Geschwindigkeit ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr (-5.89 ± 5.86 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr).

Bei zwei der drei Frauen lag zu Beginn der Analysen eine Proteinurie mit einer UPCR > 300 mg/g Kreatinin vor.

3.2.2.2 Verlaufsformen der Nierenerkrankung bei Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation

„Klassische“ Männer waren zu einem größeren Anteil (86.7%, 26 von 30) von der „schnelleren“ Progressionsform der Nierenerkrankung (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) betroffen als „nicht klassische“ Männer (61.9%, 13 von 21).

Gleiches traf auch für das weibliche Kollektiv zu (65.4% der „klassischen“ Frauen, 52.6% der „nicht klassischen“ Frauen).

In der männlichen Kohorte konnte auf einem Signifikanzniveau von 10% ein Zusammenhang zwischen der Klassifikation der Patienten und der Progressionsform der Nierenerkrankung nachgewiesen werden ($p = 0.051$ im Fisher-Exact-Test).

Im weiblichen Kollektiv war in diesem Kontext kein statistisch signifikanter Zusammenhang gegeben ($\chi^2(1) = 1.03$, $p = 0.310$).

3 Ergebnisse

Sowohl in der Gruppe der „klassisch“ Erkrankten als auch in der Gruppe der „nicht klassisch“ Erkrankten wurde jeweils bei prozentual mehr Männern ein „schnellerer“ Progress beobachtet als bei den Frauen („klassisch“: 86.7 % der Männer, 65.4% der Frauen; „nicht klassisch“: 61.9% der Männer, 52.6% der Frauen), ohne dass jeweils innerhalb der beiden Klassifikationsgruppen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Geschwindigkeit in der Abnahme der glomerulären Filtrationsrate nachzuweisen war („klassisch“: $\chi^2(1) = 3.54$, $p = 0.060$; „nicht klassisch“: $\chi^2(1) = 0.47$, $p = 0.492$).

Bei den „klassischen“ Männern war bei beiden Verlaufsformen im Vergleich zu den „nicht klassischen“ Männern jeweils ein etwas größerer Verlust der Filtrationsleistung pro Jahr im Durchschnitt zu beobachten:

Die „klassischen“ Männer mit „schnellerer Progression“ ($n = 26$) verloren durchschnittlich 5.52 ± 7.30 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr an glomerulärer Filtrationsleistung, die „nicht klassischen“ Männer mit „schnellerer Progression“ ($n = 13$) dagegen 4.80 ± 5.70 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr⁴⁷.

Bei Männern mit „langsamerem“ Progress blieb die Nierenfunktion bei den „klassischen“ Patienten ($n = 4$) mit einer Veränderung von 0.07 ± 0.45 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr nahezu konstant, bei „nicht klassischen“ Männern ($n = 8$) stieg die eGFR durchschnittlich um 1.58 ± 2.76 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr an⁴⁸.

Im weiblichen Kollektiv waren im Vergleich zu den Männern gegensätzliche Beobachtungen anzustellen. Bei beiden Progressionsformen war bei den „nicht klassischen“ Frauen ein größerer Verlust beziehungsweise ein geringerer Zuwachs der eGFR festzustellen:

„Klassische“ Frauen mit „schnellerer“ Progression der CKD ($n = 17$) verloren durchschnittlich 2.20 ± 0.77 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr, während „nicht klassische“ Frauen mit entsprechender Dynamik in der Abnahme der Nierenfunktion ($n = 18$) eine Einbuße an glomerulärer Filtrationsleistung von durchschnittlich 3.92 ± 4.03 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr zu verzeichnen hatten⁴⁹.

⁴⁷ U = 168.50, z = -0.01, p = 0.988;

Mdn (Männer „klassisch“ mit „schnellerer“ Progression) = -3.20 ml/min/1.73m²/Jahr,
Mdn (Männer „nicht klassisch“ mit „schnellerer“ Progression) = -3.50 ml/min/1.73m²/Jahr

⁴⁸ U = 13.00, z = -0.51, p = 0.683;

Mdn (Männer „klassisch“ mit „langsamerer“ Progression) = 0.14 ml/min/1.73m²/Jahr,
Mdn (Männer „nicht klassisch“ mit „langsamerer“ Progression) = 0.84 ml/min/1.73m²/Jahr

⁴⁹ U = 114.00, z = -1.71, p = 0.088;

Mdn (Frauen „klassisch“ mit „schnellerer“ Progression) = -2.07 ml/min/1.73m²/Jahr,
Mdn (Frauen „nicht klassisch“ mit „schnellerer“ Progression) = -2.96 ml/min/1.73m²/Jahr

3 Ergebnisse

Unter den Frauen mit einer Veränderung der eGFR von > -1 ml/min/1.73m²/Jahr („langsamere“ Progression) nahm die Filtrationsleistung im Mittel bei beiden Klassifikationssubgruppen zu, bei den 9 „klassischen“ Frauen (2.44 ± 4.36 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) jedoch stärker als bei den 18 „nicht klassischen“ Frauen (1.00 ± 1.26 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr)⁵⁰.

Die Analyse der Unterschiede zwischen Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation und Form der Progression ergab bis auf den Vergleich von „nicht klassischen“ Männern und Frauen mit „langsamerer“ Progression einen stärkeren Verlust beziehungsweise einen geringeren Zuwachs der eGFR im männlichen Kollektiv^{51 52 53 54}. Der Unterschied zwischen „klassischen“ Männern und Frauen mit „schnellerer“ Progression („klassische“ Männer mit „schnellerer“ Progression: -5.52 ± 7.30 ml/min/1.73m²/Jahr, „klassische“ Frauen mit „schnellerer“ Progression: -2.20 ± 0.77 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) war dabei auf einem Niveau von 10% statistisch signifikant ($U = 145.00$, $z = -1.89$, $p = 0.059$)⁵¹.

3.2.3 Vergleich von Männern und Frauen mit und ohne Enzyersatztherapie unter Berücksichtigung der Klassifikation

Statistisch signifikante Unterschiede in der Veränderung der eGFR im Zeitverlauf im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung lagen im männlichen Kollektiv bei den „klassischen“ Patienten mit ERT ($z = -4.24$, $p < 0.001$)⁵⁵, den „klassischen“ Patienten ohne ERT ($z = -2.02$, $p = 0.043$)⁵⁶ und den „nicht klassischen“ Patienten mit ERT ($z = -2.86$, $p = 0.004$)⁵⁷ vor.

Bei den Frauen büßten die „klassischen“ Patientinnen mit Enzyersatztherapie ($z = -2.35$, $p = 0.019$)⁵⁸ und die „nicht klassischen“ Patientinnen ohne Enzyersatztherapie

⁵⁰ $U = 80.00$, $z = -0.05$, $p = 0.980$;

Mdn (Frauen „klassisch“ mit „langsamerer“ Progression) = 0.43 ml/min/1.73m²/Jahr,

Mdn (Frauen „nicht klassisch“ mit „langsamerer“ Progression) = 0.34 ml/min/1.73m²/Jahr

⁵¹ „klassisch“ mit „schnellerer“ Progression: $U = 145.00$, $z = -1.89$, $p = 0.059$;

Mdn (Männer) = -3.20 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (Frauen) = -2.07 ml/min/1.73m²/Jahr

⁵² „klassisch“ mit „langsamerer“ Progression: $U = 14.00$, $z = -0.62$, $p = 0.604$;

Mdn (Männer) = 0.14 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (Frauen) = 0.43 ml/min/1.73m²/Jahr

⁵³ „nicht klassisch“ mit „schnellerer“ Progression: $U = 109.00$, $z = -0.77$, $p = 0.439$;

Mdn (Männer) = -3.50 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (Frauen) = -2.96 ml/min/1.73m²/Jahr

⁵⁴ „nicht klassisch“ mit „langsamerer“ Progression: $U = 71.00$, $z = -0.06$, $p = 0.978$;

Mdn (Männer) = 0.84 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (Frauen) = 0.34 ml/min/1.73m²/Jahr

⁵⁵ Mdn (Männer „klassisch“ mit ERT) = -2.67 ml/min/1.73m²/Jahr;

Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.85 (starker Effekt)

⁵⁶ Mdn (Männer „klassisch“ ohne ERT) = -1.38 ml/min/1.73m²/Jahr;

Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.90 (starker Effekt)

⁵⁷ Mdn (Männer „nicht klassisch“ mit ERT) = -1.85 ml/min/1.73m²/Jahr;

Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.69 (starker Effekt)

⁵⁸ Mdn (Frauen „klassisch“ mit ERT) = -1.90 ml/min/1.73m²/Jahr;

Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.63 (starker Effekt)

3 Ergebnisse

($z = -0.61, p = 0.011$)⁵⁹ statistisch signifikant mehr an glomerulärer Filtrationsleistung pro Jahr ein als bei Gesunden zu erwarten wäre.

Unter den „klassischen“ Männern verloren diejenigen mit ERT ($n = 25$) (-5.09 ± 7.58 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) durchschnittlich mehr eGFR pro Jahr als jene, bei denen keine Enzymsubstitution ($n = 5$) durchgeführt wurde (-3.20 ± 3.49 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr)⁶⁰.

Im Kollektiv der „nicht klassischen“ Männern verschlechterte sich die glomeruläre Filtrationsrate derer mit Enzymersatztherapie ($n = 17$) ebenfalls, nämlich um durchschnittlich 3.27 ± 5.63 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr, während sich bei den vier „klassischen“ Männern, die keine Therapie erhalten hatten, die eGFR sich im Mittel um 1.44 ± 4.67 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr verbesserte⁶¹.

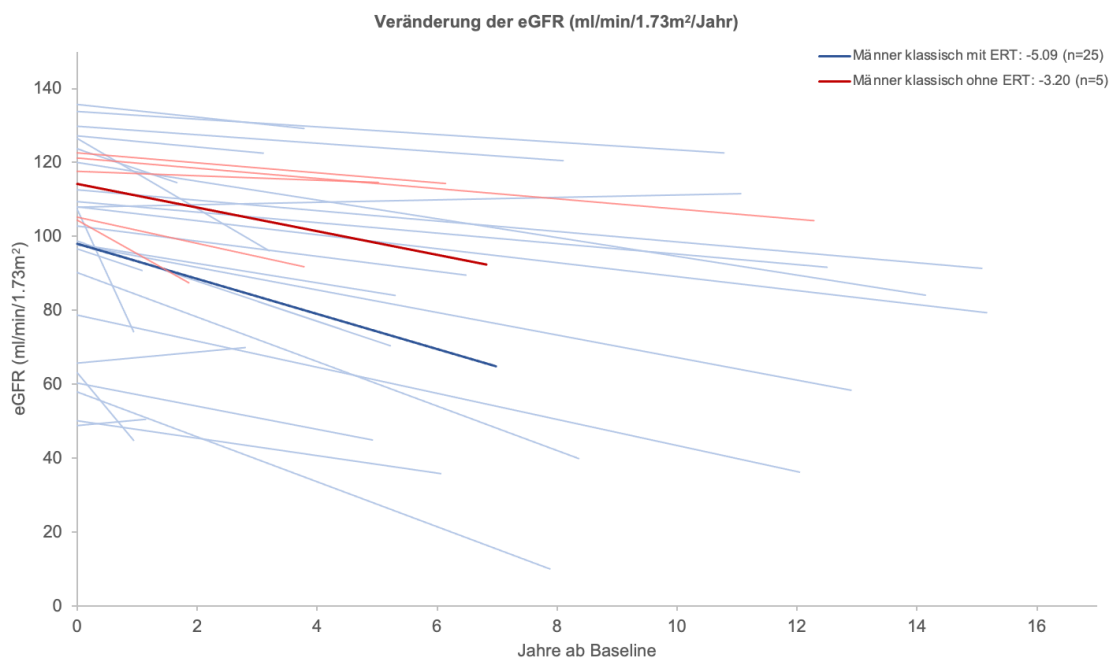


Abbildung 30: Veränderung der eGFR im männlichen "klassischen" Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung des Status der ERT

⁵⁹ Mdn (Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT) = -0.13 ml/min/1.73m²/Jahr; Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.38 (mittlerer Effekt)

⁶⁰ $U = 50.00, z = -0.70, p = 0.487$;
Mdn (Männer „klassisch“ mit ERT) = -2.67 ml/min/1.73m²/Jahr,
Mdn (Männer „klassisch“ ohne ERT) = -1.38 ml/min/1.73m²/Jahr

⁶¹ $U = 17.00, z = -1.52, p = 0.144$;
Mdn (Männer „nicht klassisch“ mit ERT) = -1.85 ml/min/1.73m²/Jahr,
Mdn (Männer „nicht klassisch“ ohne ERT) = 1.04 ml/min/1.73m²/Jahr

3 Ergebnisse

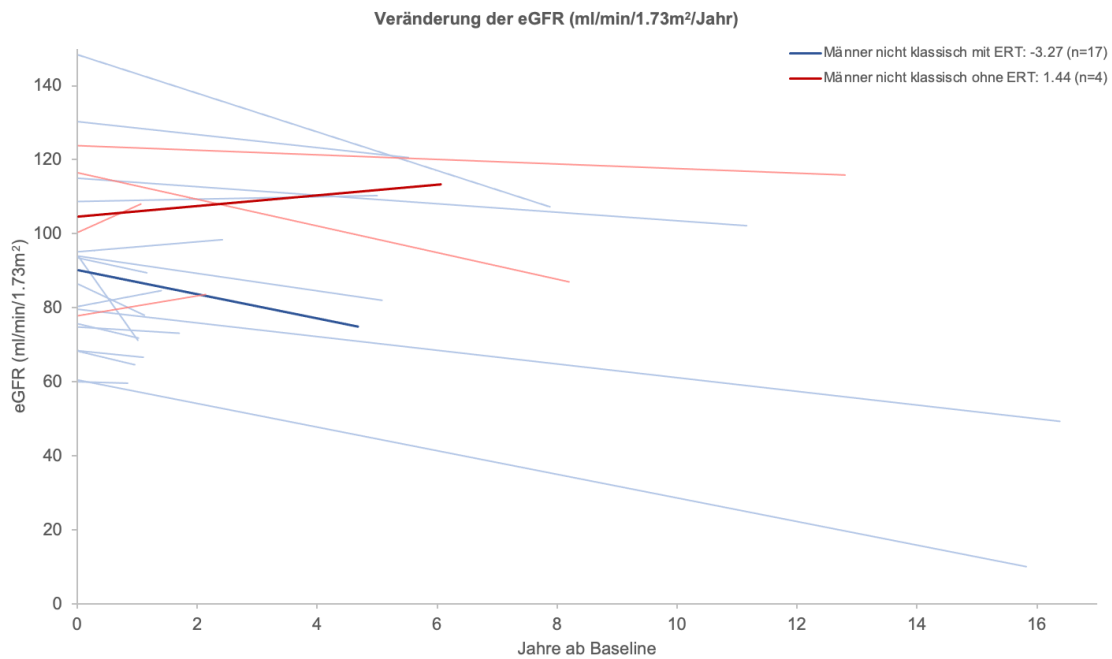


Abbildung 31: Veränderung der eGFR im männlichen "nicht klassischen" Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung des Status der ERT

Im weiblichen Kollektiv fiel der Verlust der Nierenfunktion bei den „klassischen“ Patientinnen mit ERT (n = 14) (-0.95 ± 4.03 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr), den „klassischen“ Patientinnen ohne ERT (n = 12) (-0.18 ± 2.59 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) und den „nicht klassischen“ Patientinnen ohne ERT (n = 18) (-0.25 ± 1.82 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) gering aus.

Bei den „nicht klassischen“ Frauen mit ERT (n = 20) war eine deutlichere Abnahme der glomerulären Filtrationsrate von 2.80 ± 4.85 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr zu verzeichnen.

In beiden Klassifikationssubgruppen lag der Unterschied zwischen Frauen mit und ohne ERT auf einem Signifikanzniveau von 10% („klassisch“: $U = 50.50$, $z = -1.72$, $p = 0.085$ ⁶²; „nicht klassisch“: $U = 113.00$, $z = -1.96$, $p = 0.050$ ⁶³).

⁶² Mdn (Frauen „klassisch“ mit ERT) = -1.90 ml/min/1.73m²/Jahr,
 Mdn (Frauen „klassisch“ ohne ERT) = -1.03 ml/min/1.73m²/Jahr;
 Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.34 (mittlerer Effekt)

⁶³ Mdn (Frauen „nicht klassisch“ mit ERT) = -2.47 ml/min/1.73m²/Jahr,
 Mdn (Frauen „nicht klassisch“ ohne ERT) = -0.13 ml/min/1.73m²/Jahr;
 Effektstärke r nach Cohen (1992) = 0.34 (mittlerer Effekt)

3 Ergebnisse

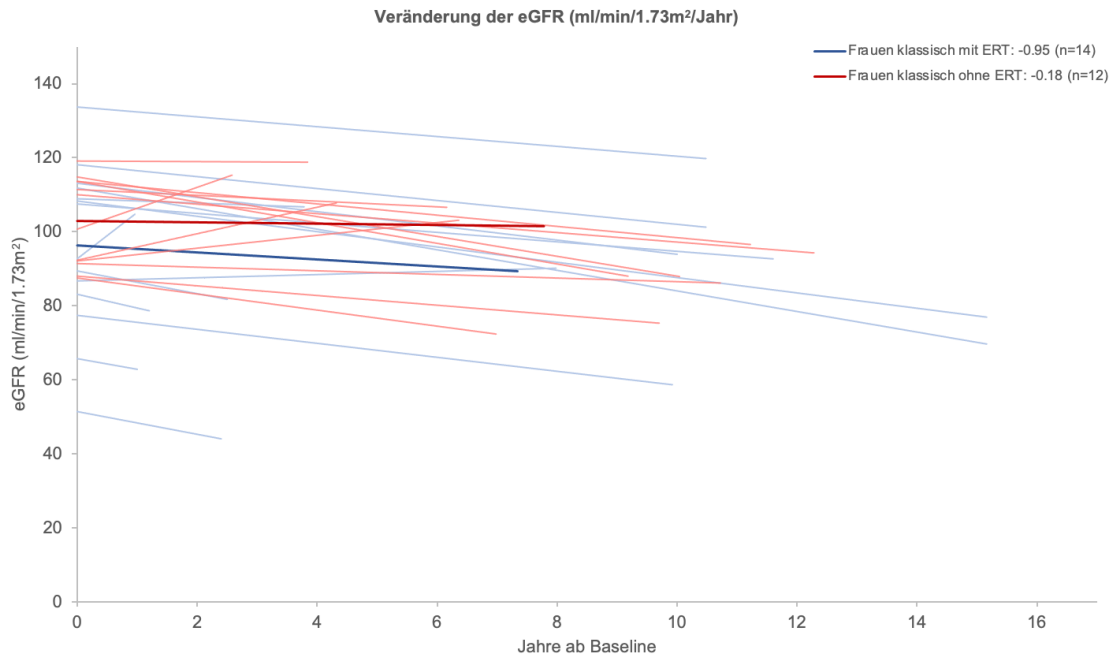


Abbildung 32: Veränderung der eGFR im weiblichen "klassischen" Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung des Status der ERT

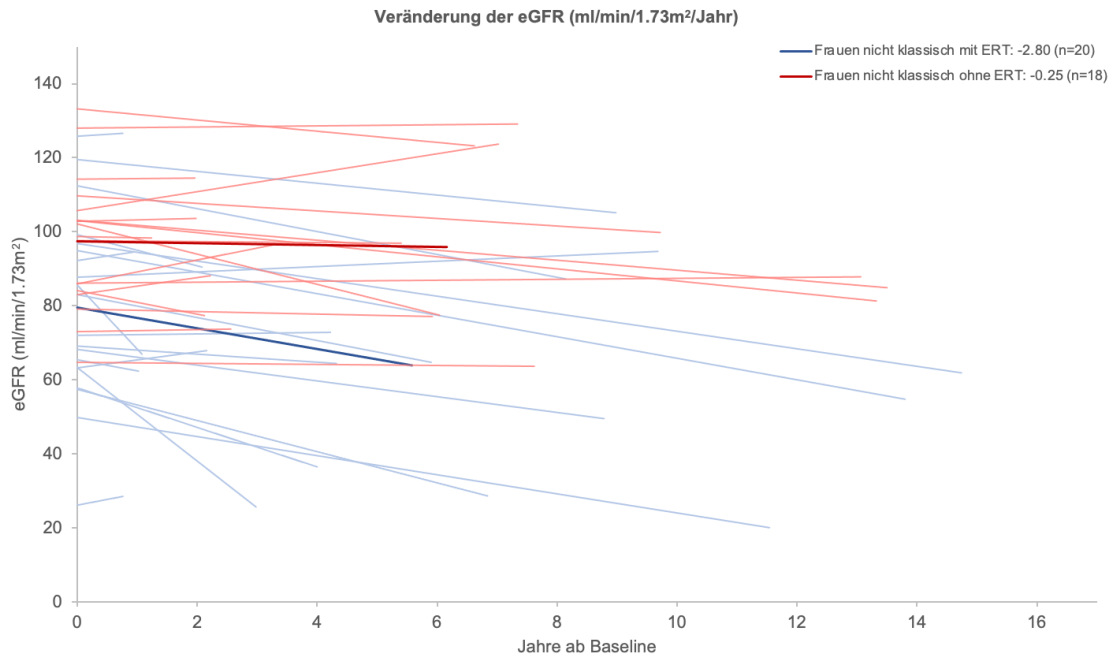
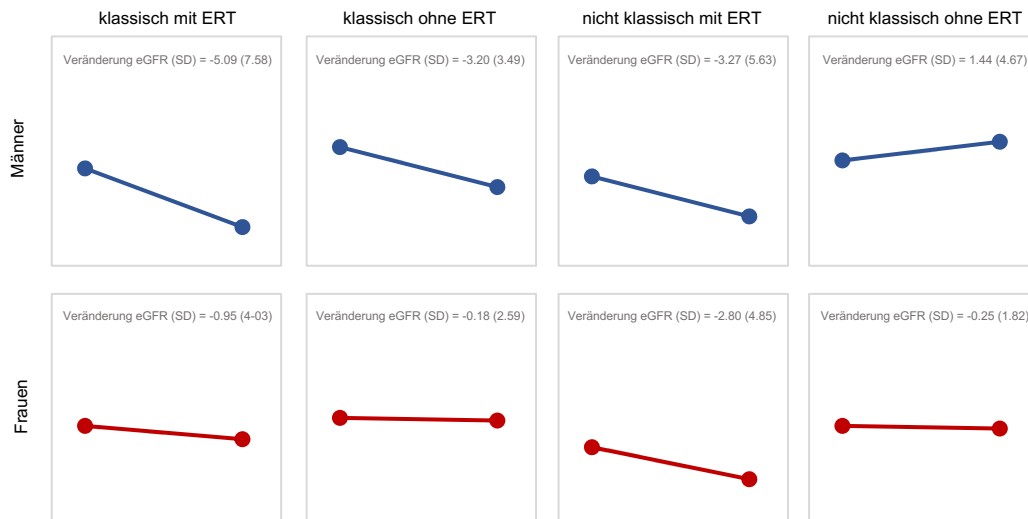


Abbildung 33: Veränderung der eGFR im weiblichen "nicht klassischen" Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung des Status der ERT

3 Ergebnisse



Die y-Achse repräsentiert die eGFR (ml/min/1.73m²).
Die x-Achse entspricht jeweils einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten.
SD = Standardabweichung

Abbildung 34: Veränderung der eGFR (ml/min/1.73m²/Jahr) der Männer und Frauen mit und ohne ERT unter Berücksichtigung der Klassifikation

3.2.3.1 Verlaufsformen der Nierenerkrankung bei Männern und Frauen mit und ohne Enzyersatztherapie unter Berücksichtigung der Klassifikation

Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen waren in beiden Klassifikationsgruppen unter denjenigen mit ERT prozentual mehr Patientinnen und Patienten von einem „schnelleren“ Verlauf (Veränderung der eGFR ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) betroffen als bei den Erkrankten ohne Enzyersatztherapie (88% der „klassischen“ Männer mit ERT, 80% der „klassischen“ Männer ohne ERT; 70.6% der „nicht klassischen“ Männer mit ERT, 25.0% der „nicht klassischen“ Männer ohne ERT; 78.6% der „klassischen“ Frauen mit ERT, 50% der „klassischen“ Frauen ohne ERT; 70% der „nicht klassischen“ Frauen mit ERT, 33.3% der „nicht klassischen“ Frauen ohne ERT)^{64 65 66}.

In der Gruppe der „nicht klassischen“ Frauen lag ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung der Enzyersatztherapie und der Progressionsform der Nierenerkrankung vor ($\chi^2(1) = 5.11, p = 0.024$). „Nicht klassische“ Patientinnen mit ERT hatten eine etwa fünffach größere Chance für eine „schnellere“ Progression der Nierenerkrankung als „nicht klassische“ Patientinnen ohne ERT (OR = 4.67; 95%-CI, 1.19 bis 18.35).

⁶⁴ Männer „klassisch“ mit ERT versus Männer „klassisch“ ohne ERT: p = 0.538 (Fisher-Exact-Test)

⁶⁵ Männer „nicht klassisch“ mit ERT versus Männer „nicht klassisch“ ohne ERT: p = 0.253 (Fisher-Exact-Test)

⁶⁶ Frauen „klassisch“ mit ERT versus Frauen „klassisch“ ohne ERT: p = 0.218 (Fisher-Exact-Test)

3 Ergebnisse

Im Kollektiv mit „schnellerem“ Progress wurden sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen mit Enzymsersatztherapie höhere Verluste an Filtrationsleistung pro Jahr ermittelt als bei jenen ohne Enzymsubstitution und gleicher Dynamik in der Abnahme der eGFR („klassische“ Männer mit „schnellerer“ Progression: -5.83 ± 7.80 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr mit ERT, -3.85 ± 3.66 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr ohne ERT; „nicht klassische“ Männer mit „schnellerer“ Progression: -4.90 ± 5.95 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr mit ERT, -3.60 ml/min/1.73m²/Jahr ohne ERT; „klassische“ Frauen mit „schnellerer Progression“: -2.33 ± 0.81 (SD) ml/min/1,73m²/Jahr mit ERT, -1.96 ± 0.69 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr ohne ERT; „nicht klassische“ Frauen mit „schnellerer“ Progression: -4.69 ± 4.59 ml/min/1.73m²/Jahr mit ERT versus -2.13 ± 1.22 ml/min/1.73m²/Jahr ohne ERT)^{67 68 69 70}.

Im Gegensatz dazu wurde in der Kohorte mit „langsamerem“ Progress bis auf eine Ausnahme bei denjenigen mit ERT im Durchschnitt eine geringere Abnahme beziehungsweise stärkere Zunahme der eGFR pro Jahr beobachtet als bei den Erkrankten ohne ERT („klassische“ Männer mit „langsamerer“ Progression: 0.3 ± 0.45 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr mit ERT, -0.60 ml/min/1.73m²/Jahr ohne ERT; „klassische“ Frauen mit „langsamerer Progression“: 4.12 ± 7.28 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr mit ERT, 1.60 ± 2.58 (SD) ohne ERT; „nicht klassische“ Frauen mit „langsamerer“ Progression: 1.61 ± 1.13 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr mit ERT, 0.69 ± 1.25 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr ohne ERT)^{71 72 73}. Lediglich bei den „nicht klassischen“ Männern mit „langsamerer Progression“ nahm die glomeruläre Filtrationsrate bei den Patienten ohne ERT stärker zu als bei jenen mit ERT (0.66 ± 1.62 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr mit ERT, 3.12 ± 3.97 ml/min/1.73m²/Jahr ohne ERT)⁷⁴.

In der Gruppe der „nicht klassischen“ Frauen mit „langsamerer“ Progression unterschieden sich die Frauen mit Enzymsubstitution (1.61 ± 1.13 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) von den Frauen ohne Enzymsubstitution (0.69 ± 1.25 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr) auf einem Signifikanzniveau von 10% ($U = 17.00$, $z = -1.78$, $p = 0.083$)⁷⁵.

⁶⁷ Männer „klassisch“ mit „schnellerer Progression“: $U = 35.00$, $z = -0.64$, $p = 0.560$;

Mdn (mit ERT) = -3.2 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (ohne ERT) = -2.46 ml/min/1.73m²/Jahr

⁶⁸ Männer „nicht klassisch“ mit „schnellerer“ Progression: $U = 5.00$, $z = -0.27$, $p = 0.923$;

Mdn (mit ERT) = -3.34 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (ohne ERT) = -3.60 ml/min/1.73m²/Jahr

⁶⁹ Frauen „klassisch“ mit „schnellerer“ Progression: $U = 22.50$, $z = -1.06$, $p = 0.301$;

Mdn (mit ERT) = -2.07 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (ohne ERT) = -1.84 ml/min/1.73m²/Jahr

⁷⁰ Frauen „nicht klassisch“ mit „schnellerer“ Progression: $U = 22.00$, $z = -1.65$, $p = 0.109$;

Mdn (mit ERT) = -3.05 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (ohne ERT) = -1.57 ml/min/1.73m²/Jahr

⁷¹ Männer „klassisch“ mit „langsamerer“ Progression: $U = 0.00$, $z = -1.34$, $p = 0.500$;

Mdn (mit ERT) = 0.50 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (ohne ERT) = -0.60 ml/min/1.73m²/Jahr

⁷² Frauen „klassisch“ mit „langsamerer“ Progression: $U = 8.00$, $z = 0 -0.26$, $p = 0.905$;

Mdn (mit ERT) = 0.43 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (ohne ERT) = 0.83 ml/min/1.73m²/Jahr

⁷³ Frauen „nicht klassisch“ mit „langsamerer Progression“: $U = 17.00$, $z = -1.78$, $p = 0.083$;

Mdn (mit ERT) = 1.60 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (ohne ERT) = 0.15 ml/min/1.73m²/Jahr

⁷⁴ Männer „nicht klassisch“ mit „langsamerer Progression“: $U = 5.00$, $z = -0.75$, $p = 0.571$;

Mdn (mit ERT) = 0.32 ml/min/1.73m²/Jahr, Mdn (ohne ERT) = 2.70 ml/min/1.73m²/Jahr

⁷⁵ Frauen „nicht klassisch“ mit „langsamerer Progression“: Mdn (mit ERT) = 1.60 ml/min/1.73m²/Jahr,

Mdn (ohne ERT) = 0.15 ml/min/1.73m²/Jahr

3 Ergebnisse

	Gruppe	Median (ml/min/1.73m ² /Jahr)	Anzahl N	Teststatistik z	p - Wert	Effektstärke r
Männer	gesamt	-2.10	51	-5.03	< 0.001***	0.70
	klassisch	-2.64	30	-4.66	< 0.001***	0.85
	klassisch mit ERT	-2.67	25	-4.24	< 0.001***	0.85
	klassisch ohne ERT	-1.38	5	-2.02	0.043*	0.90
	nicht klassisch	-1.76	21	-2.31	0.021*	0.50
	nicht klassisch mit ERT	-1.85	17	-2.86	0.004**	0.69
	nicht klassisch ohne ERT	-1.04	4	0.37	0.715	
Frauen	gesamt	-1.32	64	-3.28	0.01*	0.41
	klassisch	-1.42	26	-2.22	0.026*	0.44
	klassisch mit ERT	-1.90	14	-2.35	0.019*	0.63
	klassisch ohne ERT	-1.03	12	-0.71	0.480	
	nicht klassisch	-1.06	38	-2.36	0.018*	0.38
	nicht klassisch mit ERT	-2.47	20	-2.54	0.542	
	nicht klassisch ohne ERT	-0.13	18	-0.61	0.011*	0.14

Nullhypothese H₀: Veränderung der eGFR = 0 ml/min/1.73m²/Jahr

Alternativhypothese H₁: Veränderung der eGFR ≠ 0 ml/min/1.73m²/Jahr

*** p ≤ 0.001, ** p ≤ 0.01, * p ≤ 0.05

Tabelle 12: Wilcoxon-Test in einer Stichprobe: Veränderung der eGFR in den Subgruppen des Patientenkollektivs

3 Ergebnisse

Vergleich	Median (ml/min/1.73m ² /Jahr)	Anzahl N	U	z	p - Wert	Effektstärke r
Männer	-2.10	51	1125.00	-2.85	0.004**	0.27
Frauen	-1.32	64				
Männer klassisch	-2.64	30	234.50	-1.54	0.123	
Männer nicht klassisch	-1.76	21				
Frauen klassisch	-1.42	26	486.00	-0.11	0.913	
Frauen nicht klassisch	-1.06	38				
Männer klassisch	-2.64	39	227.00	-2.68	0.007**	0.36
Frauen klassisch	-1.42	26				
Männer nicht klassisch	-1.76	21	340.00	-0.93	0.350	
Frauen nicht klassisch	-1.06	38				
Männer klassisch	-2.64	30	329.00	-2.98	0.003**	0.36
Frauen nicht klassisch	-1.06	38				
Männer nicht klassisch	-1.76	21	229.00	-0.94	0.346	
Frauen klassisch	-1.42	28				

*** $p \leq 0.001$, ** $p \leq 0.01$, * $p \leq 0.05$

Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung des Geschlechts und der Klassifikation

3 Ergebnisse

Vergleich	Median (ml/min/1.73m ² /Jahr)	Anzahl N	U	z	p - Wert
Männer klassisch mit ERT	-2.67	25			
Männer klassisch ohne ERT	-1.38	5	50.00	-0.70	0.487
<hr/>					
Männer nicht klassisch mit ERT	-1.85	17			
Männer nicht klassisch ohne ERT	1.04	4	17.00	-1.52	0.144
<hr/>					
Männer klassisch mit ERT	-2.67	25			
Männer nicht klassisch mit ERT	-1.85	17	170.50	-1.08	0.282
<hr/>					
Männer klassisch ohne ERT	-1.38	5			
Männer nicht klassisch ohne ERT	1.04	4	5.00	-1.22	0.286
<hr/>					
Frauen klassisch mit ERT	-1.90	14			
Frauen klassisch ohne ERT	-1.03	12	50.50	-1.72	0.085
<hr/>					
Frauen nicht klassisch mit ERT	-2.47	20			
Frauen nicht klassisch ohne ERT	-0.13	18	113.00	-1.96	0.050
<hr/>					
Frauen klassisch mit ERT	-1.90	14			
Frauen nicht klassisch mit ERT	-2.47	20	120.00	-0.70	0.484
<hr/>					
Frauen klassisch ohne ERT	-1.03	12			
Frauen nicht klassisch ohne ERT	-0.13	18	92.00	-0.68	0.498
<hr/>					
Männer klassisch mit ERT	-2.67	25			
Frauen klassisch mit ERT	-1.90	14	120.00	-1.61	0.107
<hr/>					
Männer klassisch ohne ERT	-1.38	5			
Frauen klassisch ohne ERT	-1.03	12	15.00	-1.58	0.130
<hr/>					
Männer nicht klassisch mit ERT	-1.85	17			
Frauen nicht klassisch mit ERT	-2.47	20	164.00	-0.18	0.855
<hr/>					
Männer nicht klassisch ohne ERT	1.04	4			
Frauen nicht klassisch ohne ERT	-0.13	18	30.00	-0.51	0.652

Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung des Geschlechts, der Klassifikation und des Status der ERT

3 Ergebnisse

Veränderung eGFR (ml/min/1.73m ² /Jahr)	Männer				Frauen				
	schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		
	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	
gesamt									
Anzahl N	39	12	51	37	27	64	115		
n (%)	39 (100.0%)	12 (100.0%)	51 (100.0%)	37 (100.0%)	27 (100.0%)	64 (100.0%)	115 (100.0%)		
Mittelwert (SD)	-5.28 (6.74)	1.08 (2.34)	-3.79 (6.57)	-3.13 (3.09)	1.48 (2.71)	-1.18 (3.71)	-2.34 (5.31)		
Median (25 th , 75 th)	-3.36 (-6.02, -1.76)	0.41 (-0.57, 2.37)	-2.10 (-4.39, -1.04)	-2.58 (-3.09, -1.56)	0.40 (-0.13, 2.45)	-1.32 (-2.79, 0.18)	-1.63 (-3.19, -0.14)		
klassisch									
Anzahl N	26	4	30	17	9	26	56		
n (%)	26 (100.0%)	4 (100.0%)	30 (100.0%)	17 (100.0%)	9 (100.0%)	26 (100.0%)	56 (100.0%)		
Mittelwert (SD)	-5.52 (7.30)	0.07 (0.58)	-4.78 (7.05)	-2.20 (0.77)	2.44 (4.36)	-0.59 (3.39)	-2.83 (5.99)		
Median (25 th , 75 th)	-3.20 (-6.16, -1.67)	0.14 (-0.50, 0.58)	-2.64 (-6.03, -1.37)	-2.07 (-2.83, -1.42)	0.43 (-0.53, 4.62)	-1.42 (-2.70, -0.39)	-1.90 (-3.29, -1.07)		
klassisch mit ERT									
Anzahl N	22	3	25	11	3	14	39		
n (%)	22 (100.0%)	3 (100.0%)	25 (100.0%)	11 (100.0%)	3 (100.0%)	14 (100.0%)	39 (100.0%)		
Mittelwert (SD)	-5.83 (7.80)	0.30 (0.45)	-5.09 (7.58)	-2.33 (0.81)	4.12 (7.28)	-0.95 (4.03)	-3.60 (6.77)		
Median (25 th , 75 th)*	-3.20 (-6.16, -1.83)	0.50	-2.67 (-6.05, -1.46)	-2.07 (-3.07, -1.61)	0.43	-1.90 (-2.93, -1.10)	-2.10 (-3.72, -1.33)		
klassisch ohne ERT									
Anzahl N	4	1	5	6	6	12	17		
n (%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)	17 (100.0%)		
Mittelwert (SD)	-3.85 (3.66)	-0.60	-3.20 (3.49)	-1.96 (0.68)	1.60 (2.58)	-0.18 (2.59)	-1.07 (3.11)		
Median (25 th , 75 th)*	-2.46 (-7.73, -1.36)	-0.60	-1.38 (-6.33, -0.98)	-1.84 (-2.71, -1.30)	0.83 (-0.56, 4.10)	-1.03 (-2.01, 1.28)	-1.31 (-2.42, -0.29)		

3 Ergebnisse

nicht klassisch										
Anzahl N	13	8	21	20	18	38	59			
n (%)	13 (100.0%)	8 (100.0%)	21 (100.0%)	20 (100.0%)	18 (100.0%)	38 (100.0%)	59 (100.0%)			
Mittelwert (SD)	-4.80 (5.70)	1.58 (2.76)	-2.37 (5.68)	-3.92 (4.03)	1.00 (1.26)	-1.59 (3.90)	-1.87 (4.58)			
Median (25 th , 75 th)	-3.50 (-4.54, -1.81)	0.84 (-0.58, 2.99)	-1.76 (-3.71, -0.07)	-2.96 (-4.18, -1.61)	0.34 (0.07, 2.34)	-1.06 (-3.03, 0.30)	-1.35 (-3.19, 0.27)			
nicht klassisch mit ERT										
Anzahl N	12	5	17	14	6	20	37			
n (%)	12 (100.0%)	5 (100.0%)	17 (100.0%)	14 (100.0%)	6 (100.0%)	20 (100.0%)	37 (100.0%)			
Mittelwert (SD)	-4.90 (5.94)	0.66 (1.62)	-3.27 (5.63)	-4.69 (4.59)	1.61 (1.13)	-2.80 (4.85)	-3.01 (5.15)			
Median (25 th , 75 th)	-3.34 (-4.88, -1.78)	0.32 (-0.73, 2.22)	-1.85 (-3.85, -0.73)	-3.05 (-4.49, -2.31)	1.60 (0.59, 2.62)	-2.47 (-3.93, 0.59)	-2.36 (-3.85, -0.14)			
nicht klassisch ohne ERT										
Anzahl N	1	3	4	6	12	18	22			
n (%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)	18 (100.0%)	22 (100.0%)			
Mittelwert (SD)	-3.60	3.12	1.44 (4.67)	-2.13 (1.22)	0.69 (1.25)	-0.25 (1.82)	0.06 (2.50)			
Median (25 th , 75 th)*	-3.60	2.70	1.04 (-2.85, 6.14)	-1.57 (-3.41, -1.27)	0.15 (-0.14, 1.82)	-0.13 (-1.39, 0.30)	-0.13 (-1.39, 0.88)			

* Angabe der 25. und 75. Perzentile ab einer Gruppengröße n ≥ 4

Tabelle 15: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Veränderung der eGFR in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Progressionsform

3.2.3.2 Multiple Regressionsanalyse zur Veränderung der eGFR im Gesamtkollektiv: Vergleich der Modelle

3.2.3.2.1 Modell 1

Im ersten Modell wurde die Auswirkung des *Geschlechts* und der *Klassifikation* der Erkrankten auf die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Zeitverlauf untersucht.

In dieser multiplen Regressionsanalyse konnte ein statistisch signifikanter Einfluss der oben genannten unabhängigen Variablen auf die Veränderung der eGFR pro Jahr nachgewiesen werden ($F(2, 108) = 3.136, p = 0.048$).

Männer verloren ceteris paribus (c. p.) 2.43 ml/min/1.73m² mehr an glomerulärer Filtrationsleistung pro Jahr als Frauen ($\beta_{\text{Geschlecht}} = -2.43$; [95% CI], -4.49 bis -0.38; $p = 0.02$). 3.8 % der Varianz der Veränderung der eGFR pro Jahr ließen sich durch das Modell erklären⁷⁶.

Die Klassifikation der Patientinnen und Patienten beeinflussten in diesem Modell die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate im Zeitverlauf nicht statistisch signifikant ($\beta_{\text{Klassifikation}} = -0.50$; [95% CI], -2.54 bis 1.54; $p = 0.63$).

3.2.3.2.2 Modell 2

Modell 2 diente der Untersuchung des Einflusses des *Geschlechts*, der *Klassifikation* sowie des *Alters*, der *eGFR* und der *Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR) bei Baseline* auf die Veränderung der eGFR pro Jahr. Bei den letzten drei genannten unabhängigen Variablen erfolgte vorab eine Mittelwertzentrierung.

In dieser multiplen Regressionsanalyse bestand eine statistisch signifikante Abhängigkeit der Veränderung der eGFR von den genannten unabhängigen Variablen ($F(5, 108) = 4.771, p = 0.001$).

Der Verlust der glomerulären Filtrationsrate war bei Männern c.p. auf einem Signifikanzniveau von 10% um 1.85 ml/min/1.73m²/Jahr größer als bei Frauen ($\beta_{\text{Geschlecht}} = -1.85$; [95% CI], -3.84 bis 0.15; $p = 0.07$).

Lag das Alter der Patientinnen und Patienten bei Erstvorstellung ein Jahr über dem Durchschnittsalter des Kollektivs bei Baseline (43.1 Jahre), verschlechterte sich die glomeruläre Filtrationsrate c.p. um zusätzliche 0.11 ml/min/1.73m²/Jahr ($\beta_{\text{Alter}_b\text{zentriert}} = -0.11$; [95% CI], -0.21 bis -0.02; $p = 0.02$).

⁷⁶ Effektstärke f^2 nach Cohen (1992) = 0.04 (schwacher Effekt)

3 Ergebnisse

Bei Patientinnen und Patienten mit einer um 1 ml/min/1.73m^2 höheren glomerulären Filtrationsrate als der durchschnittlichen eGFR im gesamten Kollektiv zu Beginn des Beobachtungszeitraums ($95 \text{ ml/min/1.73m}^2$), nahm ihre Nierenleistung c.p. auf einem Signifikanzniveau von 10% um zusätzliche $0.06 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{Jahr}$ ab ($\beta_{\text{eGFR}_b\text{-zentriert}} = -0.06$; [95% CI], $-0.11 \text{ bis } 0.004$; $p = 0.06$).

Männer und Frauen, bei denen bei Erstvorstellung eine um 1 mg/g Kreatinin größere UPCR im Vergleich zu durchschnittlichen UPCR im Kollektiv bei Baseline (279 mg/g Kreatinin) gemessen wurde, hatten c.p. einen zusätzlichen Verlust von $0.004 \text{ ml/min/1.73m}^2/\text{Jahr}$ zu verzeichnen ($\beta_{\text{UPCR}_b\text{-zentriert}} = -0.004$; [95% CI], $-0.01 \text{ bis } -0.001$; $p = 0.002$).

Für die Klassifikation der Patientinnen und Patienten konnte in diesem Modell kein statistisch signifikanter Einfluss auf die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate im Zeitverlauf nachgewiesen werden ($\beta_{\text{Klassifikation}} = -0.82$; [95% CI], $-2.85 \text{ bis } 1.21$; $p = 0.43$).

Durch Ergänzung des Modells 1 um die unabhängigen Variablen des *Alter*, der *eGFR* sowie der *UPCR bei Baseline* im Modell 2 konnten 14.9% ⁷⁷ der Varianz der Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate im Patientenkollektiv erklärt werden und damit 11.1 Prozentpunkte mehr als im Modell 1.

3.2.3.2.3 Modell 3

Im Modell 3 wurde untersucht, inwieweit das *Geschlecht* und die *Klassifikation*, das *Alter*, die *eGFR* und die *UPCR bei Baseline* sowie die *Interaktion aus Geschlecht und Klassifikation* die Veränderung der eGFR im Patientenkollektiv beeinflussten. Durch Hinzufügen des Interaktionsterms aus Geschlecht und Klassifikation sollte die Unterteilung des Patientenkollektivs in „klassische“ und „nicht klassische“ Männer und Frauen, die der Fragestellung dieser Arbeit zugrunde liegt, auch im Regressionsmodell Berücksichtigung finden.

Ein statistisch signifikanter Einfluss der oben genannten unabhängigen Variablen auf die Veränderung der Filtrationsleistung der Niere im Verlauf war in dieser Regressionsanalyse gegeben ($F(6, 108) = 4.490$, $p < 0.001$).

Das Geschlecht und die Klassifikation der Patientinnen und Patienten hatten in diesem Modell für sich genommen keinen signifikanten Einfluss auf die Veränderung der

⁷⁷ Effektstärke f^2 nach Cohen (1992) = 0.18 (mittlerer Effekt)

3 Ergebnisse

glomerulären Filtrationsrate im Zeitverlauf ($\beta_{\text{Geschlecht}} = -0.24$; [95% CI], -3.01 bis 2.54; $p = 0.87$ und $\beta_{\text{Klassifikation}} = 0.58$; [95% CI], -2.05 bis 3.21, $p = 0.66$).

Der Interaktionsterm aus beiden Variablen war in diesem Modell jedoch auf einem Niveau von 10% signifikant für die statistische Vorhersage der glomerulären Filtrationsrate ($\beta_{\text{Geschlecht} \times \text{Klassifikation}} = -3.27$; [95% CI], -7.23 bis 0.68; $p = 0.10$).

„Klassische“ Männer verloren im Vergleich zu „nicht klassischen Männern“ c.p. 2.69 ml/min/1.73m²/Jahr mehr an glomerulärer Filtrationsrate (zusammengesetzt aus $\beta_{\text{Klassifikation}} = 0.58$; [95% CI], -2.05 bis 3.21, $p = 0.66$ und $\beta_{\text{Geschlecht} \times \text{Klassifikation}} = -3.27$; [95% CI], -7.23 bis 0.68, $p = 0.10$)⁷⁸.

„Klassische“ Frauen unterschieden sich c.p. nicht statistisch signifikant von „nicht klassischen“ Frauen hinsichtlich der Veränderung der glomerulären Filtrationsrate im Zeitverlauf ($\beta_{\text{Klassifikation}} = 0.58$; [95% CI], -2.05 bis 3.21, $p = 0.66$).

Die glomeruläre Filtrationsrate der „klassischen“ Männer fiel pro Jahr c.p. um 3.51 ml/min/1.73m² stärker ab als die der „klassischen“ Frauen (zusammengesetzt aus $\beta_{\text{Geschlecht}} = -0.24$; [95% CI], -3.01 bis 2.54; $p = 0.87$ und $\beta_{\text{Geschlecht} \times \text{Klassifikation}} = -3.27$; [95% CI], -7.23 bis 0.68, $p = 0.10$)⁷⁹.

Zwischen „nicht klassischen“ Männern und „nicht klassischen“ Frauen waren keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Veränderung der glomerulären Filtrationsrate im Zeitverlauf festzustellen ($\beta_{\text{Geschlecht}} = -0.24$; [95% CI], -3.01 bis 2.54; $p = 0.87$).

Waren die Patientinnen und Patienten zu Beginn des Beobachtungszeitraums ein Jahr älter als das Durchschnittsalter der Kohorte (43.1 Jahre), so verloren diese Männer und Frauen c.p. 0.12 ml/min/1.73m²/Jahr mehr an glomerulärer Filtrationsleistung ($\beta_{\text{Alter}_b\text{ zentriert}} = -0.12$; [95% CI], -0.22 bis -0.32; $p = 0.01$).

Bei denjenigen Erkrankten, die bei Baseline eine um 1 ml/min/1.73m² bessere glomeruläre Filtrationsleistung im Vergleich zur durchschnittlichen glomerulären Filtrationsrate in der Kohorte (95 ml/min/1.73m²) besaßen, nahm die Nierenleistung in Folge auf einem statistischen Signifikanzniveau von 10% um 0.06 ml/min/1.73m²/Jahr stärker ab ($\beta_{\text{eGFR}_b\text{ zentriert}} = -0.06$; [95% CI], -0.12 bis 0.001; $p = 0.05$).

⁷⁸ Wie oben beschrieben ist der Regressionskoeffizient der Variablen „Klassifikation“ ($\beta_{\text{Klassifikation}}$) nicht statistisch signifikant, die Interaktion aus „Geschlecht“ und „Klassifikation“ ($\beta_{\text{Geschlecht} \times \text{Klassifikation}}$) hingegen auf einem Niveau von 10% statistisch signifikant.

⁷⁹ Wie oben beschrieben ist der Regressionskoeffizient der Variablen „Geschlecht“ ($\beta_{\text{Geschlecht}}$) nicht statistisch signifikant, die Interaktion aus „Geschlecht“ und „Klassifikation“ ($\beta_{\text{Geschlecht} \times \text{Klassifikation}}$) hingegen auf einem Niveau von 10% statistisch signifikant.

3 Ergebnisse

Männer und Frauen, die bei Erstvorstellung im Vergleich zur durchschnittlichen Proteinexkretion im Kollektiv bei Baseline (UPCR: 279 mg/g Kreatinin) 1 mg/g Kreatinin mehr Protein ausschieden, hatten im Zeitverlauf eine um 0.003 ml/min/1.73m²/Jahr stärkere Abnahme der eGFR zu verzeichnen ($\beta_{UPCR_b} = -0.003$; [95% CI], -0.01 bis -0.001; $p = 0.01$).

Infolge der Ergänzung des Modells 2 um den Interaktionsterm aus *Geschlecht und Klassifikation* im Modell 3 konnten durch dieses Modell 16.2 % der Varianz in der Veränderung der eGFR im Zeitverlauf beschrieben werden⁸⁰. Dies waren 1.3 Prozentpunkte mehr als im Modell 2.

3.2.3.2.4 Modell 4

Anhand von Modell 4 wurde die Abhängigkeit der Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate im Verlauf vom *Geschlecht* und der *Klassifikation*, vom *Alter*, der *eGFR* sowie der *UPCR bei Baseline*, von der Interaktion aus *Geschlecht und Klassifikation* sowie vom Status der *ERT* untersucht.

Die oben genannten unabhängigen Variablen beeinflussten in diesem Modell die Veränderung der eGFR statistisch signifikant ($F(7, 108)$, $p = 0.001$).

Das Geschlecht und die Klassifikation für sich wie auch der Interaktionsterm aus beiden Variablen waren für die statistische Vorhersage der Veränderung der glomerulären Filtrationsrate in diesem Modell nicht signifikant ($\beta_{Geschlecht} = 0.01$; [95% CI], -2.82 bis 2.83; $p = 1.00$ / $\beta_{Klassifikation} = 0.64$; [95% CI], -1.99 bis 3.27; $p = 0.63$ / $\beta_{Geschlecht \times Klassifikation} = -3.19$; [95% CI], -7.15 bis 0.77; $p = 0.11$).

Ob eine Enzyersatztherapie bei den Patientinnen und Patienten im Verlauf etabliert wurde oder nicht, hatte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Veränderung der Nierenfunktion im Zeitverlauf ($\beta_{ERT} = -1.11$; [95% CI], -3.40 bis 1.17; $p = 0.34$).

Männer und Frauen, deren Alter bei Erstvorstellung ein Jahr über dem Durchschnittsalter im Patientenkollektiv (43.1 Jahre) lag, verloren c.p. 0.11 ml/min/1.73m²/Jahr mehr an glomerulärer Filtrationsleistung ($\beta_{Alter_b_zentriert} = -0.11$; [95% CI], -0.21 bis -0.01; $p = 0.03$).

Lag die eGFR bei Patientinnen und Patienten zu Beginn des Beobachtungszeitraums 1 ml/min/1.73m² über der durchschnittlichen eGFR in der Kohorte (95 ml/min/1.73m²),

⁸⁰ Effektstärke f^2 nach Cohen (1992) = 0.19 (mittlerer Effekt)

3 Ergebnisse

so nahm ihre eGFR in Folge c.p. auf einem statistischen Signifikanzniveau von 10% um 0.06 ml/min/1.73m²/Jahr mehr ab ($\beta_{eGFR_b_zentriert} = -0.06$; [95% CI], -0.12 bis 0.0002; $p = 0.05$).

Männer und Frauen, deren UPCR bei Baseline 1 mg/g Kreatinin höher lag als die durchschnittliche UPCR in der Kohorte (279 mg/g Kreatinin), hatten einen um 0.003 ml/min/1.73m² größeren Verlust an glomerulärer Filtrationsleistung pro Jahr zu verzeichnen ($\beta_{UPCR_b_zentriert} = -0.003$; [95% CI], -0.01 bis -0.001; $p = 0.01$).

Die Ergänzung des Modells 3 um die Variable der ERT verbesserte das Modell nicht. Mit beiden Modellen konnten 16.2% der Varianz der Veränderung der eGFR im Zeitverlauf erklärt werden⁸¹. Daher dient das Modell 3 als Grundlage für die Diskussion in 4.6.

Variablenname	Erläuterung
Geschlecht	Geschlecht <i>weiblich</i> <i>männlich</i>
Klassifikation	Klassifikation <i>nicht klassisch</i> <i>klassisch</i>
Alter_b_zentriert	Alter bei Baseline (zentriert) <i>in Jahren</i> <i>M = 43.1 Jahre</i>
eGFR_b_zentriert	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bei Baseline (zentriert) in <i>ml/min/1.73m²</i> <i>M = 94,8 ml/min/1.73m²</i>
UPCR_b_zentriert	Urin-Protein-Kreatinin-Ratio bei Baseline (zentriert) in <i>mg/g Kreatinin</i> <i>M = 278.9 mg/g Kreatinin</i>
Geschlecht x Klassifikation	Interaktion Geschlecht x Klassifikation
ERT	Enzymersatztherapie <i>nein</i> <i>ja</i>

M: Mittelwert

Tabelle 16: Erläuterung der unabhängigen Variablen in der multiplen Regressionsanalyse

⁸¹ Effektstärke f^2 nach Cohen (1992) = 0.19 (mittlerer Effekt)

3 Ergebnisse

	Modell 1				Modell 2				Modell 3				Modell 4					
	β	SE	p	95%-CI	β	SE	p	95%-CI	β	SE	p	95%-CI	β	SE	p	95%-CI		
Prädiktorvariablen																		
Geschlecht	-2.43	1.04	0.02**	[-4.49, -0.38]	-1.85	1.01	0.07*	[-3.84, 0.15]	-0.24	1.40	0.87	[-3.01, 2.54]	0.01	1.42	1.00	[-2.82, 2.83]		
Klassifikation	-0.50	1.03	0.63	[-2.54, 1.54]	-0.82	1.02	0.43	[-2.85, 1.21]	0.58	1.33	0.66	[-2.05, 3.21]	0.64	1.33	0.63	[-1.99, 3.27]		
Alter_b_zentriert					-0.11	0.05	0.02**	[-0.21, -0.02]	-0.12	0.05	0.01***	[-0.22, -0.03]	-0.11	0.05	0.03**	[-0.21, -0.01]		
eGFR_b_zentriert					-0.06	0.03	0.06*	[-0.11, 0.004]	-0.06	0.03	0.05**	[-0.12, 0.001]	-0.06	0.03	0.05**	[-0.12, 0.0002]		
UPCR_b_zentriert					-0.004	0.001	0.002***	[-0.01, -0.001]	-0.003	0.001	0.01***	[-0.01, -0.001]	-0.003	0.001	0.01***	[-0.01, -0.001]		
Geschlecht x Klassifikation									-3.27	2.0	0.10*	[-7.23, 0.88]	-3.19	2.00	0.11	[-7.15, 0.77]		
ERT													-1.11	1.15	0.34	[-3.40, 1.17]		
<hr/>																		
β_0																	-1.17	
<hr/>																		
Anzahl N an Beobachtungen																		115
<hr/>																		
R ²																		0.216
<hr/>																		
korrigiertes R ²																		0.162

β : Regressionskoeffizient β

SE: Standardfehler des Regressionskoeffizienten β

p: p-Wert

95%-CI: 95%-Konfidenzintervall

* $p \leq 0.1$, ** $p \leq 0.05$, *** $p \leq 0.01$

Tabelle 17: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Regressionsanalyse zur Veränderung der eGFR in ml/min/1.73m²/Jahr im Zeitverlauf

4 Diskussion

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry leidet unter Einschränkungen der Nierenfunktion, die sich in einer Proteinurie und einem zunehmenden Verlust der glomerulären Filtrationsrate äußern [43].

Da Verluste in der Nierenfunktion im Rahmen des Morbus Fabry irreversibel sind, ist es umso wichtiger, rechtzeitig diagnostische sowie therapeutische Entscheidungen zu treffen und Betroffene und deren Angehörigen entsprechend zu beraten. Hierfür sind Kenntnisse über die unterschiedliche Krankheitsverläufe der Fabry-Nephropathie Voraussetzung.

Die Studienlage zum Verlauf der Nierenerkrankung bei Morbus Fabry berücksichtigte bisher nicht die von *Arends et al.* etablierte Stratifizierung der Patientinnen und Patienten in „klassisch“ und „nicht klassisch“ Erkrankte, die unter anderem die phänotypischen Merkmale der Angiokeratome und „Cornea verticillata“ zur Klassifizierung heranzog [115].

Im Vergleich *renal*er Endpunkte (chronische Niereninsuffizienz, Nierenersatzverfahren, Nierentransplantation) in einem Patientenkollektiv mit Morbus Fabry förderte diese Unterteilung bereits neue Erkenntnisse über die Nephropathie im Rahmen dieser seltenen Stoffwechselkrankheit und gab somit Anlass für weitergehende Untersuchungen [115].

In der vorgelegten Arbeit wurde daher das Klassifikationsschema nach *Arends et al.* auf das Patientenkollektiv des FAZiT zur *Analyse der Nierenfunktion im Zeitverlauf* angewandt, um ein differenzierteres Verständnis über den Verlauf der Nierenerkrankung bei Morbus Fabry zu erlangen.

4.1 Auffälligkeiten in den Charakteristika der Patientinnen und Patienten bei Baseline

Es ist von Interesse, die Risikokonstellation der Erkrankten zu Beginn des Beobachtungszeitraums zu erfassen, um in diesem Kontext ihre Veränderung der Nierenfunktion interpretieren zu können.

Inwieweit die Patientencharakteristika der Männer und Frauen, deren Veränderung der Nierenfunktion im Zeitverlauf untersucht wurde (Gruppe „Baseline und Follow Up“), repräsentativ für das gesamte Patientenkollektiv des FAZiT zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Gruppe „Baseline“) waren, konnte durch den Vergleich der beiden Gruppen bei Baseline beurteilt werden.

4 Diskussion

Hierbei fanden sich folgende Gemeinsamkeiten in den beiden Gruppen „Baseline“ und „Baseline und Follow Up“:

Das jüngere Alter der Männer bei Erstvorstellung im Vergleich zu den Frauen spiegelte den früheren Krankheitsbeginn des Morbus Fabry im männlichen Geschlecht wider [9]. Der Altersunterschied zwischen jeweils „klassischen“ und „nicht klassischen“ Männern und Frauen fügt sich in den aktuellen Wissenstand, der davon ausgeht, dass der Morbus Fabry innerhalb der Geschlechter bei „klassisch“ Erkrankten einen schwereren Verlauf nimmt, mit dem Krankheitsmanifestationen in vergleichsweise jüngerem Alter einhergehen [1].

Männer und Frauen präsentierten sich bei Baseline im Durchschnitt mit normwertiger Nierenfunktion. Auch innerhalb der einzelnen Klassifikationssubgruppen lagen die Durchschnittswerte im physiologischen Bereich.

Der renale durchschnittliche Protein- beziehungsweise Albuminverlust entsprach bei den Männern zu Beginn einer Proteinurie beziehungsweise einer Makroalbuminurie, während im weiblichen Geschlecht lediglich eine Mikroalbuminurie ohne signifikante Proteinurie vorlag. Dadurch lässt sich erklären, warum anteilmäßig mehr Männer als Frauen bei Erstvorstellung ein erhöhtes oder stark erhöhtes Risiko nach KDIGO 2012 für den Progress der Nierenerkrankung besaßen.

UPCR und UACR konnten somit im Kollektiv des FAZiT Würzburg herangezogen werden, um die unterschiedliche Krankheitslast in beiden Geschlechtern abzubilden.

Darüber hinaus wurde für die untersuchte Kohorte bestätigt, dass die renale Funktionseinschränkung bei Morbus Fabry mit einer vermehrten Proteinausscheidung beginnt, bevor die glomeruläre Filtrationsrate absinkt, wobei davon generell insbesondere das männliche Geschlecht betroffen ist [21].

Innerhalb der Klassifikationssubgruppen waren in in der gesamten Kohorte (Gruppe „Baseline“) und im Kollektiv für die Analyse der Nierenfunktion im Zeitverlauf (Gruppe „Baseline und Follow Up“) teilweise gegensätzliche Tendenzen hinsichtlich der Protein- und Albuminausscheidung bei Erstvorstellung festzustellen. An dieser Stelle ist es wichtig zu erwähnen, dass die Erhebungen der UPCR und insbesondere der UACR nicht immer standardmäßig erfolgten, sodass die Werte nicht für alle Patientinnen und Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten vorlagen. Im Vergleich der Klassifikationssubgruppen und der damit einhergehenden Reduktion der Stichprobengröße fiel dieser Confounder stärker ins Gewicht und könnte so das Ergebnis verzerrt haben. Zur Interpretation der Proteinurie und Albuminurie bei

„klassischen“ und „nicht klassischen“ Männern und Frauen sind daher erneute Untersuchungen unter verbesserten Messbedingungen erforderlich.

4.2 Veränderung der glomerulären Filtrationsrate bei Männern und Frauen

Männer und Frauen im Kollektiv des FAZiT Würzburg unterschieden sich ungeachtet ihrer Klassifikation statistisch signifikant von der gesunden Normalbevölkerung hinsichtlich der Veränderung der Nierenfunktion über die Zeit der Beobachtungen hinweg. Daraus lässt sich ableiten, dass durchschnittlich sowohl im männlichen als auch weiblichen Kollektiv eine renale Manifestation des Morbus Fabry vorlag.

Männer verloren pro Jahr statistisch signifikant mehr Milliliter an glomerulärer Filtrationsleistung als Frauen. Diese Beobachtung entspricht dem aktuellen Kenntnisstand zu Morbus Fabry, der Männern im Allgemeinen eine stärkere Krankheitslast als Frauen zuschreibt [21, 51, 115]. Erklärungsversuche für die unterschiedlichen Krankheitsausprägungen bei Männern und Frauen ziehen dabei den Heterozygotenstatus der Frauen bei X-chromosomalem Erbgang des Morbus Fabry heran. Mittlerweile ist jedoch bewiesen, dass auch Frauen einen progredienten Krankheitsverlauf ähnlich der maximalen Ausprägungsform beim Mann vorweisen können, was auf das Phänomen der Lyonisierung zurückgeführt wird [9, 50, 136]. Dennoch wäre in solchen Fällen die renale Einschränkung bei Frauen etwa zehn Jahre später als bei Männern zu erwarten [1, 9]. Da zwischen den Männern und Frauen im Patientenkollektiv im Durchschnitt nur ein marginaler Altersunterschied sowohl zu Beginn der Beobachtungszeitraumes als bei der letzten Kontrolluntersuchung bestand, ist der statistisch signifikante Unterschied in der Verlustrate ihrer glomerulären Filtrationsleistung durchaus mit den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen über den Krankheitsverlauf bei beiden Geschlechtern zu vereinbaren.

Die stärker ausgeprägte renale Manifestation des Morbus Fabry beim männlichen Geschlecht spiegelte sich in den Untersuchungen im Patientenkollektiv zudem darin wider, dass bei den Männern statistisch signifikant häufiger ein „schnellerer“ Progress ($\leq -1\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2/\text{Jahr}$) als bei den Frauen im Abfall der glomerulären Filtrationsrate zu beobachten war.

Hinweise für einen geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Krankheitsverlauf waren somit auch in der Kohorte des FAZiT Würzburg gegeben. Die Mechanismen für die verschiedenen Krankheitsverläufe bei weiblichen Erkrankten sind jedoch nach wie vor weitestgehend unerforscht und gilt es noch schlussendlich zu klären [9, 50, 136]. Die

Ursachen der unterschiedlichen Ausprägungsformen des Morbus Fabry bei Frauen scheinen komplexer, als dass bei der Gegenüberstellung der (renalen) Krankheitsverläufe im weiblichen und männlichen Geschlecht bloß der Heterozygotenstatus der Frau die geschlechtsspezifischen Unterschiede begründet. Womöglich bestehen bei beiden Geschlechtern unterschiedliche Veranlagungen, im Rahmen des Morbus Fabry ein Nierenleiden zu entwickeln beziehungsweise dabei einen schnelleren Progress der Erkrankung zu erfahren. Denkbar wären auch verschiedene pathophysiologische Mechanismen bei Mann und Frau, die dem Abfall der glomerulären Filtrationsrate zugrunde liegen und dadurch die Unterschiede im Krankheitsverlauf erklären könnten [15].

4.3 Veränderung der glomerulären Filtrationsrate bei Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation

In Anlehnung an *Arends et al.*, die für einen adäquaten Vergleich der Krankheitsmanifestationen des Morbus Fabry eine alleinige Unterscheidung zwischen Männern und Frauen als unzureichend erklärten und vielmehr eine zusätzliche Berücksichtigung des Phänotyps der Patientinnen und Patienten forderten, wurde in der vorliegenden Arbeit dementsprechend die Kohorte des FAZiT in „klassische“ und „nicht klassische“ Männer und Frauen unterteilt [115].

Als charakteristische phänotypischen Merkmale des „klassischen“ Kollektivs wurden Angiokeratome und/oder „Cornea verticillata“ festgelegt. Patientinnen und Patienten ohne diese klinischen Auffälligkeiten wurden dementsprechend in der Gruppe der „nicht klassisch“ Erkrankten zusammengefasst.

Die Verlustrate der eGFR war im Durchschnitt bei den „klassischen“ und „nicht klassischen“ Männern und Frauen statistisch signifikant verschieden von der Veränderung der eGFR, die in der gesunden Normalbevölkerung zu erwarten wäre. Daher ist davon auszugehen, dass in allen Klassifikationssubgruppen renale Einschränkungen im Rahmen des Morbus Fabry vorlagen.

Im nicht parametrischen Testverfahren unterschieden sich „klassische“ Männer und „klassische“ Frauen sowie „klassische“ Männer und „nicht klassische“ Frauen statistisch signifikant hinsichtlich der Abnahme ihrer glomerulären Filtrationsrate pro Jahr, wobei bei den Männern der Verlust in beiden Vergleichskonstellationen stärker ausgeprägt war als bei den Frauen. Dies bestätigte zunächst den bekannten und unter 4.2

beschriebenen Unterschied zwischen Mann und Frau für die renale Verlaufsform des Morbus Fabry [22, 137].

Um die Bedeutung des Klassifikationsschemas nach *Arends et al.* für die Analysen im Patientenkollektiv zu überprüfen, ist der geschlechtsinterne Vergleich von Männern und Frauen mit unterschiedlicher Klassifikation jedoch von größerem Interesse. Dabei konnten im männlichen Kollektiv höhere Verluste bei den „klassischen“ im Vergleich zu den „nicht klassischen“ Patienten verzeichnet werden. Im weiblichen Kollektiv nahm die durchschnittlich eGFR bei „nicht klassischen“ Patientinnen stärker ab als bei den „klassisch“ Erkrankten. In beiden Fällen war der Vergleich nicht statistisch signifikant. War somit anzunehmen, dass im Kollektiv des FAZiT Würzburg das neue Klassifikationsschema keine bessere Differenzierung der Kohorte hinsichtlich der Progression der Nierenerkrankung bei Morbus Fabry ermöglichte?

Zwar konnte im nicht parametrischen Testverfahren die von *Arends et al.* postulierte Hypothese einer höheren Krankheitslast bei „klassischen“ im Vergleich zu „nicht klassischen“ Männern nicht für den untersuchten Verlauf der Nierenfunktion der männlichen Patienten im untersuchten Kollektiv bestätigt werden. Dennoch bestanden Analogien zwischen den Ergebnissen der Untersuchungen im FAZiT und den Feststellungen durch *Arends et al.* [115]:

Seine Beobachtung, dass die Anwendung des Klassifikationsschemas keine statistisch signifikanten Unterschiede im weiblichen Kollektiv hinsichtlich des Auftretens klinischer Endpunkte - wie in diesem Fall der chronischen Niereninsuffizienz - aufdeckte, spiegelte sich auch in den Analysen zum Verlauf der Progression der Nierenerkrankung der Patientinnen im FAZiT Würzburg wider. Denn der Unterschied der Verlustrate in der glomerulären Filtration zwischen „klassischen“ und „nicht klassischen“ Frauen war statistisch nicht signifikant.

Nicht parametrische Verfahren berücksichtigen für den Vergleich nur die interessierende Variable, in diesem Fall die Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Zeitverlauf in ml/min/1.73m²/Jahr. Mittlerweile wurden jedoch zahlreiche Risikofaktoren für den Progress der Nierenerkrankung bei Morbus Fabry identifiziert, die entscheidend den Krankheitsverlauf prägen:

An erster Stelle steht hierbei die Proteinurie. Auf welche Weise deren Ausmaß den Progress der Nierenerkrankung beeinflusst, haben *Wanner et al.* und *Warnock et al.* beschrieben [15, 43]. Beide konnten bei Patientinnen und Patienten einen umso schnelleren Abfall der glomerulären Filtrationsrate feststellen, je größer die

Proteinexkretion im Urin war und zudem dabei für das männliche Geschlecht einen stärkeren Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor der Proteinurie und dem Verlust der glomerulären Filtrationsrate beschreiben als für das weibliche Geschlecht.

In Ergänzung und Weiterführung dieser Ergebnisse gelangen *Arends et al.* zusätzlich der Nachweis, dass insbesondere mit der Ausscheidung von Albumin als Hauptprotein ein höheres Risiko für einen schnelleren Abfall der glomerulären Filtrationsrate einherging [115].

Darüber hinaus wiesen *Schiffmann et al.* nach, dass mit einer niedrigeren glomerulären Filtrationsrate zu Beginn des Beobachtungszeitraumes ein schnellerer Progress assoziiert war [22].

All diese Risikofaktoren sind bei Vergleichen in nicht parametrischen Testverfahren nicht standardisiert, sodass bei der Gegenüberstellung von „klassischen“ Männern und „nicht klassischen“ Männern im Kollektiv des FAZiT deren Risikoprofil möglicherweise derart verschieden war, dass im Ergebnis der Effekt der „Klassifikation“ reduziert wurde.

Bevor die Hypothese eines klassifikationsspezifischen Unterschieds im männlichen Geschlecht daher verworfen werden konnte, mussten die Vergleichsbedingungen verbessert werden. Dies geschah durch die Ceteris-paribus-Klausel in der sich anschließenden multiplen Regressionsanalyse in 4.6.

4.3.1 Falldiskussionen innerhalb der Subgruppen

Im Kollektiv der „nicht klassischen“ Frauen waren vier Patientinnen zu Beginn des Beobachtungszeitraumes bereits chronisch niereninsuffizient. Drei weitere Frauen aus dem „nicht klassischen“ Kollektiv erreichten zudem am Ende des Beobachtungszeitraums das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz.

Bei den „nicht klassischen“ Männern lag zwar bei keinem zum Zeitpunkt der Erstevaluation eine chronische Niereninsuffizienz vor, bei drei Patienten sank die glomeruläre Filtrationsrate bis zum letzten Follow Up jedoch unter $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Diese Umstände entsprechen nicht dem in der Literatur beschriebenen Krankheitsverlauf bei „nicht klassischen“ Männern und Frauen im Allgemeinen, bei denen der Morbus Fabry eigentlich milder im Sinne einer geringeren Organbeteiligung verläuft [1, 3, 4]. Eine CKD wäre daher eigentlich bei ihnen nicht zu erwarten.

Als Erklärung für die Beobachtungen kommt eine falsche Zuordnung der Patientinnen und Patienten in Betracht. Die Unterteilung des Kollektivs beruhte auf dem Vorhandensein von Angiokeratomen und/oder „Cornea verticillata“. Beide Befunde

stellen eine Herausforderung an die diagnostizierende Ärztin/ den diagnostizierenden Arzt dar:

Die Prävalenz der Angiokeratome wird meist unterschätzt, da diese Hautveränderungen oft nur sehr spärlich auftreten und oft nicht eindeutig in ihrer morphologischen Erscheinung von anderen dermatologischen Krankheitsbildern abzugrenzen sind [51]. Erst mit zunehmendem Alter nehmen sie an Größe zu und treten dadurch deutlicher in Erscheinung [138, 139].

Zur Erfassung der „Cornea verticillata“ lagen nicht bei allen Männern und Frauen dokumentierte ophthalmologische Befunde vor, sodass in diesen Fällen eine retrospektive Befragung der Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde.

Falsche Angaben der Befragten und/oder unterdiagnostizierte phänotypische Merkmale in der klinischen Untersuchung stellten somit potenzielle Fehlerquellen in der Zuordnung der Männer und Frauen zu den Klassifikationsgruppen dar, sodass eigentlich „klassisch“ Erkrankte fälschlicherweise als „nicht klassisch“ charakterisiert worden sein könnten.

Außerdem war bei der Mehrzahl der beschriebenen „Außreiser“ im „nicht klassischen“ männlichen und weiblichen Patientenkollektiv zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine ausgeprägte Proteinurie (UPCR > 300 mg/g Kreatinin) festzustellen, was eine fortgeschrittene Nierenschädigung widerspiegelt. Dies steht im Kontrast zu den übrigen „nicht klassischen“ Männern und Frauen, deren Proteinausscheidung unterhalb von 300 mg/g Kreatinin am Tag lag (UPCR der übrigen „nicht klassischen“ Männer: 263 ± 390 mg/g Kreatinin, UPCR der übrigen „nicht klassischen“ Frauen: 181 ± 251 mg/g Kreatinin) und unterstützt die Hypothese einer fälschlichen Zuordnung der jeweiligen Patientinnen und Patienten zum „nicht klassischen“ Kollektiv.

Darüber hinaus ist nicht auszuschließen, dass bei den scheinbar falsch zugeordneten Fällen Komorbiditäten, wie etwa eine diabetische oder hypertensive Nephropathie vorlagen, welche die chronische Niereninsuffizienz verursachten. Dies könnte insbesondere für die beschriebenen drei „klassischen“ Frauen relevant gewesen sein, die bis zum Ende des Beobachtungszeitraums das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz erreichten.

4.4 Veränderung der glomerulären Filtrationsrate bei Männern und Frauen mit und ohne Enzymersatztherapie unter Berücksichtigung der Klassifikation

Der „natürliche“ Verlauf der Fabry-Nephropathie vor Einsatz einer Enzymersatztherapie (ERT = enzyme replacement therapy) ist in der Literatur zahlreich beschrieben [15, 22]. Seit der Einführung der beiden Therapeutika *Agalsidase alpha* und *Agalsidase beta* im

4 Diskussion

Jahr 2001 findet die Enzymsubstitution als einzige krankheitsspezifische Therapiemöglichkeit heutzutage breite Anwendung. ERT-naive Patientenkollektive stehen daher für wissenschaftliche Untersuchungen über Morbus Fabry kaum zur Verfügung, da – trotz der kontroversen Beurteilung ihrer Wirksamkeit – die Enzymersatztherapie mangels Alternativen häufig zum Einsatz kommt.

Dies trifft auch auf das Patientenkollektiv im FAZiT Würzburg zu. Bei 82.4% der Männer und 53.1% der Frauen wurden im Verlauf ihrer Betreuung im Zentrum eine Enzymersatztherapie begonnen. Um die ERT als potenziellen Einflussfaktor in der durchgeführten Analyse zu berücksichtigen, wurden die einzelnen Subgruppen in beiden Geschlechtern daher nochmals entsprechend des Status der Enzymsubstitution unterteilt. Aufgrund des zahlenmäßig vergleichbar kleinen Patientenkollektivs, das für die Fragestellung der Arbeit zur Verfügung stand, entstanden durch diese zusätzliche Stratifizierung kleine Gruppen, was die statistische Aussagekraft der Ergebnisse einschränkte.

Im Wissen um diese Bedingungen soll die folgende Interpretation vor allem zur Identifikation von Tendenzen, Parallelen und Unterschieden hinsichtlich des Einsatzes der ERT in den einzelnen Subgruppen dienen.

Bis auf die „nicht klassischen“ Männer ohne ERT ($n = 4$), die „klassischen“ Frauen ohne ERT ($n = 12$) und die „nicht klassischen“ Frauen mit ERT ($n = 20$) wurde in allen Subgruppen im Durchschnitt eine im Vergleich zur Normalbevölkerung statistisch signifikant reduzierte glomeruläre Filtrationsrate und somit eine renale Einschränkung im Rahmen des Morbus Fabry festgestellt. Vor dem Hintergrund der kleinen Stichprobengrößen und deren Einfluss auf die statistische Aussagekraft konnte im Kollektiv des FAZiT Würzburg somit kein eindeutiger Nutzen der Enzymersatztherapie über die Geschlechter und Klassifikationen hinweg identifiziert werden.

Auffällig war zudem, dass sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern in beiden Klassifikationsgruppen jene, die einer ERT erhalten hatten, im Vergleich zu den ERT-naiven Patientinnen und Patienten, in kürzerer Zeit mehr Milliliter an glomerulärer Filtrationsrate einbüßten⁸².

Nach jetzigem Stand der Wissenschaft ist davon auszugehen, dass die Charakteristika der Patientinnen und Patienten vor Therapiestart den Erfolg der Enzymsubstitution entscheidend beeinflussen:

⁸² deskriptiver Vergleich ohne statistische Signifikanz

4 Diskussion

Germain et al. wiesen nach, dass Männer und Frauen mit Morbus Fabry und bereits ausgeprägter Proteinurie vor Beginn der Enzymsubstitution schlechter auf die Enzymersatztherapie ansprachen und die Erkrankung unter der Therapie sogar progredient war [71, 140].

Diese Erkenntnisse wurden durch die Beobachtungen von *Banikazemi et al.* unterstützt, die in einer randomisierten kontrollierten Studie bei Patientinnen und Patienten mit geringer Einschränkung der GFR eine Verbesserung der Nierenfunktion unter Enzymsubstitution feststellen konnten, während bei Männern und Frauen im fortgeschrittenen Stadium der Niereninsuffizienz dieser Effekt trotz Enzymersatztherapie ausblieb [70].

Weidemann et al. kamen zu dem Schluss, dass durch die Enzymersatztherapie bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry im fortgeschrittenem Krankheitsstadium ein Organversagen wie die terminale Niereninsuffizienz oder der plötzliche Herztod nicht verhindert werden konnten [58].

Zwischen den Erkenntnissen von *Germain et al.*, *Banikazemi et al.* sowie *Weidemann et al.* und den Charakteristika der Männer und Frauen im Kollektiv des FAZiT mit ERT ließen sich Parallelen ziehen:

In allen Subgruppen entsprechend der Klassifikation und dem Geschlecht präsentierten sich die Patientinnen und Patienten mit ERT im Verlauf bei Erstvorstellung im Vergleich zu den Männern und Frauen ohne ERT mit stärkerer Protein- beziehungsweise Albumexkretion. Mit Ausnahme der Gruppe der „klassischen“ Frauen lag die UPCR aller Patientinnen und Patienten mit ERT dabei über 300 mg/g Kreatinin pro Tag. Die Albuminausscheidung der Erkrankten mit ERT entsprach mindestens dem Stadium A2 nach KDIGO 2012 (UACR: 30 -300 mg/g Kreatinin) [116].

Darüber hinaus besaßen in allen Klassifikationssubgruppen die Patientinnen und Patienten mit ERT eine niedrigere eGFR bei Baseline als die Männer und Frauen ohne ERT. Außerdem war der Anteil der Männer und Frauen mit einem „schnelleren“ Progress der Fabry-Nephropathie (≤ -1 ml/min/1.73m²) in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit ERT größer als in der Gruppe der Erkrankten ohne ERT.

Somit ist davon auszugehen, dass die Nierenfunktion der Männer und Frauen, die im Verlauf eine Enzymersatztherapie erhalten hatten, bereits vor Beginn der Therapie stärker kompromittiert war als bei den Erkrankten ohne ERT im Verlauf. Dies stellte einerseits den möglichen Grund für die Therapieeinleitung dar und wäre gleichzeitig als Begründung heranzuziehen, weshalb die glomeruläre Filtrationsrate der Erkrankten mit Enzymsubstitution im Vergleich zu jenen ohne Enzymersatztherapie stärker abfiel.

Als potenzielle Einschränkung der dargelegten Erklärung gilt es zu erwähnen, dass in die Analyse nur der Status der Enzyersatztherapie eingeflossen ist, also ob eine Therapie initiiert wurde oder nicht. Über welchen Zeitraum und wie regelmäßig die Infusionen durchgeführt wurden, findet in den Untersuchungen keine Berücksichtigung. Langfristigkeit und Regelmäßigkeit sind jedoch wichtige Voraussetzungen für den Erfolg der Enzyersatztherapie. Eine erst kurze Therapiedauer oder Noncompliance der Erkrankten könnten daher als Confounder den Effekt der Enzymsubstitution negativ beeinflusst haben, sodass die Wirksamkeit der Therapie im Kollektiv des FAZiT dadurch unterschätzt wurde.

4.5 Unterschiedliche Verlaufsformen der Nierenerkrankung im Patientenkollektiv

Im Management des Morbus Fabry ist es von großer Bedeutung, vor allem Hochrisikopatienten rechtzeitig zu identifizieren, um frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können. Dabei ist nicht nur von Interesse, *dass* die Erkrankung voranschreitet, sondern *auf welche Weise* beziehungsweise mit *welcher Geschwindigkeit* diese Entwicklung geschieht.

Daher erfolgte in der vorgelegten Arbeit zusätzlich eine Risikostratifizierung durch die Abgrenzung der Erkrankten mit „schnellerem“ Progress (Veränderung der eGFR ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) von Patientinnen und Patienten mit „langsamerem“ Progress (Veränderung der eGFR > -1 ml/min/1.73m²/Jahr). Da die Mehrzahl der Männer und Frauen sowohl bei Erstvorstellung als auch bei der letzten Kontrolluntersuchung jünger als 60 Jahre war, orientierte sich die Grenze zwischen beiden Progressionsformen an der möglichen physiologischen Verlustrate in der gesunden Bevölkerung ab der sechsten Lebensdekade [132].

Die Analysen im Gesamtkollektiv ergaben einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und dem „schnelleren“ Progress der Fabry-Nephropathie.

In beiden Geschlechtern wirkte sich die Klassifikation der Männer und Frauen statistisch signifikant auf die Geschwindigkeit der Abnahme der eGFR im Sinne eines „schnelleren“ Progresses bei den „klassisch“ Erkrankten aus.

Das Geschlecht und die Klassifikation gelten als allgemeine Risikofaktoren für die Krankheitslast des Morbus Fabry und sind qualitative Merkmale mit zwei Ausprägungsformen [1]. Sie stellten in dieser Arbeit die Grundlage für die Unterteilung

des Patientenkollektivs dar. Dass im Allgemeinen bei Männern im Vergleich zu Frauen und im Speziellen bei „klassisch“ Erkrankten im Vergleich zu „nicht klassisch“ Erkrankten die Krankheitslast größer ist [1], bildete sich in den Untersuchungen darin ab, dass Männer beziehungsweise „klassisch“ Erkrankte häufiger von der „schnelleren“ Progressionsform betroffen waren.

Mit Blick auf die variablen Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf des renalen Morbus Fabry sind jedoch auch in diesem Zusammenhang weitere Variablen neben dem Geschlecht und der Klassifikation notwendig, um die besonders gefährdeten Patientinnen und Patienten herauszufiltern. Hierfür kämen wieder insbesondere quantitative Risikofaktoren in Frage, wie beispielsweise das Alter, die eGFR oder die UPCR bei Baseline, die eine weitere Unterteilung der Kohorte entsprechend den gemessenen Werten erlauben würden. So wäre es zum Beispiel möglich, dass spezielle Wertebereiche einer Variablen mit einem „schnelleren“ beziehungsweise „langsameren“ Progress der Erkrankung assoziiert sein könnten. Aber auch weitere Risikofaktoren wie beispielsweise der lyso-Gb3-Spiegel im Plasma und Urin oder bisher unbekannte Einflüsse könnten die Schnelligkeit des Voranschreitens der Erkrankung beeinflussen [24]. Weitere Überlegungen zur Verbesserung der Risikostratifizierung finden sich in 4.8.

Beispielhaft wurde daher in diesem Kontext für das Patientenkollektiv im FAZiT Würzburg ein deskriptiver Vergleich der Risikofaktoren des *Alters*, der *eGFR*, der *UPCR* und der *UACR bei Baseline* für die „schnellere“ und „langsamere“ Progression durchgeführt. Dabei wurden wieder wie bei allen anderen Untersuchungen in dieser Arbeit zunächst Männer und Frauen im Allgemeinen, danach Männer und Frauen unter Berücksichtigung ihrer Klassifikation und schließlich Männer und Frauen unter Berücksichtigung sowohl ihrer Klassifikation als auch des Status der ERT einander gegenübergestellt. Diese Analysen finden sich im Anhang dieser Arbeit. Aufgrund der Stichprobengrößen, die sich durch die Differenzierung in „schnellere“ und „langsamere“ Progression abermals verkleinerten, reduzierte sich der Vergleich auf eine deskriptive Beschreibung und ist daher vor allem als Skizze für wiederholte und fortführende Untersuchungen in einem größeren, eventuell multizentrischen Kollektiv zu verstehen.

4.6 Multiple Regressionsanalyse zur Veränderung der Nierenfunktion im Gesamtkollektiv

Eine Vorhersage über die Progression der Nierenerkrankung bei Morbus Fabry kann nicht monokausal getroffen werden, sondern hängt von diversen Faktoren ab [15, 22,

43, 115]. In den nichtparametrischen Testverfahren wurden, wie oben beschrieben, Vergleiche zwischen den beiden Geschlechtern und einzelnen Klassifikationsgruppen durchgeführt und die Mängel dieser Methode bereits benannt. Durch die Berücksichtigung mehrerer Einflussvariablen lässt sich die Prognose präziser stellen und der Einfluss jeder einzelnen Variable wird aussagekräftiger.

Die Selektion der in einem statistischen Modell berücksichtigten Einflussvariablen und Interaktionen ist nicht trivial. Damit die Realität möglichst gut abgebildet wird, sind Kenntnisse über Kausalitäten notwendig. Folgende inhaltlichen Überlegungen gingen der multiplen Regressionsanalyse voraus und begründeten die Berücksichtigung der jeweiligen unabhängigen Variablen im Modell:

UPCR bei Baseline und eGFR bei Baseline

Das Ausmaß der Proteinurie [15, 43] und die glomeruläre Filtrationsleistung [22] der Niere wurden in unabhängigen wissenschaftlichen Arbeiten als Prädiktoren für den weiteren Krankheitsverlauf identifiziert. Die genauen Zusammenhänge wurden bereits unter 4.3 näher erläutert.

Alter bei Baseline

Die Symptome des Morbus Fabry verändern sich im Lauf des Lebens. Mit höherem Lebensalter ist bei beiden Geschlechtern mit Einschränkungen der Organfunktionen zu rechnen, die insbesondere beim männlichen Geschlecht zum Organversagen führen können [1].

Geschlecht

Der Morbus Fabry wird X-chromosomal vererbt. Auch wenn die Ursachen für das breite Spektrum an unterschiedlichen Ausprägungsformen im weiblichen Geschlecht noch nicht abschließend geklärt sind, herrscht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass sich Männer und Frauen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs und der klinischen Manifestationen unterscheiden: Zum Beispiel leiden Frauen im Gegensatz zu den hemizygoten Männern seltener und erst in höherem Lebensalter unter fortgeschrittenen renalen Einschränkungen [22]. Zudem treten frühe Krankheitszeichen wie die Proteinurie bei Frauen seltener auf als bei Männern [92]. Auch für weitere Krankheitsausprägungen wie der kardialen Schädigung sind Unterschiede zwischen Mann und Frau nachgewiesen [141, 142].

Klassifikation nach Arends et al. [115]

Beim Morbus Fabry wird generell ein „klassischer“ von einem „nicht klassischen“ Phänotyp unterschieden. Die Kriterien, die dieser Unterteilung zugrunde liegen, sind nicht standardisiert und nach wie vor Gegenstand wissenschaftlicher Diskussionen.

In Anbetracht der Tatsache, dass der Phänotyp selbst bei Patientinnen und Patienten mit derselben Mutation oder sogar innerhalb einer Familie variieren kann, schlugen *Arends et al.* Kriterien unabhängig des Mutationsstatus vor, um eine präzisere Phänotypisierung vorzunehmen. Für die Beschreibung eines „klassischen“ Phänotyps forderte er eine Mutation im GLA-Gen, eine Enzymaktivität $\leq 5\%$ des mittleren Referenzbereichs sowie das Vorhandensein charakteristischer Fabry-Symptome wie neuropathische Schmerzen, Angiokeratome sowie „Cornea verticillata“ [115]. In der vorgelegten Arbeit wurden in Anlehnung an *Arends et al.* neben einer nachgewiesenen Mutation im GLA-Gen vorhandene Angiokeratome und/oder „Cornea verticillata“ als Kriterien für den „klassischen“ Phänotyp definiert.

Interaktionsterm aus Geschlecht und Klassifikation

Das Geschlecht und die Klassifikation stellen unabhängige Prädiktoren für den Krankheitsverlauf des Morbus Fabry dar. Deren Kombination ließe eine Voraussage zu, inwieweit Klassifikationseffekte geschlechtsspezifisch auftreten, was die Differenzierung des (renalen) Krankheitsverlaufes des Morbus Fabry weiter verbessern könnte.

In diesem Kontext deckten *Arends et al.* im natürlichen Krankheitsverlauf der Männer und Frauen mit Morbus Fabry bereits Unterschiede in der glomerulären Filtrationsrate, der linksventrikulären Muskelmasse sowie des lyso-Gb3-Spiegels im Plasma zwischen „klassischen“ Männern, „nicht klassischen“ Männern und Frauen beider Klassifikationen auf [115].

Den Verlauf der Nierenerkrankung des Morbus Fabry im Kollektiv des FAZIT Würzburg auf geschlechts- und klassifikationsabhängige Unterschiede zu untersuchen, war Thema dieser Arbeit.

Enzymersatztherapie

Der Einsatz der Enzymersatztherapie stellt eine Intervention im natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry dar. Auch wenn die Wirksamkeit der Enzymsubstitution in dieser Arbeit nicht primär untersucht wurde und nach wie vor kontrovers diskutiert wird [54-58], sollte die ERT als unabhängige Variable im Regressionsmodell berücksichtigt werden, da es nicht auszuschließen ist, dass der Verlauf der Nierenerkrankung hiervon unbeeinflusst war.

4 Diskussion

Die Tatsache, dass der Verlauf der Nierenerkrankung bei Morbus Fabry multikausalen Einflüssen unterliegt, spiegelte sich in der Regressionsanalyse darin wider, dass durch die stufenweise Erweiterung der Modelle eine bessere Modellgüte erreicht werden konnte. Die folgende Diskussion bezieht sich auf das Modell 3 (siehe 3.2.3.2.3), da es am besten die Veränderung der eGFR im Patientenkollektiv abbildete.

Im Kollektiv des FAZIT war c.p. mit höherem Lebensalter und stärkerer Proteinurie zu Beginn des Beobachtungszeitraums in beiden Geschlechtern ein statistisch signifikant stärkerer Abfall der glomerulären Filtrationsrate assoziiert.

Darüber hinaus sank c.p. die glomeruläre Filtrationsrate bei „klassischen“ Männern statistisch signifikant stärker ab als bei „nicht klassischen“ Männern. Im weiblichen Kollektiv waren c.p. keine Unterschiede zwischen Frauen unterschiedlicher Klassifikationsformen festzustellen.

Im korrespondierenden Vergleich der Geschlechter verloren c.p. die „klassischen“ Männer mehr Milliliter an glomerulärer Filtrationsleistung pro Jahr als die „klassischen“ Frauen. Dieser Unterschied war c.p. nicht zwischen „nicht klassischen“ Männern und „nicht klassischen“ Frauen festzustellen.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse sind auf den ersten Blick nicht überraschend und fügen sich in die aktuellen Erkenntnisse über Morbus Fabry. Dass anhand der Proteinurie und des Alters der Patientinnen und Patienten prognostische Aussagen über den (natürlichen) Krankheitsverlauf getroffen werden können, war bereits bekannt [15, 43].

Mithilfe der Regressionsanalyse ist es jedoch nicht nur gelungen, den aktuellen Wissensstand zu bestätigen. Vielmehr war es dadurch möglich, im untersuchten Kollektiv genaue Angaben über das Ausmaß der verschiedenen Einflussfaktoren auf die Veränderung der eGFR zu treffen, was eine Hierarchisierung der Prädiktoren ermöglichte (siehe **Tabelle 17**).

Auffällig war jedoch, dass in der Kohorte mit einer höheren glomerulären Filtrationsrate zu Beginn des Beobachtungsraumes ein statistisch signifikant größerer Verlust der Nierenfunktion im Zeitverlauf assoziiert war. Dies steht im Widerspruch zur aktuellen Datenlage zu Morbus Fabry. Normalerweise wäre bei bereits größeren renalen Einschränkungen auch ein schnellerer Abfall der Nierenfunktion zu erwarten [22].

Die glomeruläre Filtrationsrate im Patientenkollektiv wurde auf Grundlage des Serumkreatininspiegels mit der CKD-EPI-Formel geschätzt. Dass in Regressionsanalysen die Veränderung der Nierenfunktion unterbewertet werden kann,

4 Diskussion

wenn den Berechnungen Schätzungen der glomerulären Filtrationsrate zugrunde liegen, entdeckte *A. Rule* [143]. Insbesondere in Kollektiven mit normale GFR bei Baseline, was in der Kohorte des FAZiT im Durchschnitt der Fall war (95 ± 23 ml/min/1.73m²), ist es möglich, dass der Abfall der glomerulären Filtrationsrate in der direkten Messung größer ausfällt als in Berechnungen, die auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beruhen [144, 145]. Dies hängt damit zusammen, dass die Formeln zur Abschätzung der GFR in einem Patientenkollektiv entwickelt wurden, das sich jedoch von der untersuchten Kohorte unterscheiden kann. Diskrepanzen können entstehen, wenn sich die Spannbreite der glomerulären Filtrationsrate zwischen den Populationen unterscheidet [146] oder Mechanismen, die den Serumkreatininspiegel beeinflussen (Syntheserate, extrarenale Clearance, tubuläre Reabsorption und Sekretion), in den Patientenkollektiven verschieden sind [147, 148]. Auch das Phänomen des Kreatinin-blinden Bereichs, in dem bei normwertigem Serumkreatinin eine bereits erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate nicht auszuschließen ist, kann zu Verzerrungen in den Ergebnissen führen und als mögliche Erklärung für die Beobachtungen im Kollektiv des FAZiT dienen.

In der Regressionsanalyse ist es gelungen, die Bedeutung der Klassifikation der Männer und Frauen für den Verlauf ihrer Nierenfunktion zu beschreiben. Nur im männlichen Kollektiv lag in diesem Kontext ein „Klassifikationseffekt“ vor, der bei „klassischen“ im Vergleich zu „nicht klassischen“ Männern zu einer statistisch signifikant größeren Verlustrate der eGFR pro Jahr führte. Es ist daher davon auszugehen, dass die phänotypischen Merkmale der Angiokeratome und der „Cornea verticillata“ bei Mann und Frau nicht dieselbe Aussagekraft für einen renalen Progress besitzen.

Hierfür könnte das Phänomen der Lyonisierung im weiblichen Geschlecht verantwortlich sein. Es handelt sich dabei um eine zufällige Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen in weiblichen Zellen, um auf diese Weise eine Dosiskompensation X-gebundener Gene bei beiden Geschlechtern zu erreichen [52]. Die Lyonisierung geschieht zufällig [50, 149, 150], sodass anzunehmen ist, dass für jedes X-chromosomale Gen eine 50%ige Chance besteht, inaktiviert zu werden. In Folge erscheint die weibliche Patientin als Mosaik aus gesunden und mutierten Zellen. Eine anteilmäßige Expression des Wildtypallels von 50% im jeweiligen Gewebe genügt, damit eine entsprechende Organmanifestation des Morbus Fabry ausbleibt [151]. Durch diesen Mechanismus wäre es möglich, dass die Mutation bei den „klassischen“ weiblichen Erkrankten im Kollektiv des FAZiT in dermalen und/oder kornealen Zellen zur „klassischen“ phänotypischen Ausprägung von Angiokeratomen und/oder „Cornea

4 Diskussion

verticillata“ führte, während im Nierengewebe die Expression des Wildtypallels überwog und deswegen eine Nierenschädigung ausblieb. Des Weiteren wäre es denkbar, dass modifizierende Gene, Begleiterkrankungen oder auch bisher unerforschte epigenetische Faktoren und Umwelteinflüsse den (renalen) Krankheitsverlauf im weiblichen Geschlecht mitbestimmen [152].

Im männlichen Kollektiv sind alle Gewebe des Körpers gleichermaßen von der Mutation im X-chromosomalen GLA-Gen betroffen. Die Krankheitszeichen der Angiokeratome und der „Cornea verticillata“ sind bei „klassischen“ männlichen Patienten in den meisten Fällen anzutreffen und die Fabry-Nephropathie zählt zu den häufigsten Organmanifestationen [1, 16-20]. Aus diesem Grund können im Gegensatz zum weiblichen Kollektiv zuverlässiger kausale Rückschlüsse zwischen dem Phänotyp der Patienten und ihrer (renalen) Krankheitslast gezogen und dementsprechend prognostische Aussagen über den Verlauf der Nierenfunktion in Abhängigkeit des Vorhandenseins von Angiokeratomen und/oder „Cornea verticillata“ getroffen werden. Dies spiegelt den statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung der eGFR zwischen „klassischen“ und „nicht klassischen“ Patienten im Kollektiv des FAZiT wider.

In Anbetracht der Ergebnisse gilt es darüber hinaus zu diskutieren, ob die charakteristischen phänotypischen Merkmale der Angiokeratome und der „Cornea verticillata“ unter bestimmten Umständen nicht nur bei der „klassischen“ Ausprägung, sondern auch bei „late-onset“ beziehungsweise „nicht klassischen“ Formen auftreten können.

Erste Hinweise hierfür lieferten *van der Tol et al.*, die „Cornea verticillata“ und Angiokeratome bei späten Manifestationen des Morbus Fabry, sogenannten „late-onset“-Varianten, beobachteten [153].

Zusätzlich identifizierten *Ferreira et al.* hypomorphe GLA-Varianten, die trotzdem zur Ausprägung von Angiokeratomen und „Cornea verticillata“ führten [154].

„Klassische“ Phänotypen gehen also offensichtlich nicht zwangsläufig mit „klassischen“ Genotypen einher. Eine mögliche Diskrepanz zwischen Genotyp und Phänotyp im weiblichen Geschlecht könnte auch im Patientenkollektiv des FAZiT dazu beigetragen haben, dass keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen „klassischen“ und „nicht klassischen“ Frauen hinsichtlich der Veränderung der Nierenfunktion auszumachen waren. Um zu klären, inwieweit, das Geschlecht der Patientinnen und Patienten in diesem Zusammenhang von entscheidender Bedeutung ist, bedarf es weiterer Untersuchungen.

4.7 Limitationen der Arbeit

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen Limitationen berücksichtigt werden, die im Studiendesign, der verwendeten Methodik und der statistischen Auswertung begründet sind. Spezifische Schwächen der Teilanalysen wurden an entsprechender Stelle bereits benannt. In diesem Abschnitt sollen die generellen Einschränkungen diskutiert werden.

Bei der vorliegenden Arbeit handelte es sich um eine prospektive Kohortenstudie. In diesem Studiendesign ist von vornherein eine potenzielle Beeinflussung der Ergebnisse durch sogenannte „bias“ gegeben. Einflüsse durch „selection bias“ sind nicht auszuschließen: In der Beantwortung der Grundfragestellung der vorgelegten Arbeit wurden nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, von denen mindestens zwei unabhängige Serumkreatininwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben wurden. Erkrankte, die nach ihrer Erstvorstellung an Morbus Fabry verstarben - dies waren im Kollektiv des FAZiT acht Frauen und acht Männer - wurden somit nicht in die Analysen eingeschlossen, obwohl insbesondere bei ihnen von einem schweren Krankheitsverlauf und dementsprechend auch schnelleren renalen Progress auszugehen war. Hiervon dürften die Ergebnisse der „nicht klassischen“ Männer sowie „klassischen“ und „nicht klassischen“ Frauen weniger beeinflusst gewesen sein als die der „klassischen“ Männern, deren Lebenserwartung durch den Morbus Fabry im Vergleich zu den anderen Subgruppen deutlich eingeschränkt ist.

Im Gegenzug sind mild betroffenen Patienten, bei denen aufgrund geringer Krankheitslast erst einmal eine Vorstellung in Zentrum erfolgte, ebenso nicht in den Auswertungen berücksichtigt.

In der Regressionsanalyse könnte es zu einer Verzerrung des Schätzers in Richtung Nulleffekt gekommen sein („regression dilution bias“), wenn sich die Einflüsse dieser beiden Confounder in etwa ausgeglichen haben.

Die Fragestellung der Arbeit wurde in einem Kollektiv von 115 Männern und Frauen untersucht, was die statistische Aussagekraft der Ergebnisse einschränkt. Eine Reevaluation und Fortführung der Analysen in einem größeren, möglicherweise multizentrischen Patientenkollektiv wären wünschenswert.

Nicht alle in den Analysen berücksichtigte Laborparameter wurden während der Laufzeit der Studie standardmäßig erhoben und dokumentiert. Die Messung der UACR war beispielsweise zu Beginn der Zentrumsarbeit im FAZiT nicht Teil des Diagnosealgorithmus.

Darüber hinaus war man bei der Erhebung der Daten teilweise auf die korrekte Auskunft des Patienten angewiesen. Beispielsweise könnten fehlerhafte Angaben in Bezug auf bekannte Vordiagnosen (z.B. „Cornea verticillata“) Verzerrungen in der Klassifikationszuordnung provoziert haben. In diesem Kontext ist auch zu bedenken, dass Differentialdiagnosen für die phänotypischen Charakteristika „Angiokeratome“ und „Cornea verticillata“ existieren. Eine „Cornea verticillata“ kann beispielsweise durch die Einnahme von Amiodaron induziert werden, das als Antiarrhythmikum im Rahmen der Behandlung des kardialen Morbus Fabry womöglich fester Therapiebestandteil bei vielen Patientinnen und Patienten im Kollektiv des FAZIT war. Darüber sind noch zahlreiche weitere Wirkstoffe wie das Malaria-Medikament Chloroquin bekannt, die eine „Cornea verticillata“ auslösen können [155]. Angiokeratome sind zudem alternativ bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen anzutreffen wie dem Morbus Schindler, der Fucosidose oder der Sialidose [155].

In der multiplen Regressionsanalyse wurden zahlreiche Risikofaktoren berücksichtigt. Dennoch ist davon auszugehen, dass der Verlauf der Nierenfunktion noch von weiteren Umständen abhängt. Beispielsweise kämen hierfür Mutationssubtypen oder die α -Galactosidase-A-Aktivität in Frage, die nicht in die Regressionsanalyse eingeschlossen wurden [15].

In die Auswertungen floss nur Status der Enzyersatztherapie ein, ohne eine Differenzierung in der Behandlungsdauer vorzunehmen. Die Wirkungen der Enzymsubstitution, die von einer langfristigen und regelmäßigen Einnahme abhängen, wurden auf diese Weise womöglich nicht korrekt abgebildet, wenn bei Patientinnen und Patienten mit unterschiedlich langer Therapiedauer gleiche Effekte angenommen wurden. Außerdem wurden mögliche Begleittherapien wie die Gabe von ACE-Hemmern oder AT1-Rezeptorantagonisten nicht in die Untersuchungen miteinbezogen. Im Falle einer Verbesserung der Nierenfunktion durch ihre Anwendung, wurde die Veränderung der eGFR im Zeitverlauf in den jeweiligen Analysen möglicherweise unterschätzt.

4.8 Ausblick

Aus den Ergebnissen der Untersuchungen im Kollektiv des FAZIT wurde ersichtlich, dass „klassische“ phänotypische Merkmale im männlichen Geschlecht als Prädiktoren für den Verlauf der Fabry-Nephropathie herangezogen werden können. Eindeutige Unterschiede zwischen Frauen mit „klassischem“ und „nicht klassischem“ Krankheitsverlauf ließen sich durch diese Stratifizierung nicht aufzeigen.

4 Diskussion

Da das männliche Geschlecht früher und schwerer vom Morbus Fabry betroffen ist und die Erkrankung bei den Männern schneller progredient verläuft, kann diese Erkenntnis zu einer besseren Prophylaxe der renalen Schäden bei Patienten mit Morbus Fabry beitragen. Diagnostische und therapeutische Procedere für die Fabry-Nephropathie sind etabliert (siehe 1.5.5). Entscheidend sind die frühzeitige Diagnosestellung und konsequente Therapieeinleitung. Hierfür bedarf es zum einen der Aufklärung über die Stoffwechselerkrankung des Morbus Fabry und zum anderen präziser diagnostischer Methoden, damit die phänotypischen Merkmale zuverlässig erkannt und richtig interpretiert werden.

Mögliche Ansätze hin zu einer noch individuelleren angepassten Diagnostik, Prognose und Therapie für nierenkranke Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry, wurden in der Arbeit bereits durch die Unterscheidung der beiden unterschiedlichen Progressionsformen skizziert. Es sollte nicht nur von Interesse sein, ob bei den Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry ein Progress der renalen Erkrankung zu erwarten ist. Vielmehr rückt die Frage in den Mittelpunkt, wie schnell die Erkrankung voranschreiten wird. Eine Erstellung von Risikoprofilen in den einzelnen Klassifikationsgruppen für einen „schnelleren“ und „langsameren“ Progress könnten hierbei wichtige Informationen liefern. Die im Anhang abgebildete beispielhafte Unterteilung des Patientenkollektivs des FAZIT berücksichtigte hierbei wieder die Charakteristika der Erkrankten bei Baseline (Alter, eGFR, UPCR, UACR). Darauf muss die Risikobeschreibung jedoch nicht reduziert bleiben. Gerade um eine noch schärfere Differenzierung vornehmen zu können, ist die Identifikation weiterer oder eine Modifikation der bisher bekannten Risikofaktoren sinnvoll und notwendig. Dies könnte in einer größeren Kohorte beispielsweise in Regressionanalysen zur Veränderung der Nierenfunktion geschehen, in denen nicht nur die Interaktion zwischen der *Klassifikation und dem Geschlecht* der Männer und Frauen, die in dieser Arbeit untersucht wurde, sondern beispielsweise die *Interaktion von Klassifikation und Alter*, *Klassifikation und eGFR* oder *Klassifikation und UPCR* überprüft wird. Die statistischen Bedingungen für derartige Untersuchung waren im Patientenkollektiv, das dieser Arbeit zugrunde lag, nicht gegeben. Eine Weiterführung der Analysen in einer größeren, eventuell gar multizentrischen Kohorte, wären daher denkbar.

5 Zusammenfassung

Die Fabry-Nephropathie zählt zu den häufigsten Manifestationen des Morbus Fabry und ist als Indikator für die Schwere der Erkrankung prognosebestimmend.

Daher ist die Erforschung des Verlaufs der Nierenfunktion bei den betroffenen Patientinnen und Patienten von großer Bedeutung, um sie bestmöglich und vor allem rechtzeitig therapieren zu können.

Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung der seltenen lysosomalen Speicherkrankheit variieren die Krankheitsverläufe sowohl zwischen Männern und Frauen als auch innerhalb eines Geschlechts, sodass die Unterteilung des Patientenkollektivs in „klassische“ und „nicht klassische“ Ausprägungsformen eine gängige Methode zur Beantwortung von Fragestellungen zu Morbus Fabry darstellt.

Dies erfolgte in der vorgelegten Arbeit für das Studienkollektiv des FAZiT Würzburg nach *Arends et al.* auf Grundlage der phänotypischen Merkmale der Angiokeratome und der „Cornea verticillata“.

Gegenstand dieser Dissertation war die Untersuchung der Nierenfunktion bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Fabry in Abhängigkeit ihres Geschlechts und ihrer Klassifikation.

Hierzu wurden im Studienkollektiv des FAZiT Würzburg die Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) im Zeitverlauf analysiert.

Es hat sich gezeigt, dass sich der Verlauf der Fabry-Nephropathie zwischen Männern und Frauen in der Kohorte statistisch signifikant unterschied und zudem die Klassifikation in Abhängigkeit des Geschlechts prognostisch relevante Informationen für den Verlauf der Nierenerkrankung enthielt.

Demnach ist bei Männern im Allgemeinen und „klassischen“ Männern im Speziellen von einer deutlich größeren Verlustrate der eGFR im Zeitverlauf auszugehen als im restlichen Patientenkollektiv. Diese Erkenntnis kann zu einer individuelleren Vorsorge und Therapie der Erkrankung beitragen. Unter Voraussetzung einer präzisen und zuverlässigen Diagnose der Angiokeratome und der „Cornea verticillata“ wäre es im männlichen Kollektiv auf diese Weise möglich, durch nichtinvasive klinische Untersuchungen Risikopatienten zu identifizieren.

Für die Differenzierung der unterschiedlichen Krankheitsverläufe zwischen „klassischen“ und „nicht klassischen“ Frauen haben sich im Studienkollektiv des FAZiT die

5 Zusammenfassung

phänotypischen Merkmale nicht bewährt. Die Krankheitsausprägung im weiblichen Kollektiv ist durch die X-chromosomale Vererbung und das Phänomen der Lyonisierung komplexer und bisher nicht vollends verstanden. Weitere Forschungsbemühungen zu bisher unbekanntem Risikofaktoren oder epigenetischen Einflüssen auf den Verlauf der Fabry-Nephropathie bei Frauen sind daher notwendig und könnten zu einem besseren Verständnis beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Germain, D.P., *Fabry disease*. Orphanet J Rare Dis, 2010. **5**: p. 30.
2. Ortiz, A., et al., *Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients*. Mol Genet Metab, 2018. **123**(4): p. 416-427.
3. Eng, C.M., et al., *Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement*. Genet Med, 2006. **8**(9): p. 539-548.
4. Germain, D.P., *A new phenotype of Fabry disease with intermediate severity between the classical form and the cardiac variant*. Contrib Nephrol, 2001(136): p. 234-240.
5. Germain, D.P., et al., *Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients*. BMC Med Genet, 2002. **3**: p. 10.
6. Ortiz, A., et al., *End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(3): p. 769-75.
7. Germain, D.P., et al., *Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry*. Genet Med, 2013. **15**(12): p. 958-965.
8. Sims, K., et al., *Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry*. Stroke, 2009. **40**(3): p. 788-794.
9. Wilcox, W.R., et al., *Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry*. Mol Genet Metab, 2008. **93**(2): p. 112-128.
10. Hopkin, R.J., et al., *Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry*. Pediatr Res, 2008. **64**(5): p. 550-555.
11. Kampmann, C., et al., *Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy*. Int J Cardiol, 2008. **130**(3): p. 367-373.

12. Namdar, M., *Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease*. Front Cardiovasc Med, 2016. **3**: p. 7.
13. Namdar, M., et al., *Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease*. Heart, 2011. **97**(6): p. 485-490.
14. Senechal, M. and D.P. Germain, *Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients*. Clin Genet, 2003. **63**(1): p. 46-52.
15. Wanner, C., et al., *Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(12): p. 2220-2228.
16. Wanner, C., et al., *Morbus Fabry: Klinik, Diagnose und Therapie*. 2004: UNI-MED.
17. Sodi, A., et al., *Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey*. Br J Ophthalmol, 2007. **91**(2): p. 210-214.
18. Orteu, C.H., et al., *Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey*. Br J Dermatol, 2007. **157**(2): p. 331-337.
19. Germain, D.P., [*Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): physiopathology, clinical signs, and genetic aspects*]. J Soc Biol, 2002. **196**(2): p. 161-173.
20. Möhrenschrager, M., et al., *Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations*. Am J Clin Dermatol, 2003. **4**(3): p. 189-196.
21. Desnick, R.J., M.P. Wasserstein, and M. Banikazemi, *Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency): renal involvement and enzyme replacement therapy*. Contrib Nephrol, 2001(136): p. 174-192.
22. Schiffmann, R., et al., *Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(7): p. 2102-2111.
23. Mahmud, H.M., *Fabry's disease--a comprehensive review on pathogenesis, diagnosis and treatment*. J Pak Med Assoc, 2014. **64**(2): p. 189-194.

24. Cairns, T., et al., *Hot topics in Fabry disease*. Postgrad Med J, 2018. **94**(1118): p. 709-713.
25. Fabry Zentrum für interdisziplinäre Therapie Würzburg. *Behandlung und Betreuung*. 2020; Available from: <https://www.ukw.de/medizinische-klinik-i/fabry-zentrum-fuer-interdisziplinare-therapie-wuerzburg-fazit/schwerpunkte/>. (letzter Zugriff: 28.09.2021)
26. Linthorst, G.E., et al., *Misdiagnosis of Fabry disease: importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion*. Br J Dermatol, 2004. **150**(3): p. 575-577.
27. Linthorst, G.E., B.J. Poorthuis, and C.E. Hollak, *Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(21): p. 2082-2083.
28. Young, E., et al., *Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease?* Acta Paediatr Suppl, 2005. **94**(447): p. 51-4; discussion 37-38.
29. Schiffmann, R., et al., *Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa*. Genet Med, 2013. **15**(12): p. 983-989.
30. Aerts, J.M., et al., *Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(8): p. 2812-2817.
31. Maruyama, H., et al., *Correction: Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis*. Genet Med, 2019. **21**(2): p. 512-515.
32. Niemann, M., et al., *Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease*. Circ Cardiovasc Genet, 2014. **7**(1): p. 8-16.
33. Nowak, A., et al., *Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes*. Mol Genet Metab, 2017. **120**(1-2): p. 57-61.
34. Mehta, A., et al., *Fabry disease: a review of current management strategies*. Qjm, 2010. **103**(9): p. 641-659.

35. Germain, D.P., et al., *Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype-phenotype workgroup.* J Med Genet, 2020. **57**(8): p. 542-551.
36. Eng, C.M., et al., *Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletional hot-spot in the alpha-galactosidase A gene.* Hum Mol Genet, 1994. **3**(10): p. 1795-1799.
37. Ashton-Prolla, P., et al., *Fabry disease: twenty-two novel mutations in the alpha-galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes.* J Investig Med, 2000. **48**(4): p. 227-235.
38. Shabbeer, J., et al., *Fabry disease: 45 novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing the classical phenotype.* Mol Genet Metab, 2002. **76**(1): p. 23-30.
39. Shabbeer, J., et al., *Fabry disease: identification of 50 novel alpha-galactosidase A mutations causing the classic phenotype and three-dimensional structural analysis of 29 missense mutations.* Hum Genomics, 2006. **2**(5): p. 297-309.
40. Eng, C.M., et al., *Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes.* Mol Med, 1997. **3**(3): p. 174-182.
41. Gal, A., E. Schäfer, and I. Rohard, *The genetic basis of Fabry disease*, in *Fabry Disease: Perspectives from 5 years of FOS*, A. Mehta, M. Beck, and G. Sunder-Plassman, Editors. 2006, Oxford PharmaGenesis: Oxford.
42. Üçeyler, N. and C. Sommer, *[Fabry disease : diagnosis and treatment]*. Schmerz, 2012. **26**(5): p. 609-619.
43. Warnock, D.G., et al., *Renal manifestations in Fabry disease.* In *Fabry disease*. Edited by: Elstein D., Altarescu G., Beck M. Dordrecht, Heidelberg, London, New York: Springer, 2010: p. 211-244.
44. Motabar, O., et al., *Fabry disease - current treatment and new drug development.* Curr Chem Genomics, 2010. **4**: p. 50-56.

45. Winchester, B. and E. Young, *Biochemical and genetic diagnosis of Fabry disease*, in *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, A. Mehta, M. Beck, and G. Sunder-Plassman, Editors. 2006, Oxford PharmaGenesis: Oxford.
46. Ries, M. and A. Gal, *Genotype–phenotype correlation in Fabry disease*, in *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*, A. Mehta, M. Beck, and G. Sunder-Plassmann, Editors. 2006, Oxford PharmaGenesis, Oxford.
47. Pan, X., et al., *Genotype: A Crucial but Not Unique Factor Affecting the Clinical Phenotypes in Fabry Disease*. PLoS One, 2016. **11**(8): p. e0161330.
48. Whybra, C., et al., *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes*. J Inher Metab Dis, 2001. **24**(7): p. 715-724.
49. Matsuzawa, F., et al., *Fabry disease: correlation between structural changes in alpha-galactosidase, and clinical and biochemical phenotypes*. Hum Genet, 2005. **117**(4): p. 317-328.
50. Maier, E.M., et al., *Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease*. Acta Paediatr Suppl, 2006. **95**(451): p. 30-38.
51. MacDermot, K.D., A. Holmes, and A.H. Miners, *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females*. J Med Genet, 2001. **38**(11): p. 769-775.
52. Lyon, M.F., *Gene action in the X-chromosome of the mouse (Mus musculus L.)*. Nature, 1961. **190**: p. 372-373.
53. Henckel, K.Y., *Klinische Verträglichkeit der Langzeit-Enzymersatztherapie mit rekombinanter alpha- und beta-Agalsidase bei Patienten mit Morbus Fabry*. 2012, Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg: p. 16.; Available from: https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4wuerzburg/frontdoor/deliver/index/docId/6343/file/Henckel_KayYasmin_Diss.pdf. (letzter Zugriff: 20.09.2021)
54. Wanner, C., et al., *Cardiomyopathy and kidney function in agalsidase beta-treated female Fabry patients: a pre-treatment vs. post-treatment analysis*. ESC Heart Fail, 2020. **7**(3): p. 825-834.

55. Germain, D.P., et al., *The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts*. Mol Genet Metab, 2019. **126**(3): p. 224-235.
56. Germain, D.P., 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. p. 236.
57. Rombach, S.M., et al., *Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain*. Orphanet J Rare Dis, 2013. **8**: p. 47.
58. Weidemann, F., et al., *Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications*. J Intern Med, 2013. **274**(4): p. 331-341.
59. Parenti, G., G. Andria, and K.J. Valenzano, *Pharmacological Chaperone Therapy: Preclinical Development, Clinical Translation, and Prospects for the Treatment of Lysosomal Storage Disorders*. Mol Ther, 2015. **23**(7): p. 1138-1148.
60. Benjamin, E.R., et al., *The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat*. Genet Med, 2017. **19**(4): p. 430-438.
61. Hughes, D.A., et al., *Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study*. J Med Genet, 2017. **54**(4): p. 288-296.
62. Warnock, D.G., et al., *Oral Migalastat HCl Leads to Greater Systemic Exposure and Tissue Levels of Active α -Galactosidase A in Fabry Patients when Co-Administered with Infused Agalsidase*. PLoS One, 2015. **10**(8): p. e0134341.
63. Kuter, D.J., et al., *Miglustat therapy in type 1 Gaucher disease: clinical and safety outcomes in a multicenter retrospective cohort study*. Blood Cells Mol Dis, 2013. **51**(2): p. 116-124.

64. Guérard, N., et al., *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): p. 703-711.
65. Felis, A., et al., *Current and Investigational Therapeutics for Fabry Disease*. Kidney Int Rep, 2020. **5**(4): p. 407-413.
66. ClinicalTrials.gov. *FAB-GT Open-Label, Study of Efficacy and Safety Of AVR-RD-01 for Treatment-Naive Subjects With Classic Fabry Disease*. 2020; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03454893?cond=Fabry+Disease&draw=3>. (letzter Zugriff: 07.10.2021)
67. Simonetta, I., et al., *Genetics and Gene Therapy of Anderson-Fabry Disease*. Curr Gene Ther, 2018. **18**(2): p. 96-106.
68. Ohmori, T., *Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives*. Int J Hematol, 2020. **111**(1): p. 31-41.
69. Breunig, F., et al., *Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease*. Kidney Int, 2006. **69**(7): p. 1216-1221.
70. Banikazemi, M., et al., *Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2007. **146**(2): p. 77-86.
71. Germain, D.P., et al., *Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(5): p. 1547-1557.
72. Schiffmann, R., *Enzyme replacement in Fabry disease: the essence is in the kidney*. Ann Intern Med, 2007. **146**(2): p. 142-144.
73. Burlina, A.P., et al., *Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel*. BMC Neurol, 2011. **11**: p. 61.
74. Lenoir, G., et al., *[Fabry's disease. Carbamazepine therapy in acrodyniform syndrome]*. Arch Fr Pediatr, 1977. **34**(8): p. 704-716.

75. Filling-Katz, M.R., et al., *Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction*. *Neurology*, 1989. **39**(4): p. 598-600.
76. Germain, D.P., [*Fabry's disease (alpha-galactosidase-A deficiency): recent therapeutic innovations*]. *J Soc Biol*, 2002. **196**(2): p. 183-190.
77. Ries, M., et al., *Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease*. *J Inherit Metab Dis*, 2003. **26**(4): p. 413-414.
78. Lockman, L.A., et al., *Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin*. *Neurology*, 1973. **23**(8): p. 871-875.
79. Branton, M.H., et al., *Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course*. *Medicine (Baltimore)*, 2002. **81**(2): p. 122-138.
80. Desnick, R.J. and Y.A. Ioannou, *Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease*, in *Scriver C., Beaudet A., Sly W., Valle D. (eds): The metabolic bases of inherited disease, 8th edn., New York*. 2001. p. 3733-3774.
81. Mehta, A., et al., *Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey*. *Eur J Clin Invest*, 2004. **34**(3): p. 236-242.
82. Deegan, P.B., et al., *Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey*. *J Med Genet*, 2006. **43**(4): p. 347-352.
83. Waldek, S., et al., *Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry*. *Genet Med*, 2009. **11**(11): p. 790-796.
84. Sanchez-Niño, M.D., et al., *Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy*. *Nephrol Dial Transplant*, 2011. **26**(6): p. 1797-1802.
85. Valbuena, C., et al., *Kidney biopsy findings in heterozygous Fabry disease females with early nephropathy*. *Virchows Arch*, 2008. **453**(4): p. 329-338.
86. Safyan, R., et al., *An association study of inflammatory cytokine gene polymorphisms in Fabry disease*. *Eur Cytokine Netw*, 2006. **17**(4): p. 271-275.

87. Shen, J.S., et al., *Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells*. Mol Genet Metab, 2008. **95**(3): p. 163-168.
88. Waldek, S. and S. Feriozzi, *Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy?* BMC Nephrol, 2014. **15**: p. 72.
89. Wise, D., H.J. Wallace, and E.H. Jellinek, *Angiokeratoma corporis diffusum. A clinical study of eight affected families*. Q J Med, 1962. **31**: p. 177-206.
90. De Groot, W.P., *Angiokeratoma corporis diffusum Fabry*. Dermatologica, 1968. **136**(5): p. 432-433.
91. Rahman, A.N., et al., *Angiokeratoma corporis diffusum universale (hereditary dystopic lipidosis)*. Trans Assoc Am Physicians, 1961. **74**: p. 366-377.
92. Ortiz, A., et al., *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): p. 1600-1607.
93. Weidemann, F., et al., *Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease*. Eur J Clin Invest, 2012. **42**(4): p. 455-462.
94. Oqvist, B., et al., *Nephropathy in Fabry disease: the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(6): p. 1736-1743.
95. Faraggiana, T., et al., *Light- and electron-microscopic histochemistry of Fabry's disease*. Am J Pathol, 1981. **103**(2): p. 247-262.
96. Gubler, M.C., et al., *Early renal changes in hemizygous and heterozygous patients with Fabry's disease*. Kidney Int, 1978. **13**(3): p. 223-235.
97. Alroy, J., S. Sabnis, and J.B. Kopp, *Renal pathology in Fabry disease*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13 Suppl 2**: p. S134-138.
98. Fischer, E.G., M.J. Moore, and D.J. Lager, *Fabry disease: a morphologic study of 11 cases*. Mod Pathol, 2006. **19**(10): p. 1295-1301.
99. Sessa, A., et al., *Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease*. J Nephrol, 2002. **15**(2): p. 109-112.

100. Schiffmann, R., et al., *Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(5): p. 1576-1583.
101. Schiffmann, R., et al., *Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting*. Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(2): p. 345-354.
102. Kanai, T., et al., *Foot process effacement with normal urinalysis in classic fabry disease*. JIMD Rep, 2011. **1**: p. 39-42.
103. Wiggins, J., *Podocytes and glomerular function with aging*. Semin Nephrol, 2009. **29**(6): p. 587-593.
104. Del Pino, M., et al., *Fabry Nephropathy: An Evidence-Based Narrative Review*. Kidney Blood Press Res, 2018. **43**(2): p. 406-421.
105. Kim, J.H., et al., *Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy and unmet needs in cardiac and renal outcomes*. J Hum Genet, 2016. **61**(11): p. 923-929.
106. Warnock, D.G., et al., *Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy*. J Med Genet, 2015. **52**(12): p. 860-866.
107. Tahir, H., L.L. Jackson, and D.G. Warnock, *Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta*. J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(9): p. 2609-2617.
108. Tøndel, C., et al., *Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease*. J Am Soc Nephrol, 2013. **24**(1): p. 137-148.
109. Germain, D.P., et al., *Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease*. J Med Genet, 2015. **52**(5): p. 353-358.
110. Warnock, D.G., et al., *Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(3): p. 1042-1049.

111. Feriozzi, S., et al., *The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(1): p. 60-69.
112. Tøndel, C., et al., *Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria*. Am J Kidney Dis, 2008. **51**(5): p. 767-776.
113. Tøndel, C., et al., *Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria*. Nephron, 2015. **129**(1): p. 16-21.
114. Mignani, R., et al., *Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(2): p. 379-385.
115. Arends, M., et al., *Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(5): p. 1631-1641.
116. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney International, 2013. **3**(1): p. 1-150.
117. Wanner, C. and K. Segerer, *Nephrologische Diagnostik*, in *Niere und ableitende Harnwege*, J. Steffel and T. Lüscher, Editors. 2014, Springer-Verlag. p. 16-24.
118. Heidelberg, M.L.D.L. *Labor-Rechner, GFR nach kombinierter CKD-EPI-Formel*. 2021; Available from: <https://www.labor-limbach.de/laborrechner/labor-rechner/gfr-nach-kombinierter-ckd-epi-formel/>.
(letzter Zugriff: 29.08.2021)
119. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate*. N Engl J Med, 2006. **354**(23): p. 2473-2483.
120. Prabakaran, T., et al., *Long-term enzyme replacement therapy is associated with reduced proteinuria and preserved proximal tubular function in women with Fabry disease*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(3): p. 619-625.
121. Diseases, N.I.o.D.a.D.a.K. *Quick Reference on UACR & GFR*. 2012; Available from: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/advanced-search/quick-reference-uacr-gfr>.
(letzter Zugriff: 19.09.2021)

122. Pallet, N., et al., *Proteinuria typing: how, why and for whom?* Ann Biol Clin (Paris), 2019. **77**(1): p. 13-25.
123. Guh, J.Y., *Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease.* Nephrology (Carlton), 2010. **15 Suppl 2**: p. 53-56.
124. National Clinical Guideline, C., *Chronic Kidney Disease (Partial Update): Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care.* London, UK, National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
125. Lamb, E.J., F. MacKenzie, and P.E. Stevens, *How should proteinuria be detected and measured?* Ann Clin Biochem, 2009. **46**(Pt 3): p. 205-217.
126. Astor, B.C., et al., *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts.* Kidney Int, 2011. **79**(12): p. 1331-1340.
127. Gansevoort, R.T., et al., *Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts.* Kidney Int, 2011. **80**(1): p. 93-104.
128. Matsushita, K., et al., *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.* Lancet, 2010. **375**(9731): p. 2073-2081.
129. van der Velde, M., et al., *Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts.* Kidney Int, 2011. **79**(12): p. 1341-1352.
130. Stevens, P.E. and A. Levin, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline.* Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-830.
131. Cohen, J., *A power primer.* Psychol Bull, 1992. **112**(1): p. 155-159.

132. Wanner, C. and K. Segerer, *Chronische Niereninsuffizienz (CNI) und Begleiterkrankungen*, in *Niere und ableitende Harnwege*, J. Steffel and T. Lüscher, Editors. 2014, Springer-Verlag. p. 42.
133. Lindeman, R.D., J. Tobin, and N.W. Shock, *Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age*. J Am Geriatr Soc, 1985. **33**(4): p. 278-85.
134. Rule, A.D., et al., *Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(1): p. 112-119.
135. Zürich, U. *Methodenberatung*. 2021; Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/mreg.html.
(letzter Zugriff: 18.10.2021)
136. Migeon, B.R., *X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(11): p. 2052-2059.
137. Hopkin, R.J., et al., *Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry*. Mol Genet Metab, 2016. **119**(1-2): p. 151-159.
138. Menkes, D.L., *Images in neurology. The cutaneous stigmata of Fabry disease: an X-linked phakomatosis associated with central and peripheral nervous system dysfunction*. Arch Neurol, 1999. **56**(4): p. 487.
139. Giuseppe, P., R. Daniele, and B.M. Rita, *Cutaneous complications of Anderson-Fabry disease*. Curr Pharm Des, 2013. **19**(33): p. 6031-6036.
140. Germain, D.P., *Fabry disease: the need to stratify patient populations to better understand the outcome of enzyme replacement therapy*. Clin Ther, 2007. **29 Suppl A**: p. S17-18.
141. Weidemann, F., C. Wanner, and F. Breunig, *Nomen est omen. Fabry disease*. Eur J Echocardiogr, 2008. **9**(6): p. 831-832.
142. Niemann, M., et al., *Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment*. JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(6): p. 592-601.

143. Rule, A.D., *Understanding estimated glomerular filtration rate: implications for identifying chronic kidney disease*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007. **16**(3): p. 242-249.
144. Perkins, B.A., et al., *Detection of renal function decline in patients with diabetes and normal or elevated GFR by serial measurements of serum cystatin C concentration: results of a 4-year follow-up study*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(5): p. 1404-1412.
145. Fontseré, N., et al., *Are prediction equations for glomerular filtration rate useful for the long-term monitoring of type 2 diabetic patients?* *Nephrol Dial Transplant*, 2006. **21**(8): p. 2152-2158.
146. Rule, A., et al., *Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentation*. *Kidney international*, 2006. **69**: p. 399-405.
147. Rule, A.D., et al., *Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease*. *Ann Intern Med*, 2004. **141**(12): p. 929-937.
148. Poggio, E.D., et al., *Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2005. **16**(2): p. 459-466.
149. Elstein, D., et al., *X-inactivation in Fabry disease*. *Gene*, 2012. **505**(2): p. 266-268.
150. Amos-Landgraf, J.M., et al., *X chromosome-inactivation patterns of 1,005 phenotypically unaffected females*. *Am J Hum Genet*, 2006. **79**(3): p. 493-499.
151. Puck, J.M., R.L. Nussbaum, and M.E. Conley, *Carrier detection in X-linked severe combined immunodeficiency based on patterns of X chromosome inactivation*. *J Clin Invest*, 1987. **79**(5): p. 1395-1400.
152. Echevarria, L., et al., *X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease*. *Clin Genet*, 2016. **89**(1): p. 44-54.
153. van der Tol, L., et al., *Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review*. *Br J Ophthalmol*, 2016. **100**(1): p. 3-8.

6 Literaturverzeichnis

154. Ferreira, S., et al., *The alpha-galactosidase A p.Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype: data from individual patients and family studies*. Mol Genet Metab, 2015. **114**(2): p. 248-258.
155. van der Tol, L., et al., *Uncertain diagnosis of fabry disease in patients with neuropathic pain, angiokeratoma or cornea verticillata: consensus on the approach to diagnosis and follow-up*. JIMD Rep, 2014. **17**: p. 83-90.

Appendix

I Ergebnisse

A. Gruppe „Baseline und Follow Up“: Charakteristika des Patientenkollektivs bei Baseline bei „schnellerer“ und „langsamerer“ Verlaufsform

1. Männer

Männer mit „schnellerer“ Abnahme der eGFR pro Jahr (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (38.8 ± 14.6 (SD) Jahre) waren zum Zeitpunkt der ersten laborchemischen Erhebungen jünger als Männer mit vergleichsweise „langsamerem“ Progress (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (47.6 ± 15.1 (SD) Jahre).

Zudem besaßen diejenigen Patienten, deren Nierenerkrankung in der Folge schneller voranschritt, zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine bessere Nierenfunktion mit einer normwertigen eGFR nach KDIGO 2012 von 100 ± 25 (SD) ml/min/1.73m², während die eGFR jener Patienten mit „langsamerem“ Progress bei Erstvorstellung mit 88 ± 24 (SD) ml/min/1.73m² nach KDIGO 2012 leicht eingeschränkt war.

Bei den Patienten mit schnellerem Abfall der eGFR im Verlauf, war bereits bei Baseline die Proteinurie und Albuminurie stärker ausgeprägt als bei Patienten mit „langsamerem“ Progress (UPCR: 465 ± 126 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerer“ Progression versus 126 ± 119 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerer“ Progression; UACR: 321 ± 593 (SD) mg/g Kreatinin / A3 nach KDIGO bei „schnellerer“ Progression, 50 ± 82 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO bei „langsamerer“ Progression).

2. Frauen

Frauen, deren Nephropathie mit „schnellerer Geschwindigkeit“ (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) voranschritt, waren am Tag der ersten laborchemischen Erhebungen im Mittel älter (47.3 ± 13.4 (SD) Jahre) als jene mit „langsamerem Progress“ (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (41.8 ± 14.2 (SD) Jahre).

Im Gegensatz zum männlichen Kollektiv präsentierten sich die Frauen mit unterschiedlicher Progression der Nierenerkrankung im Zeitverlauf bei Baseline jedoch im Mittel mit vergleichbarer Filtrationsleistung (93 ± 23 (SD) ml/min/1.73m² bei „schnellerer“ Progression, 92 ± 21 (SD) ml/min/1.73m² bei „langsamerer“ Progression), die nach KDIGO 2012 jeweils als normwertig einzustufen war.

In der Urindiagnostik wurde bei Frauen mit „schnellerem“ Progress verglichen mit Frauen mit „langsamerem“ Progress eine stärkere Protein-

beziehungsweise Albuminexkretion zu Beginn des Beobachtungsraums gemessen (UPCR: 251 ± 338 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerem“ Progress, 104 ± 64 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerem“ Progress; UACR: 149 ± 252 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO bei „schnellerem“ Progress, 94 ± 170 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO bei „langsamerem“ Progress).

3. „Klassische“ Männer

Unter den „klassischen“ Männern waren diejenigen mit „schnellerem“ renalen Progress (35.7 ± 12.9 (SD) Jahre) zum Zeitpunkt ihrer ersten Vorstellung im Zentrum jünger als jene mit „langsamerem“ Progress (45.0 ± 14.1 (SD) Jahre).

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate zu Beginn des Beobachtungszeitraums der „klassischen“ Patienten mit schneller voranschreitender Nierenerkrankung (103 ± 24 (SD) ml/min/1.73m²) war nach KDIGO 2012 als „normal“ einzustufen, die der „klassischen“ Patienten mit „langsamerer“ Progression als „leicht eingeschränkt“ (85 ± 33 (SD) ml/min/1.73m²).

Zudem schieden „klassische“ Männer mit „schnellerer“ Progression am Tag der ersten Labordiagnostik im Zentrum mehr Protein beziehungsweise Albumin aus als jene mit „langsamerer“ Progression (UPCR: 514 ± 682 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerer“ Progression, 192 ± 181 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerer“ Progression; UACR: 340 ± 624 (SD) mg/g Kreatinin / A3 nach KDIGO bei „schnellerer“ Progression, 99 ± 136 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO bei „langsamerer“ Progression).

4. „Nicht klassische“ Männer

Ein Altersunterschied war im Kollektiv der „nicht klassischen“ Männer bei Erstvorstellung - wenn auch in geringem Ausmaß - zwischen den Patienten mit einer anschließenden Veränderung der eGFR ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr (44.9 ± 16.5 (SD) Jahre) und Patienten mit folgender Veränderung der eGFR > -1 ml/min/1.73m²/Jahr (48.9 ± 16.4 (SD) Jahre) gegeben. Im Mittel präsentierten sich beide Subgruppen mit normwertiger eGFR bei Baseline (95 ± 26 (SD) ml/min/1.73m² bei „schnellerer Progression“, 90 ± 21 (SD) ml/min/1.73m² bei „langsamerer“ Progression).

Bei Patienten, bei denen die Erkrankung anschließend im Sinne der „schnelleren“ Progression voranschritt, wurde bei der Erstdiagnostik eine stärkere Proteinurie (UPCR: 364 ± 465 (SD) mg/g Kreatinin) und Albuminurie (UACR: 287 ± 560 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO) diagnostiziert als bei denjenigen mit vergleichsweise „langsamerem“ Progress (UPCR: 92 ± 66 (SD) mg/g Kreatinin; UACR: 25 ± 27 (SD) mg/g Kreatinin / A1 nach KDIGO).

5. „Klassische“ Frauen

Unter den „klassischen“ Frauen wurden diejenigen mit „schnellerer“ Progression (44.2 ± 11.9 (SD) Jahre) in höherem Lebensalter erstmalig im FAZiT vorstellig als jene mit „langsamerer“ Progression (34.6 ± 12.6 (SD) Jahre).

Die mittlere eGFR beider Kollektive bei Baseline (99 ± 21 (SD) ml/min/1.73m² bei „schnellerer“ Progression, 99 ± 11 (SD) ml/min/1.73m² bei „langsamerer“ Progression) glichen einander und entsprachen nach KDIGO 2012 einer normwertigen Nierenfunktion.

„Klassische“ Frauen, bei denen in der Retrospektive eine Einbuße an glomerulärer Filtrationsrate von ≥ 1 ml/min/1.73m²/Jahr diagnostiziert wurde, schieden bei Erstvorstellung etwas mehr Protein im Urin aus als jene mit geringerer Verlustrate (< 1 ml/min/1.73m²/Jahr), nämlich 117 ± 66 (SD) mg/g Kreatinin im Vergleich zu 99 ± 67 (SD) mg/g Kreatinin.

Die Albuminurie war dagegen bei „schnellerem“ Progress (97 ± 125 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO) weniger ausgeprägt als bei „langsamerem“ Progress (122 ± 173 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO).

6. „Nicht klassische“ Frauen

„Nicht klassische“ Frauen mit „schnellerem“ Progress (50.0 ± 14.2 (SD) Jahre) waren bei Erstvorstellung älter als diejenigen mit „langsamerem“ Progress (45.4 ± 13.9 (SD) Jahre).

In Analogie zur Beobachtung bei den „klassischen“ Frauen war auch bei den „nicht klassischen“ Frauen beider Progressionsformen die durchschnittliche eGFR bei Erstvorstellung identisch und nach KDIGO 2012 leicht eingeschränkt (88 ± 23 (SD) ml/min/1.73m² bei „schnellerer“ Progression, 88 ± 24 (SD) ml/min/1.73m² bei „langsamerer“ Progression).

Im Rahmen der Urindiagnostik bei Baseline wurde bei „nicht klassischen“ Frauen, deren glomeruläre Filtrationsrate im Krankheitsverlauf mit schnellerer Geschwindigkeit (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) sank, im Vergleich zu „nicht klassischen“ Patientinnen mit weniger rasanten Abfall der eGFR (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) sowohl eine stärkere Proteinurie (UPCR: 365 ± 107 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerer“ Progression, 107 ± 64 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerer“ Progression) als auch Albuminurie (UACR: 199 ± 328 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerer“ Progression / A2 nach KDIGO, 82 ± 173 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerer“ Progression / A2 nach KDIGO) diagnostiziert.

7. „Klassische“ Männer mit ERT

„Klassische“ Männer mit Enzyersatztherapie, deren Nierenleistung schneller abnahm (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) waren bei Erstvorstellung zum einen älter (37.4 ± 13.1 (SD) Jahre) als jene mit „langsamerem“ Progress (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (51.4 ± 7.30 (SD) Jahre). Zum anderen besaßen sie zu Beginn des Beobachtungszeitraumes mit einer eGFR von 101 ± 26 (SD) ml/min/1.73m²/Jahr eine normwertige Nierenfunktion während die eGFR der „klassischen“ Männer mit „langsamerem“ Progress mit 74 ± 30 (SD) ml/min/1.73m² bereits leicht eingeschränkt war.

Ebenso konnte bei den „klassischen“ Patienten mit „schnellerer“ Progressionsform eine stärkere Proteinurie bei Baseline als bei den „klassisch“ Erkrankten mit „langsamerer“ Progressionsform festgestellt werden (UPCR: 596 ± 717 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerer“ Progression, 238 ± 191 (SD) bei „langsamerer“ Progression).

Gleiches galt entsprechend für die Exkretion von Albumin mit einer UACR von 420 ± 677 (SD) mg/g Kreatinin (A3 nach KDIGO) bei den „klassischen“ Männern mit „schnellerer“ Progression im Vergleich zu einer UACR von 32 ± 19 (SD) mg/g Kreatinin (A2 nach KDIGO) bei den „klassischen“ Männern mit „langsamerer“ Progression.

8. „Klassische“ Männer ohne ERT

Das mittlere Alter der vier „klassischen“ Männer ohne Enzyersatztherapie bei Baseline, deren eGFR sich pro Jahr um ≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr veränderte (26.4 ± 6.6 (SD) Jahre), entsprach etwa dem Alter des „klassischen“ Manns mit Enzymsubstitution und „langsamerem“ Abfall der eGFR pro Jahr (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (25.9 Jahre).

Die Nierenfunktionen bei den Patienten beider Progressionsformen waren mit durchschnittlich 113 ± 10 (SD) ml/min/1.73m² bei den Männern mit „schnellerem“ Progress und 118 ml/min/1.73m² beim Patienten mit „langsamerem“ Progress allesamt normwertig nach KDIGO 2012.

Im Durchschnitt schieden die „klassischen“ Männer ohne ERT und „schnellerem“ Progress am Tag der Erstdiagnostik mehr Protein aus als jener mit „langsamerer“ Progression (UPCR: 82 ± 64 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerer“ Progression, 55 mg/g Kreatinin bei „langsamerer“ Progression). Die laborchemische Messung der Albuminurie beim Patienten mit „langsamerem“ Progress ergab

quantitativ eine stärkere Albumin- als Proteinexkretion (UPCR: 55 mg/g Kreatinin, UACR: 301 mg/g Kreatinin / A3 nach KDIGO). Dies ist in der Interpretation nicht plausibel, sodass hier von Ungenauigkeiten in der Messung ausgegangen werden muss und dementsprechend der Wert auch nicht in den Vergleich zur Albuminurie der „klassischen“ Männer ohne ERT und „schnellerem“ Progress (UACR: 19 ± 15 (SD) mg/g Kreatinin / A1 nach KDIGO) gestellt werden kann.

9. „Nicht klassische“ Männer mit ERT

Patienten mit „schnellerem“ Progress der Nierenerkrankung (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) aus dem Kollektiv der „nicht klassischen“ Männer mit Enzymsubstitution im Verlauf waren bei Erstvorstellung jünger im Vergleich zu jenen, bei denen die Nierenerkrankung langsamer (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) voranschritt (45.8 ± 16.9 (SD) Jahre bei „schnellerer“ Progression, 53.4 ± 12.4 (SD) Jahre bei „langsamerer“ Progression).

Die durchschnittliche eGFR am Tag der Erstvorstellung bei beiden Progressionsformen unterschied sich geringfügig, war jedoch mit 93 ± 27 (SD) ml/min/1.73m² bei den Erkrankten mit „schnellerem“ Progress nach KDIGO 2012 noch als normwertig, mit 84 ± 19 (SD) ml/min/1.73m² bei jenen mit „langsamerem“ Progress als leicht eingeschränkt einzustufen.

Proteinurie und Albuminurie waren bei den Patienten mit „schnellerem“ Progress zum Zeitpunkt der ersten Labordiagnostik bereits stärker ausgeprägt als bei jenen mit „langsamerer“ Abnahme der eGFR pro Jahr (UPCR: 392 ± 477 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerem“ Progress, 112 ± 78 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerem“ Progress; UACR: 312 ± 583 (SD) mg/g Kreatinin / A3 nach KDIGO bei „schnellerem“ Progress, 11 ± 2 (SD) mg/g Kreatinin / A1 nach KDIGO bei „langsamerem Progress“).

10. „Nicht klassische“ Männer ohne ERT

Unter den vier „nicht klassischen“ Männern ohne ERT war der Patient mit stärkerem Abfall der geschätzten glomerulären Filtrationsrate pro Jahr (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) am Tag seiner Erstvorstellung im Zentrum älter (34.0 Jahre) als durchschnittlich jene mit geringeren Verlusten der eGFR pro Zeiteinheit (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (41.5 ± 22.3 (SD) Jahre).

Die Nierenfunktion bei den Vertretern beider Progressionsformen war bei Baseline normwertig nach KDIGO 2012 (117 ml/min/1.73m² bei „schnellerer“ Progression, 101 ± 23 (SD) ml/min/1.73m² bei „langsamerer“ Progression).

Die Protein- und Albuminexkretion waren bei beiden Subgruppen ähnlich stark ausgeprägt, entsprach die UPCR beim Patienten mit „schnellerer“ Progression doch 58 mg/g Kreatinin (A2 nach KDIGO), bei den Patienten mit „langsamerer“ Progression durchschnittlich 59 ± 23 (SD) mg/g Kreatinin (A2 nach KDIGO) und die UPCR beim Patienten mit „schnellerem Progress“ 33 mg/g Kreatinin sowie bei den Patienten mit „langsamerem“ Abfall der Nierenfunktion im Mittel 47 ± 35 (SD) mg/g Kreatinin.

11. „Klassische“ Frauen mit ERT

Unter den „klassischen“ Frauen mit Enzymsubstitution im Verlauf waren Patientinnen beider Progressionsformen durchschnittlich nahezu gleich alt zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Zentrum (45.8 ± 14.0 (SD) Jahre bei „schnellerer“ Progression, 46.0 ± 3.3 (SD) bei „langsamerer“ Progression).

Gleichermaßen besaßen beide Subgruppen bei Baseline im Mittel dieselbe und nach KDIGO 2012 normwertige glomeruläre Filtrationsleistung (96 ± 25 (SD) ml/min/1.73m² bei „schnellerer“ Progression, 96 ± 11 (SD) ml/min/1.73m² bei „langsamerer“ Progression). Protein beziehungsweise Albumin (gemessen anhand der UPCR und UACR) konnten bei Baseline im Urin der „klassischen“ Frauen mit „schnellere“ Abnahme der Nierenfunktion (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) in größeren Mengen nachgewiesen werden als bei den „klassischen“ Frauen mit „langsamerem“ Progress (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (UPCR: 127 ± 75 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerem“ Progress, 103 ± 33 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerem“ Progress; UACR: 112 ± 150 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO bei „schnellerem“ Progress, 15 ± 6 (SD) mg/g Kreatinin / A1 nach KDIGO bei „langsamerem“ Progress).

12. „Klassische“ Frauen ohne ERT

Die „klassischen“ Frauen ohne Enzymersatztherapie, deren eGFR im Zeitverlauf vergleichsweise stärker (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) abnahm, wurden in höherem Alter (41.3 ± 6.5 (SD) Jahre) zum ersten Mal im Zentrum vorstellig als jene „klassische“ Frauen ohne ERT, deren Nierenerkrankung über den Zeitraum der Beobachtungen langsamer (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) voranschritt (28 ± 11.5 (SD) Jahre).

In beiden Subgruppen der „schnelleren“ und „langsameren“ Progression wurden bei Baseline normwertige Nierenfunktionen gemessen, nämlich 105 ± 13 (SD) ml/min/1.73m² bei den Frauen mit „schnellerem“ Progress und 101 ± 13 (SD) bei den Frauen mit „langsamerem“ Progress.

Die Proteinexkretion war in beiden Subgruppen im Durchschnitt gleich stark ausgeprägt (UPCR: 99 ± 47 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerem“ Progress, 97 ± 82 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerem“ Progress).

Das durchschnittliche Ausmaß der Albuminurie im Kollektiv der „klassischen Frauen“ ohne ERT und „langsamerem“ Progress ist mit einer mittleren UACR von 202 ± 199 mg/g (A2 nach KDIGO) Kreatinin deutlich größer als die mittlere UPCR in dieser Subgruppe von 97 ± 82 (SD) mg/g Kreatinin. Die ist nicht plausibel und lässt abermals Unreinheiten in der Messung der UACR vermuten, sodass dementsprechend auf einen Vergleich mit der UACR der Frauen mit „schnellerem Progress“ (72 ± 72 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO) verzichtet wird.

13. „Nicht klassische“ Frauen mit ERT

„Nicht klassische“ Frauen mit medikamentöser Intervention im Verlauf, deren Fabry-Nephropathie vergleichsweise schneller voranschritt (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr), wurden in höherem Lebensalter (55 ± 11.7 (SD) Jahre) im Zentrum erstmals vorstellig als jene mit „langsamerem“ Progress der Nierenerkrankung (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (48.8 ± 15.2 (SD) Jahre).

Die Nierenleistung beider Subgruppen zu Beginn des Beobachtungszeitraums gemessen an der eGFR waren nahezu identisch und mit (80 ± 22 (SD) ml/min/1.73m² bei „schnellerer“ Progression, 78 ± 33 ml/min/1.73m² bei „langsamerer“ Progression) und in beiden Fällen als „leicht erniedrigt“ nach KDIGO 2012 zu werten.

Die Protein- und Albuminausscheidung war im Rahmen der Urindiagnostik bei Baseline bei den „klassischen“ Frauen mit ERT und „schnellerem“ Progress in größerem Ausmaß zu quantifizieren als bei den „klassischen“ Frauen mit ERT und „langsamerem“ Progress (UPCR: 389 ± 426 (SD) mg/g Kreatinin bei „schnellerer“ Progression, 139 ± 82 (SD) mg/g Kreatinin bei „langsamerer Progression“; UACR: 237 ± 367 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO bei „schnellerer“ Progression, 182 ± 299 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO bei „langsamerer“ Progression).

14. „Nicht klassische“ Frauen ohne ERT

Im Kollektiv der „nicht klassischen“ Frauen ohne Enzyersatztherapie waren diejenigen mit „schnellerem Progress“ (≤ -1 ml/min/1.73m²/Jahr) bei Baseline jünger als jene mit „langsamerem Progress“ (> -1 ml/min/1.73m²/Jahr) (38.1 ± 13.2 (SD) Jahre bei „schnellerer“ Progression, 43.7 ± 13.5 (SD) Jahre bei „langsamerer“ Progression).

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) beider Subgruppen bei Erstvorstellung war vergleichbar und nach KDIGO 2012 normwertig (106 ± 16 (SD) ml/min/1.73m² bei „schnellerer“ Progression, 93 ± 18 (SD) ml/min/1.73m² bei „langsamerer“ Progression). „Nicht klassische“ Patientinnen ohne ERT, deren Filtrationsleistung pro Jahr stärker absank, schieden zu Beginn des Beobachtungszeitraums mehr Protein beziehungsweise Albumin (UPCR: 309 ± 465 (SD) mg/g Kreatinin; UACR: 76 ± 82 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO) aus als die Frauen mit geringerer Abnahme der eGFR im Zeitverlauf (UPCR: 84 ± 36 (SD) mg/g Kreatinin; UACR: 36 ± 44 (SD) mg/g Kreatinin / A2 nach KDIGO).

Alter bei Baseline (Jahre)	Männer				Frauen				gesamt			
	schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)			gesamt		
	Anzahl	(%)	Mittelwert (SD)	Median (25 th , 75 th)	Anzahl	(%)	Mittelwert (SD)	Median (25 th , 75 th)		Anzahl	(%)	Mittelwert (SD)
gesamt	39	100%	38.8 (14.6)	36.0 (26.8, 50.8)	12	30%	40.8 (15.1)	38.8 (28.6, 52.6)	37	100%	45.1 (40.9, 57.9)	44.0 (32.6, 52.9)
Anzahl N	39				12				37			
n (%)	39 (100%)				12 (100%)				37 (100%)			
Mittelwert (SD)	38.8 (14.6)		47.6 (15.1)	51.2 (35.7, 61.3)	47.6 (15.1)		40.8 (15.1)	38.8 (28.6, 52.6)	47.3 (13.4)		41.8 (14.2)	43.1 (14.5)
Median (25th, 75th)	36.0 (26.8, 50.8)		51.2 (35.7, 61.3)	38.8 (28.6, 52.6)	51.2 (35.7, 61.3)		38.8 (28.6, 52.6)	45.1 (40.9, 57.9)	45.1 (40.9, 57.9)		42.6 (30.4, 51.5)	44.0 (32.6, 52.9)
klassisch												
Anzahl N	26				4				17			
n (%)	26 (100%)				4 (100%)				17 (100%)			
Mittelwert (SD)	35.7 (12.9)		45.0 (14.1)	33.9 (26.4, 47.7)	45.0 (14.1)		36.9 (13.2)	33.9 (26.4, 47.7)	44.2 (11.9)		34.6 (12.6)	38.7 (13.0)
Median (25th, 75th)	33.1 (26.2, 44.1)		47.4 (30.6, 56.9)	33.9 (26.4, 47.7)	47.4 (30.6, 56.9)		33.9 (26.4, 47.7)	44 (36.9, 47.5)	44 (36.9, 47.5)		38.3 (19.9, 44.4)	39.1 (28.7, 47.0)
klassisch mit ERT												
Anzahl N	22				3				11			
n (%)	22 (100%)				3 (100%)				11 (100%)			
Mittelwert (SD)	37.4 (13.1)		51.4 (7.3)	37.9 (27.7, 49.1)	51.4 (7.3)		39.1 (13.3)	37.9 (27.7, 49.1)	45.8 (14.0)		46 (3.3)	41.5 (13.2)
Median (25th, 75th)*	35.9 (26.7, 47.7)		49.9	37.9 (27.7, 49.1)	49.9		37.9 (27.7, 49.1)	44.0 (40.6, 62.6)	44.0 (40.6, 62.6)		46.3	42.6 (32.0, 49.2)
klassisch ohne ERT												
Anzahl N	4				1				6			
n (%)	4 (100%)				1 (100%)				6 (100%)			
Mittelwert (SD)	26.4 (6.6)		25.9 (25.9)	25.9 (20.7, 32.0)	25.9 (25.9)		26.3 (5.7)	25.9 (20.7, 32.0)	41.3 (6.5)		28.8 (11.5)	32.5 (10.4)
Median (25th, 75th)*	26.6 (20.3, 32.2)		25.9	25.9 (20.7, 32.0)	25.9		26.3 (5.7)	42.5 (33.8, 47.4)	42.5 (33.8, 47.4)		28.9 (18.6, 39.1)	33.7 (20.9, 40.6)

nicht klassisch									
Anzahl N	13	8	21	20	18	38	59		
n (%)	13 (100%)	8 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	18 (100%)	38 (100%)	59 (100%)		
Mittelwert (SD)	44.9 (16.5)	48.9 (16.4)	46.4 (16.2)	50.0 (14.2)	45.4 (13.9)	47.8 (14.1)	47.3 (14.7)		
Median (25 th , 75 th)	46.9 (33.3, 59.3)	53.4 (35.7, 62.8)	50.9 (33.7, 62.0)	48.3 (42.6, 60.7)	48.9 (31.9, 53.5)	48.3 (40.4, 55.7)	49.0 (36.0, 46.9)		
nicht klassisch mit ERT									
Anzahl N	12	5	17	14	6	20	37		
n (%)	12 (100%)	5 (100%)	17 (100%)	14 (100%)	6 (100%)	20 (100%)	37 (100%)		
Mittelwert (SD)	45.8 (16.9)	53.4 (12.4)	48 (15.7)	55.0 (11.7)	48.8 (15.2)	53.2 (12.8)	50.8 (14.2)		
Median (25 th , 75 th)	48.9 (33.4, 60.7)	54.2 (43.0, 63.5)	52.6 (34.6, 62.0)	55.9 (44.2, 66.3)	47.1 (37.6, 60.1)	54.6 (43.0, 64.9)	53.4 (41.8, 62.0)		
nicht klassisch ohne ERT									
Anzahl N	1	3	4	6	12	18	22		
n (%)	1 (100%)	3 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	18 (100%)	22 (100%)		
Mittelwert (SD)	34.0 (34.0)	41.5 (22.3)	39.6 (18.6)	38.1 (13.2)	43.7 (13.5)	41.8 (13.3)	41.4 (13.9)		
Median (25 th , 75 th)*	34.0	42.9	38.5 (22.4, 58.0)	44.5 (23.1, 47.9)	50.7 (30.9, 52.8)	46.8 (28.9, 51.8)	44.5 (28.9, 51.8)		

* Angabe der 25. und 75. Perzentile ab einer Gruppengröße n ≥ 4

Tabelle I: "Gruppe Baseline und Follow Up": Alter bei Baseline in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Progressionsform

eGFR bei Baseline (ml/min/1.73m ²)	Männer				Frauen				gesamt	
	schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)			gesamt
	n (%)	Mittelwert (SD)	Median (25 th , 75 th)	gesamt	n (%)	Mittelwert (SD)	Median (25 th , 75 th)	gesamt		gesamt
gesamt										
Anzahl N	39			12	51	37		27	64	115
n (%)	39 (100%)			12 (100%)	51 (100%)	37 (100%)		27 (100%)	64 (100%)	115 (100%)
Mittelwert (SD)	100 (25)			88 (24)	98 (25)	93 (23)		92 (21)	93 (22)	95 (23)
Median (25 th , 75 th)	103 (80, 121)			88 (68, 109)	99 (78, 118)	97 (73, 112)		92 (83, 106)	93 (80, 110)	97 (79, 112)
klassisch										
Anzahl N	26			4	30	17		9	26	56
n (%)	26 (100%)			4 (100%)	30 (100%)	17 (100%)		9 (100%)	26 (100%)	56 (100%)
Mittelwert (SD)	103 (24)			85 (33)	101 (26)	99 (21)		99 (11)	99 (18)	100 (22)
Median (25 th , 75 th)	106 (95, 123)			87 (53, 115)	106 (87, 122)	108 (85, 114)		93 (92, 110)	104 (88, 113)	106 (88, 115)
klassisch mit ERT										
Anzahl N	22			3	25	11		3	14	39
n (%)	22 (100%)			3 (100%)	25 (100%)	11 (100%)		3 (100%)	14 (100%)	39 (100%)
Mittelwert (SD)	101 (26)			74 (30)	98 (27)	96 (25)		96 (11)	96 (22)	97 (25)
Median (25 th , 75 th)*	105 (87, 124)			66	103 (72, 122)	108 (77, 113)		93	100 (82, 112)	103 (79, 113)
klassisch ohne ERT										
Anzahl N	4			1	5	6		6	12	17
n (%)	4 (100%)			1 (100%)	5 (100%)	6 (100%)		6 (100%)	12 (100%)	17 (100%)
Mittelwert (SD)	113 (10)			118	114 (9)	105 (13)		101 (12)	103 (12)	106 (12)
Median (25 th , 75 th)*	113 (105, 122)			118	118 (105, 122)	112 (88, 114)		97 (92, 113)	105 (92, 114)	110 (92, 116)

nicht klassisch									
Anzahl N	13	8	21	20	18	38	59		
n (%)	13 (100%)	8 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	18 (100%)	38 (100%)	59 (100%)		
Mittelwert (SD)	95 (26)	90 (21)	93 (24)	88 (23)	88 (24)	88 (23)	90 (23)		
Median (25 th , 75 th)	94 (72, 116)	88 (76, 107)	94 (75, 112)	90 (66, 103)	87 (73, 104)	87 (69, 103)	88 (72, 86)		
nicht klassisch mit ERT									
Anzahl N	12	5	17	14	6	20	37		
n (%)	12 (100%)	5 (100%)	17 (100%)	14 (%)	6 (100%)	20 (100%)	37 (100%)		
Mittelwert (SD)	93 (27)	84 (19)	90 (24)	80 (22)	78 (33)	79 (25)	84 (25)		
Median (25 th , 75 th)	90 (70, 110)	80 (67, 102)	87 (72, 102)	76 (62, 97)	80 (54, 101)	78 (63, 96)	83 (67, 96)		
nicht klassisch ohne ERT									
Anzahl N	1	3	4	6	12	18	22		
n (%)	1 (100%)	3 (100)	4 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	18 (100%)	22 (100%)		
Mittelwert (SD)	117	101 (23)	105 (20)	106 (16)	93 (18)	97 (18)	99 (18)		
Median (25 th , 75 th)*	117	100	108 (83, 122)	103 (98, 116)	92 (80, 105)	100 (84, 107)	101 (84, 111)		

* Angabe der 25. und 75. Perzentile ab einer Gruppengröße n ≥ 4

Tabelle II: Gruppe "Baseline und Follow Up": eGFR bei Baseline in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Progressionsform

UPCR bei Baseline (mg/g Kreatinin)	Männer				Frauen				gesamt	
	schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)			gesamt
	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt	gesamt		
gesamt										
Anzahl N	39	12	51	37	27	64	115			
n (%)	37 (94.9%)	12 (100.0%)	49 (96.1%)	37 (100.0%)	23 (85.2%)	60 (93.8%)	109 (94.8%)			
Mittelwert (SD)	465 (618)	126 (119)	382 (558)	251 (338)	104 (64)	195 (276)	279 (434)			
Median (25 th , 75 th)	133 (80, 121)	72 (57, 188)	89 (59, 426)	140 (62, 220)	87 (51, 136)	102 (59, 198)	100 (59, 233)			
klassisch										
Anzahl N	26	4	30	17	9	26	56			
n (%)	25 (96.2%)	4 (100.0%)	29 (96.7%)	17 (100.0%)	9 (100.0%)	26 (100.0%)	55 (98.2)			
Mittelwert (SD)	514 (682)	192 (181)	469 (644)	117 (66)	99 (67)	111 (66)	300 (500)			
Median (25 th , 75 th)	133 (59, 902)	137 (57, 383)	133 (59, 646)	118 (52, 166)	71 (44, 160)	102 (46, 163)	102 (55, 219)			
klassisch mit ERT										
Anzahl N	22	3	25	11	3	14	39			
n (%)	21 (95.5%)	3 (100.0%)	24 (96.0%)	11 (100.0%)	3 (100.0%)	14 (100.0%)	37 (94.9%)			
Mittelwert (SD)	596 (717)	238 (191)	551 (682)	127 (75)	103 (33)	122 (68)	405 (601)			
Median (25 th , 75 th)*	326 (59, 1097)	213	270 (60, 939)	140 (44, 202)	102	127 (59, 178)	67 (37, 503)			
klassisch ohne ERT										
Anzahl N	4	1	5	6	6	12	17			
n (%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)	17 (100.0%)			
Mittelwert (SD)	82 (64)	55	76 (57)	99 (47)	97 (82)	98 (63)	92 (61)			
Median (25 th , 75 th)*	65 (34, 147)	55	59 (40, 122)	101 (53, 145)	49 (42, 193)	80 (43, 154)	59 (44, 150)			

nicht klassisch									
Anzahl N	13	8	21	20	18	38	59		
n (%)	12 (92.3%)	8 (100.0%)	20 (95.2%)	20 (100.0%)	14 (77.8)	34 (89.5)	54 (91.5)		
Mittelwert (SD)	364 (465)	92 (66)	255 (381)	365 (427)	107 (64)	259 (351)	258 (359)		
Median (25 th , 75 th)	133 (51, 674)	72 (50, 109)	85 (51, 258)	184 (64, 640)	92 (58, 124)	101 (63, 240)	92 (61, 81)		
nicht klassisch mit ERT									
Anzahl N	12	5	17	14	6	20	37		
n (%)	11 (91.7%)	5 (100.0%)	16 (94.1%)	14 (100.0%)	6 (100.0%)	20 (100.0%)	36 (97.3%)		
Mittelwert (SD)	392 (477)	112 (78)	304 (414)	389 (426)	139 (82)	314 (374)	310 (386)		
Median (25 th , 75 th)	176 (48, 779)	95 (54, 178)	104 (52, 338)	200 (63, 790)	110 (86, 208)	137 (64, 401)	112 (62, 343)		
nicht klassisch ohne ERT									
Anzahl N	1	3	4	6	12	18	22		
n (%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	6 (100.0%)	8 (66.7%)	14 (77.8%)	18 (81.8)		
Mittelwert (SD)	58	59 (23)	59 (19)	309 (465)	84 (36)	180 (312)	153 (278)		
Median (25 th , 75 th)*	58	62	60 (41, 76)	136 (65, 467)	78 (53, 100)	78 (60, 172)	72 (59, 118)		

* Angabe der 25. und 75. Perzentile ab einer Gruppengröße n ≥ 4

Tabelle III: Gruppe "Baseline und Follow Up": UPCR bei Baseline in den Subgruppen im Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der Progressionsform

UACR bei Baseline (mg/g Kreatinin)	Männer			Frauen			gesamt
	schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		gesamt	schnellere Progression (≤ -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)		gesamt	
	langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)	gesamt		langsamere Progression (> -1 ml/min/1.73m ² /Jahr)	gesamt		
gesamt							
Anzahl N	39	12	51	37	27	64	115
n (%)	31 (79.5%)	12 (100.0%)	43 (84.3%)	33 (89.2%)	23 (85.2%)	56 (87.5%)	99 (86.1%)
Mittelwert (SD)	321 (593)	50 (82)	245 (518)	149 (252)	94 (170)	127 (222)	178 (382)
Median (25 th , 75 th)	33 (11, 318)	14 (10, 53)	28 (11, 122)	51 (18, 144)	21 (14, 73)	31 (16, 125)	31 (13, 122)
klassisch							
Anzahl N	26	4	30	17	9	26	56
n (%)	20 (76.9%)	4 (100.0%)	24 (80.0%)	16 (94.1%)	7 (77.8%)	23 (88.5%)	47 (83.9%)
Mittelwert (SD)	340 (624)	99 (136)	300 (576)	97 (125)	122 (173)	104 (138)	204 (430)
Median (25 th , 75 th)	23 (11, 745)	41 (18, 239)	28 (11, 256)	55 (11, 125)	61 (12, 193)	58 (12, 127)	33 (11, 127)
klassisch mit ERT							
Anzahl N	22	3	25	11	3	14	39
n (%)	16 (72.7%)	3 (100%)	19 (76.0%)	10 (90.9%)	3 (100.0%)	13 (92.9%)	33 (84.6%)
Mittelwert (SD)	420 (677)	32 (19)	359 (635)	112 (150)	15 (6)	89 (137)	207 (509)
Median (25 th , 75 th)*	30 (11, 959)	29	29 (11, 952)	55 (17, 152)	12	29 (11, 104)	10 (2, 35)
klassisch ohne ERT							
Anzahl N	4	1	5	6	6	12	17
n (%)	4 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	10 (83.3%)	15 (88.2%)
Mittelwert (SD)	19 (15)	301	75 (127)	72 (72)	202 (199)	124 (144)	108 (136)
Median (25 th , 75 th)*	15 (7, 35)	301	19 (8, 171)	59 (8, 138)	131 (63, 413)	87 (12, 177)	61 (11, 172)

nicht klassisch									
Anzahl N	13	8	21	20	18	38	59		
n (%)	11 (84.6%)	8 (100.0%)	19 (90.5%)	17 (85.0%)	16 (88.9%)	33 (86.8%)	52 (88.1%)		
Mittelwert (SD)	287 (560)	25 (27)	177 (438)	199 (328)	82 (173)	142 (267)	155 (336)		
Median (25 th , 75 th)	36 (12, 318)	13 (9, 43)	28 (9, 114)	48 (19, 178)	20 (14, 63)	31 (17, 128)	29 (14, 24)		
nicht klassisch mit ERT									
Anzahl N	12	5	17	14	6	20	37		
n (%)	10 (83.3%)	5 (100.0%)	15 (88.2%)	13 (92.9%)	5 (83.3%)	18 (90.0%)	33 (89.2%)		
Mittelwert (SD)	312 (583)	11 (2)	212 (490)	237 (367)	182 (299)	222 (342)	217 (409)		
Median (25 th , 75 th)	75 (10, 339)	12 (9, 13)	14 (9, 288)	48 (19, 439)	27 (15, 427)	40 (19, 298)	31 (13, 225)		
nicht klassisch ohne ERT									
Anzahl N	1	3	4	6	12	18	22		
n (%)	1 (100.0%)	3 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (66.7%)	11 (91.7%)	15 (83.3%)	19 (86.4%)		
Mittelwert (SD)	33	47 (35)	44 (30)	76 (82)	36 (44)	47 (56)	46 (51)		
Median (25 th , 75 th)*	33	53	43 (15, 73)	48 (17, 161)	19 (14, 31)	20 (14, 62)	24 (14, 62)		

* Angabe der 25. und 75. Perzentile ab einer Gruppengröße n ≥ 4

Tabelle IV: Gruppe "Baseline und Follow Up": UACR bei Baseline in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Progressionsform

II Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT ₁	Angiotensin II-Rezeptor-Subtyp 1
BNP	Brain Natriuretic Peptide
c. p.	Ceteris paribus
CKD	Chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated GFR)
EKG	Elektrokardiographie
ERT	Enzymersatztherapie (enzyme replacement therapy)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (end stage of renal disease)
FAZiT	Fabry-Zentrum für interdisziplinäre Therapie
Gb3	Globotriaosylceramid
lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosin
Mdn	Median
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRT	Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SSNRI	Selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme- Hemmer
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UACR	Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio
UPCR	Urin-Protein-Kreatinin-Ratio

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Metabolische Störung bei Morbus Fabry	2
Abbildung 2: Diagnostik im FAZiT Würzburg	4
Abbildung 3: Pathogenese der Fabry-Nephropathie	12
Abbildung 4: Prognose der CKD gemäß GFR und Albuminurie nach KDIGO 2012	23
Abbildung 5: Gliederung des Patientenkollektivs im FAZiT Würzburg.....	25
Abbildung 6: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im gesamten Patientenkollektiv bei Erstvorstellung.....	42
Abbildung 7: Gruppe „Baseline“: Risiko für den Progress der CKD im gesamten Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	42
Abbildung 8: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen Kollektiv bei Erstvorstellung	43
Abbildung 9: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen Kollektiv bei Erstvorstellung	44
Abbildung 10: Gruppe „Baseline“: Risiko für den Progress der CKD im männlichen und weiblichen Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	44
Abbildung 11: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen „klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	46
Abbildung 12: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen „nicht klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	46
Abbildung 13: Gruppe „Baseline“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen „klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	47
Abbildung 14: Gruppe "Baseline": Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen „nicht klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	47

Abbildung 15: Gruppe „Baseline“: Risiko für den Progress der CKD bei „klassischen“ und „nicht klassischen“ Männer und Frauen bei Erstvorstellung	48
Abbildung 16: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im gesamten Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	57
Abbildung 17: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Risiko für den Progress der CKD im gesamten Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	58
Abbildung 18: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	59
Abbildung 19: „Gruppe Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	60
Abbildung 20: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Risiko für den Progress der CKD im männlichen und weiblichen Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	60
Abbildung 21: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen „klassischen“ Patientenkollektiv bei Erstvorstellung	61
Abbildung 22: Gruppe "Baseline und Follow Up": Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im männlichen „nicht klassischen“ Patientenkollektiv	62
Abbildung 23: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen „klassischen“ Patientenkollektiv	63
Abbildung 24: Gruppe "Baseline und Follow Up": Prävalenz der CKD-Stadien nach KDIGO 2012 im weiblichen „nicht klassischen“ Patientenkollektiv	63

Abbildung 25: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Risiko für den Progress der CKD bei „klassischen“ und „nicht klassischen“ Männern und Frauen bei Erstvorstellung	64
Abbildung 26: Veränderung der eGFR im gesamten Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up	65
Abbildung 27: Veränderung der eGFR im männlichen Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung der Klassifikation.....	67
Abbildung 28: Veränderung der eGFR im weiblichen Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung der Klassifikation.....	67
Abbildung 29: Durchschnittliche Veränderung der eGFR (ml/min/1.73m²/Jahr) der Männer und Frauen im Allgemeinen und unter Berücksichtigung der Klassifikation.....	68
Abbildung 30: Veränderung der eGFR im männlichen "klassischen" Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung des Status der ERT	73
Abbildung 31: Veränderung der eGFR im männlichen "nicht klassischen" Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung des Status der ERT	74
Abbildung 32: Veränderung der eGFR im weiblichen "klassischen" Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung des Status der ERT	75
Abbildung 33: Veränderung der eGFR im weiblichen "nicht klassischen" Patientenkollektiv zwischen Baseline und Follow Up unter Berücksichtigung des Status der ERT	75
Abbildung 34: Veränderung der eGFR (ml/min/1.73m²/Jahr) der Männer und Frauen mit und ohne ERT unter Berücksichtigung der Klassifikation	76

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Organmanifestationen des Morbus Fabry	3
Tabelle 2: Kriterien der chronischen Niereninsuffizienz	21
Tabelle 3: GFR-Stadien der CKD nach KDIGO 2012.....	21
Tabelle 4: Albuminurie-Stadien der CKD nach KDIGO 2012	22
Tabelle 5: Mann-Whitney-U-Test: Vergleiche der Veränderung der eGFR pro Jahr zwischen Männern und Frauen unter Berücksichtigung der Klassifikation.....	30
Tabelle 6: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR pro Jahr zwischen Frauen mit ERT und Frauen ohne ERT unter Berücksichtigung der Klassifikation	31
Tabelle 7: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR zwischen Männern mit ERT und Männern ohne ERT unter Berücksichtigung der Klassifikation	32
Tabelle 8: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR zwischen Männern und Frauen unter Berücksichtigung der ERT und der Klassifikation	33
Tabelle 9: Modelle der multiplen Regressionsanalyse zur Veränderung der eGFR im Patientenkollektiv	35
Tabelle 10: Charakterisierung des Patientenkollektivs in der Gruppe „Baseline“	40
Tabelle 11: Charakterisierung des Patientenkollektivs in der Gruppe „Baseline und Follow Up“	56
Tabelle 12: Wilcoxon-Test in einer Stichprobe: Veränderung der eGFR in den Subgruppen des Patientenkollektivs	78
Tabelle 13: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung des Geschlechts und der Klassifikation	79

Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test: Vergleich der Veränderung der eGFR in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung des Geschlechts, der Klassifikation und des Status der ERT	80
Tabelle 15: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Veränderung der eGFR in den Subgruppen des Patientenkollektivs unter Berücksichtigung der Progressionsformen	82
Tabelle 16: Erläuterung der unabhängigen Variablen der multiplen Regressionsanalyse	87
Tabelle 17: Gruppe „Baseline und Follow Up“: Regressionsanalyse zur Veränderung der eGFR in ml/min/1.73m²/Jahr im Zeitverlauf	88

V Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der glomerulären Filtrationsrate anhand der Kreatinin-Clearance	18
Formel 2: Berechnung der eGFR anhand der CKD-EPI-Formel	19
Formel 3: Berechnung der Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR)	20
Formel 4: Berechnung der Urin-Protein-Kreatinin-Ratio (UPCR)	20
Formel 5: Geradengleichung zur Beschreibung der Veränderung der eGFR im Patientenkollektiv	29

VI Danksagung

Zahlreiche Menschen haben mich auf dem Weg der Promotion begleitet und unterstützt. Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Wanner, Leiter der nephrologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I und des Fabry Zentrums für interdisziplinäre Therapie Würzburg, für die Überlassung des Promotionsthemas und die hervorragende Betreuung in den vergangenen Jahren. Seine ständige Erreichbarkeit, sein steter Rückhalt und seine vielfältige Unterstützung bei allen wissenschaftlichen und organisatorischen Hürden waren mir eine große Stütze während der gesamten Phase der Promotion und haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Stefan Frantz, Ärztlicher Direktor der Medizinischen Klinik I, für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit an seiner Klinik.

Frau Prof. Dr. med. Brenda Gerull, Leiterin des Departements für Kardiovaskuläre Genetik am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz, danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. med. Jonas Müntze, bin ich zu großem Dank verpflichtet. Danke Jonas für deine zuverlässige und immer humorvolle Unterstützung bei allen kleinen und großen Herausforderungen im Verlauf dieser Arbeit, für deine konstruktiven Anregungen und deine kompetente Hilfe bei fachlichen Problemen und der Korrektur der Dissertation.

Ich danke allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des FAZiT Würzburg, ganz besonders der Zentrumsleitung, Frau Irina Schumacher, für ihre große Hilfsbereitschaft zu jeder Zeit, ihre geduldige Einarbeitung in das Patientenregister und das freundliche Miteinander im Fabry-Büro.

Herzlichen Dank an Frau Dr. med. Tereza Cairns für die wertschätzende Zusammenarbeit bei der Veröffentlichung des Reviews.

Mein großer Dank gilt meiner Schwester Sophia und Sang Hyu Hahn für ihre kreative und zielführende Beratung bei der statistischen Auswertung.

Meinem Bruder Michael danke ich herzlich für seine Unterstützung bei allen Anliegen im Entstehungsprozess dieser Arbeit.

Laura, Yalda und Giuseppina – Danke für Eure Freundschaft und Euer offenes Ohr zu jeder Zeit.

Von ganzem Herzen möchte ich meinen Eltern, Jürgen und Elvira Gernert, Danke sagen, die mir während des Studiums und der Promotion bedingungslos mit Rat und Tat zur Seite standen und mir diese Ausbildung ermöglichten.

VII Lebenslauf

In der Online-Version nicht abgebildet.

VIII Veröffentlichungen

Postgraduate Medical Journal:

Cairns T., Müntze J., Gernert J., Spingler L., Nordbeck P., Wanner C.:

Hot topics in Fabry disease. *Postgrad Med J* 2018, **94** (1118): 709-713