

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. S. Frantz

**Behandlungswechsel von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa bei
Morbus Fabry**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lukas Kreul

aus Kronach

Würzburg, August 2022



Referentenblatt

Referent: **Priv.-Doz. Dr. med. Peter Nordbeck**

Korreferent/Korreferentin: **Prof. Dr. med. Claudia Sommer**

Dekan: **Prof. Dr. med. Matthias Frosch**

Tag der mündlichen Prüfung: 19.04.2023

Der Promovend ist Arzt

**Meinen Eltern
Meiner Freundin**

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------------|---|-----------|
| <u>1</u> | <u>EINLEITUNG</u> | 1 |
| 1.1 | MORBUS FABRY | 1 |
| 1.1.1 | EIN PRÄGNANTER ÜBERBLICK | 1 |
| 1.1.2 | ÄTIOLOGIE | 3 |
| 1.1.3 | KLINIK | 4 |
| 1.1.4 | DIAGNOSTIK | 6 |
| 1.1.5 | THERAPIE | 7 |
| 1.2 | ENZYMERSATZTHERAPIE | 9 |
| 1.2.1 | HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER ENZYMERSATZTHERAPIE | 9 |
| 1.2.2 | MECHANISMUS DER AUFNAHME UND WIRKUNG DER ENZYMERSATZTHERAPIE | 10 |
| 1.2.3 | ÜBERBLICK DER ZWEI PRODUKTE AGALSIDASE ALFA UND BETA | 12 |
| 1.2.4 | THERAPIEBEGINN UND DOSIERUNG | 13 |
| 1.4 | FRAGESTELLUNG DER ARBEIT | 16 |
| <u>2</u> | <u>MATERIAL UND METHODEN</u> | 17 |
| 2.1 | STUDIENDESIGN | 17 |
| 2.2 | STUDIENKOLLEKTIV | 19 |
| 2.3 | STUDIENVERLAUF | 21 |
| 2.4 | GENETIK | 25 |
| 2.5 | ERGEBNISBEWERTUNG | 26 |
| 2.6 | DATENAUSWERTUNG | 29 |
| <u>3</u> | <u>ERGEBNISSE</u> | 30 |
| 3.1 | ALLGEMEINE ERGEBNISSE | 30 |
| 3.2 | GENETISCHE DATEN | 36 |
| 3.3 | NEUTRALISIERENDE ANTIKÖRPER | 39 |
| 3.4 | VERÄNDERUNG DER NIERENFUNKTION | 40 |
| 3.5 | VERÄNDERUNG FABRY BEZOGENER KLINISCHER SYMPTOME UND EREIGNISSE | 48 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.6 | VERÄNDERUNGEN DER LYSO-GB-3 WERTE | 54 |
| 3.6.1 | LYSO-GB-3 UND NEUTRALISIERENDE ANTIKÖRPER | 56 |
| 4 | <u>DISKUSSION</u> | 59 |
| 4.1 | LIMITATIONEN | 69 |
| 5 | <u>ZUSAMMENFASSUNG</u> | 71 |
| 6 | <u>LITERATURVERZEICHNIS</u> | 73 |

APPENDIX

- I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**
- II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS**
- III. TABELLENVERZEICHNIS**
- IV. DANKSAGUNG**
- V. PUBLIKATIONEN**

Einleitung

1 Einleitung

1.1 Morbus Fabry

1.1.1 Ein prägnanter Überblick

Morbus Fabry zählt zu den lysosomalen Speichererkrankungen. Die Ursache der Krankheit liegt in einer Mutation des α -Galactosidase A-Gens (kurz α -Gal-A), welches sich auf dem langen Arm des Chromosoms Xq22 befindet. Die Folge der Mutation ist eine ungenügende, beziehungsweise fehlende Kodierung des α -Gal-A Enzyms, welche zu einer verminderten Enzymaktivität im Blut führt. Die Vererbung findet X-chromosomal rezessiv statt^[1]. Es kommt dadurch zu einer zunehmenden Akkumulation des Glykosphingolipids Globotriaosylceramid (kurz Gb-3) und gleichartiger Sphingolipide Lyso-Gb-3, welche dem natürlichen Substrat des α -Gal-A Enzyms entsprechen. Die Ablagerungen befinden sich in den Lysosomen der Zellen zahlreicher Organe und führen dort kumulativ zu irreversiblen Schäden, die zu klinisch relevanten Komplikationen führen können^[1-3]. Besonders relevante sind hierbei Endorganschäden und klinische Komplikationen des Herzens, der Niere und des Nervensystems^[1].

Im Jahr 1898 wurde das Krankheitsbild des Morbus Fabry von dem englischen Anatom William Anderson und dem deutschen Dermatologen Johannes Fabry unabhängig voneinander zum ersten Mal beschrieben. Deshalb spricht man auch vom Morbus Anderson-Fabry. Beide Fallbeschreibungen handelten von den, für die Erkrankung typisch, rötlich-fleckigen makulopapulären Hautläsionen^[1, 4, 5]. Johannes Fabry definierte diese als „Purpura haemorrhagica nodularis“^[4] und William Anderson berichtete in seiner Fallvorstellung von „Angio-Keratoma“^[5]. Heutzutage wird die Bezeichnung „Angiokeratoma corporis diffusa“ verwendet^[1].

Nachdem im 20. Jahrhundert weitere Symptome zu den bis dato beschriebenen Hauteffloreszenzen in Beziehung gesetzt wurden, diskutierten Rüter und Pompen im Jahr 1939 eine gemeinsame Ursache der Beschwerden^[1, 6].

Einleitung

1963 gelang es Sweely und Klionsky angesammeltes Globotriaosylceramid- (Gb3) und Galabiosylceramid-Ablagerungen aus dem Nierengewebe eines verstorbenen Patienten zu isolieren ^[7]. Durch die Elektronenmikroskopie fand Hashimoto 1965 lysosomale Einschlusskörperchen im Endothel, der glatten Muskulatur, perivaskulären Zellen und Fibrozyten von Morbus Fabry Patienten. Er stellte erstmals die Vermutung eines genetischen Defekts lysosomaler Enzyme auf ^[8]. Noch im selben Jahr berichtete Opitz über die X-chromosomale Vererbung ^[9]. Anschließend identifizierten Brady et al. (1967) ^[10] nur zwei Jahre später den Mangel des Enzyms Ceramidtrihexosidase (α -Gal-A), das für den Abbau von Gb-3 benötigt wird, als die zugrunde liegende Störung beim Morbus Fabry.

Diese Entdeckung setzte das Fundament zur Entwicklung der heutigen Enzymersatztherapie ^[1, 10]. Später isolierte Bishop die cDNA und konnte die komplette Genomsequenz der α -Gal-A entschlüsseln, wodurch der Grundstein für die Diagnostik mittels Genanalyse geschaffen wurde ^[11, 12]. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche Versuche unternommen, den Enzymmangel mittels intravenöser Infusion auszugleichen ^[13-15]. Durch die Erfolge und stetige Weiterentwicklung erhielt die Enzymersatztherapie (kurz ERT) zur Behandlung von Patienten mit Morbus Fabry 2001 schließlich ihre Zulassung. Da bis dato nur die rein symptomatische Behandlung, welche keine Wirkung auf den zugrundeliegenden Defekt der Fabry Erkrankung hat, zur Verfügung stand, eröffnete dies gänzlich neue Therapiemöglichkeiten und Chancen für die Betroffenen. Trotz dieser Entdeckung wusste man, dass vieles, wie der richtige Zeitpunkt für den Beginn der ERT oder die korrekte individuelle Dosis, noch nicht erforscht, beziehungsweise verstanden war ^[2].

Daten zur Epidemiologie zeigen, vermutlich durch die Seltenheit und die teilweise schwere Diagnose der Erkrankung, große Schwankungen in der Literatur ^[16]. Inzidenzen variieren von 1:40.000 bei männlichen Kaukasiern, über 1:117.000 in Australien, bis hin zu 1:476.000 in der niederländischen Bevölkerung ^[17-19]. In Italien wurde von Spada et al. (2006) ^[20] unter 37.104 Neugeburten sogar eine Häufigkeit von 1:3100 der Fabry Erkrankung ermittelt ^[20]. Von 2015 bis 2017 erfasste eine weitere Studie mit 1:8.882 erneut eine hohe Prävalenz bei italienischen Säuglingen ^[21]. Im Jahr 2001 wurde

Einleitung

eine Prävalenz heterozygoter Frauen von 1:339.000 im Vereinigten Königreich von Großbritannien und Nordirland publiziert, welche eine langsamere Krankheitsprogression aufwiesen^[22]. Die Häufigkeit des Morbus Fabry wird in der Gesamtbevölkerung wahrscheinlich deutlich unterschätzt. Gründe dafür sind das bislang missgedeutete Auftreten bei Frauen und der sehr individuelle Verlauf, wie zum Beispiel bei rein kardialen oder renalen Varianten^[1].

1.1.2 Ätiologie

Wie in 1.1.1 bereits beschrieben ist der Morbus Anderson-Fabry eine monogen, X-chromosomal rezessiv vererbte lysosomale Speichererkrankung, welche einer Mutation im α -Gal-A-Gen geschuldet ist, das auf dem langen Arm des X-Chromosoms in Position Xq22 lokalisiert ist. Während die überwiegenden Fälle familiär bedingt sind, stellen Neumutationen die Ausnahme dar^[2, 23, 24]. Mittlerweile sind mehr als 800 Mutationen als Krankheitsursache des Morbus Fabry dokumentiert^[25].

Die der Mutation des α -Gal-A-Gens geschuldete fehlende oder mangelnde Aktivität des entsprechenden Enzyms α -Galactosidase A, hat eine fortschreitende Akkumulation von Gb 3 und verwandter Glycosphingolipide in den Lysosomen der verschiedenen Gewebe des Organismus zur Folge^[1, 2, 10, 26-28]. Da der Erbgang X-chromosomal rezessiv ist, geben alle betroffenen Väter das mutierte Gen an jede ihrer Töchter weiter. Heterozygote Mütter (Konduktorinnen) vererben das kranke Gen zu 50 % an ihre Kinder. Dabei können sowohl Töchter, als auch Söhne betroffen sein. Eine Vererbung von einem Vater zu seinem Sohn ist genetisch nicht möglich. Männer entsprechen „Hemizygoten“ Trägern und entwickeln in der Regel das klassische Bild des Morbus Fabry^[1]. Die X-Inaktivierung bei Frauen kann verschoben sein, sodass entweder das gesunde, oder das mutierte Gen mehr exprimiert wird^[29, 30]. Weil dieser Vorgang zufällig erfolgt, ergibt sich für diese heterozygoten Trägerinnen ein Mosaik, das den individuellen Phänotyp und Verlauf der Patientinnen begründet^[1, 30]. Die Erkrankung verläuft bei ihnen meist langsamer und erste Symptome treten im Vergleich zu den Männern erst später auf^[22].

1.1.3 Klinik

Im klinischen Bild existieren „klassische“ Ausprägungen bei Männern und „nicht-klassische“ Verläufe mit bis zu rein asymptomatischen Frauen. Dazwischen besteht eine Vielzahl an verschiedenen Phänotypen ^[2, 28, 31-33]. Beim klassischen Typ treten erste Symptome bereits im Kindesalter auf. Die jungen Patienten haben vor allem mit Akroparästhesien, Dyhidrosis (Hypo- und Hyper-), Wärmeintoleranz und gastrointestinaler Beschwerden zu kämpfen ^[2, 32-35]. Als weiteres Frühsymptom werden häufig Angiokeratome als kutane Beteiligung diagnostiziert ^[36]. Im Verlauf entwickeln sich pathophysiologische Veränderungen an dem Herzen und den Nieren ^[2]. Des Weiteren können die Augen, Ohren, Lungen und auch die Knochen betroffen sein, wie Mehta et al. (2010) ^[34] in ihrem Review zu aktuellen Managementstrategien charakterisierten ^[34]. Die nicht-klassische Variante, welche auch als atypisch oder late-onset bezeichnet wird, definiert sich über einen viel variableren Verlauf. Die Patienten sind weniger stark erkrankt und die Symptomatik kann lediglich ein Organ betreffen. ^[31, 37]. Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit für klinische Ereignisse um einiges geringer als bei Männern mit einem klassischen Phänotyp. Frauen mit der nicht-klassischen Affektion zeigen den schwächsten Krankheitsverlauf ^[31]. Eine nach Alter der Patienten geordnete systematische Symptomübersicht zeigt Tabelle 1 ^[34, 38].

Einleitung

Tabelle 1: Symptomübersicht. Modifiziert nach Mehta et al. (2010)^[34] und Grau et al. (2003)^[38]

| Typische klinische Morbus Fabry Manifestationen in Abhängigkeit vom Alter | | |
|--|---|---|
| <16 Jahre | 17-30 Jahre | >30 Jahre |
| <ul style="list-style-type: none"> • Neuropathische Schmerzen • Dyshidrose (Hypo- und Hyperhidrose) • Hitzeintoleranz • Cornea Verticillata, Katarakt • Höreinschränkungen • Gastrointestinale Probleme (Schmerzen, Diarrhö) • Müdigkeit • Fieber • Ödeme • Angiokeratome • Kardiale und renale Probleme (Beginn) | <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung früherer Symptome • Fortschreitende Nierenschädigung • Kardiomyopathie • Schlaganfall, TIA • Gesichtsdysmorphien | <ul style="list-style-type: none"> • Verschlechterung früherer Symptome • Herzerkrankung • Schlaganfall, TIA • Osteopenie, Osteoporose • Obstruktive Atemwegserkrankung • Hochtönverlust, Ertaubung • Tinnitus • Schwindel • Gefäßerkrankungen • Befall des Muskuloskeletalen Systems |
| TIA = Transitorische ischämische Attacke | | |

Neben der klassischen und nicht-klassischen Variante werden rein kardiale und renale Manifestationen des Morbus Fabry diskutiert^[39, 40].

Aufgrund der vielfältigen und teilweise sehr einschränkenden Symptomatik ist häufig auch die Lebensqualität von Betroffenen deutlich herabgesetzt^[41]. Psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen spielen eine entscheidende Rolle. Die Patienten haben zusätzlich mit übermäßiger Schuld, beruflichen Schwierigkeiten, Müdigkeit und depressiver Verstimmung zu kämpfen^[42].

Ohne Therapie wird eine Lebenserwartung bei Männern von ungefähr 50 und bei Frauen von ungefähr 70 Jahre prognostiziert^[22, 43]. Durch eine Enzymersatztherapie kann sowohl die Lebenserwartung^[44], als auch die Lebensqualität, durch Verbesserung der klinischen

Einleitung

Symptomatik, deutlich gesteigert werden, wie El Dib et al. (2016) ^[45] in ihrem Review zur ERT berichteten ^[45].

1.1.4 Diagnostik

Durch die Vielzahl an Symptomen und die individuell sehr verschiedene Ausprägung wird die Diagnose der Anderson-Fabry-Erkrankung oft erst nach zahlreichen Besuchen verschiedenster Fachärzte gestellt. Teilweise vergehen in der Zwischenzeit ungefähr 15 Jahre ^[2]. Oft liegen bis zu diesem Zeitpunkt bereits Endorganschäden und eine eingeschränkte Lebensqualität vor ^[46]. Eine Verdachtsdiagnose wird durch eine Kombination spezifischer Symptome rein klinisch gestellt. Vor allem die bereits angesprochenen Angiokeratome als typische Hautveränderungen, Hornhautläsionen und Akroparästhesien stellen erste Hinweise dar. Auch können rein kardiale oder renale Symptome vorliegen. Somit entsprechen die dermatologischen, ophthalmologischen, neurologischen, kardiologischen und nephrologischen Untersuchungen der Basis der klinischen Befunderhebung ^[38].

Sollte sich durch die klinische Untersuchung ein Krankheitsverdacht erhärten, stehen mit einem biochemischen und molekularbiologischen Nachweis weitere Komponenten der Diagnostik zur Verfügung ^[2, 47]. Die biochemische Bestimmung der α -Gal-A Aktivität, welche sowohl aus dem Plasma, als auch aus Leukozyten möglich ist ^[48], sollte eher in den Leukozyten erfolgen, da die Messung aus dem Plasma zu falschen Ergebnissen führen kann ^[2, 49]. Da ein normaler Enzymspiegel bei betroffenen Frauen die Erkrankung jedoch nicht ausschließt ^[50], stellt für sie allein die molekularbiologische Testung einen sicheren Nachweis dar ^[2, 51]. Als weitere Biomarker nutzt man Gb-3 und Lyso-Gb-3 ^[1-3]. Gb-3 kann im Plasma, in peripher mononukleären Zellen des Blutes und im Urin von Indexpatienten bestimmt werden ^[2, 52, 53]. Allerdings kann es bei Heterozygoten und bestimmten Mutationen zu falsch niedrig normalen Gb-3 Messungen kommen ^[54-56]. Da der neuere Biomarker Lyso-Gb-3 sogar mit der Krankheitsaktivität korreliert, scheint er der zuverlässigere Prädiktor für eine Aussage bezüglich der Erkrankung zu sein ^[28, 57, 58]. Unter ERT zeigt sich zudem ein Absinken und somit Anpassen der Lyso-Gb-3 Spiegel ^{[28,}

Einleitung

^{59]}. Den Goldstandard liefert dennoch die genetische Testung der Molekularbiologie, welche bei beiden Geschlechtern valide Ergebnisse liefert ^[2, 28]. Außerdem kann mit Hilfe dieser die Mutation des α -Gal-A-Gens genauer spezifiziert werden ^[1]. Betroffene Familien sollten im Anschluss über eine genetische Beratung und ein Familienscreening aufgeklärt werden. Pränatale Diagnostik und ein Neugeborenencreening sind Möglichkeiten, Patienten noch vor dem Entwickeln erster Symptome zu identifizieren ^[2, 38].

1.1.5 Therapie

Weidemann et al. (2010) ^[60] beschreiben in Ihrem Review über die interdisziplinären Herausforderungen beim Morbus Fabry, dass zur bestmöglichen Behandlung der komplexen Multisystemkrankheit Morbus Fabry die Betreuung der Patienten in enger Zusammenarbeit verschiedener spezialisierter Fachärzte, von denen jeder eine klare Aufgabe hat, erfolgen sollte ^[60]. Da eine Therapie von unterschiedlichen Patienten- und krankheits-spezifischen Faktoren abhängt, hilft ein sich weiterentwickelndes Fabry-Management, eine individualisierte Behandlung, eine optimale Patientenpflege und eine verbessernde Lebensqualität zu gewährleisten ^[61].

Bis im Jahr 2001 die Enzymersatztherapie ihre Zulassung erlangte, beschränkten sich die Möglichkeiten lediglich auf eine rein konventionelle Versorgung befallener Organe ^[2]. Vor allem die ausgeprägte Schmerzsymptomatik stand hierbei im Vordergrund ^[62]. Im Wesentlichen soll auf die Vermeidung schmerzauslösender Stimuli, wie körperliche Anstrengung, Temperaturwechsel und emotionaler Stress geachtet werden. Während bei chronischen Schmerzen eine antikonvulsive Behandlung hilft, können im Fall einer Schmerzkrise und bei Bedarf nichtsteroidale Antirheumatika oder Opiate zum Einsatz kommen ^[63]. ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten dienen der Verzögerung einer fortschreitenden Nierenschädigung bei gleichzeitiger ERT ^[64]. Im weiteren Verlauf sind häufig Hämodialyse und eine Nierentransplantation letzte Therapieoptionen ^[65, 66]. Da kardiale Komplikationen nach derselben Norm wie andere Herzerkrankungen behandelt werden ^[1], ist es im Fall einer Kardiomyopathie im Endstadium möglich, eine

Einleitung

Herztransplantation durchzuführen^[67]. Zu den aktuellen Behandlungsoptionen gehören zwei verschieden rekombinant hergestellte Enzyersatzpräparate, sowie eine seit 2016 genehmigte Chaperontherapie mit Migalastat^[68-70]. Bei der Enzyersatztherapie wird das Enzym α -Galactosidase A von exogen zugeführt und dann folglich vom Mannose-6-Phosphat (kurz M6P)-Rezeptor in die Zellen aufgenommen^[71, 72]. Dosisescalationsstudien zeigten sowohl eine gute Verträglichkeit des rekombinanten Enzyms, als auch eine schnelle Reduktion von Gb-3-Ablagerungen im Gewebe^[73, 74].

In Europa sind die zwei intravenös zu verabreichenden Enzympräparate Agalsidase alfa (Synonym: Replagal)^[2, 69, 74] und Agalsidase beta (Synonym: Fabrazyme) auf dem Markt^[2, 68]. Beide Produkte konnten sowohl kurz-, als auch langfristig ihren Nutzen unter Beweis stellen^[44, 68, 69, 75-78]. Ein früher Therapiebeginn soll sich laut einiger Studien langfristig positiv auswirken^[79-81]. Mit dem oral applizierbaren Chaperon Migalastat ergab sich im Mai 2016 eine neue Behandlungsoption. Migalastat ist ein kleines Molekül, welches, durch Stabilisierung des endogenen Enzyms und Unterstützung bei der weiteren Faltung im endoplasmatischen Retikulum die Enzymaktivität in den Lysosomen bei Patienten mit zugänglicher Mutation erhöht. Neben der Mutation ist eine ausreichende Nierenfunktion Voraussetzung für die Therapie^[70]. Migalastat bietet als orale Monotherapie eine zukunftsversprechende Alternativbehandlung für bestimmte Patienten mit Morbus Fabry^[82]. Weitere neue Therapieoptionen sind Gegenstand aktueller Forschung.

1.2 Enzymersatztherapie

1.2.1 Historische Entwicklung der Enzymersatztherapie

Schon in den 1960ern zeigten Nachforschungen von Brady et al. (1967) ^[83], dass viele vererbte metabolische Erkrankungen, der Morbus Fabry mit eingeschlossen, auf einen Mangel lysosomaler Enzyme zurückzuführen sind ^[83]. Nach der Entdeckung der M6P-Rezeptor getriggerten lysosomalen Aufnahme von Glycoproteinen ^[84, 85], wurden bereits erste erfolgreiche α -Gal-A-Enzymersatztherapieversuche durchgeführt ^[13]. Später, als die Sequenzierung und Klonierung des α -Gal-A-Gens möglich wurde, konnte genug rekombinantes Enzym hergestellt werden, um mehr Patienten über längere Zeiträume zu versorgen ^[86, 87]. Durch verschiedene Studien wurde zügig eine Abhängigkeit der Wirksamkeit der ERT von der Dosierung des Enzyms festgestellt ^[15, 74]. Sowie Eng et al. (2001) ^[68] 2001 der Beweis gelang, dass es durch die Behandlung mit Agalsidase beta zu einem massiven Abfall der Plasma Gb-3-Spiegel gekommen war ^[68], veröffentlichten Schiffmann et al. (2001) ^[69] noch im selben Jahr eine Publikation, welche den signifikant positiven Effekt in Bezug auf neuropathische Schmerzen durch eine Therapie mit Agalsidase alfa zeigte ^[69]. Nach der Durchführung dieser erfolgversprechenden Phase 3 Studien ^[68, 69], erhielt die Enzymersatztherapie schließlich die Zulassung in der Europäischen Union ^[68, 69]. Die Enzympräparate Agalsidase alfa und beta sind auch heute noch der Goldstandard der ERT zur Behandlung des Morbus Fabry ^[2].

1.2.2 Mechanismus der Aufnahme und Wirkung der Enzymersatztherapie

Wie in den Abschnitten 1.1.5 und 1.2.1 bereits beschrieben, spielt der M6P-Rezeptor eine wichtige Rolle zur Aufnahme des Enzymersatzes^[71, 72]. Bei normal synthetisierten Enzymen werden im Golgi-Apparat der Zelle Mannose-6-Phosphat-Reste an diese geheftet, welche im weiteren Verlauf an den M6P-Rezeptor binden und dadurch den Weitertransport zum Lysosom gewährleisten, wo diese letztendlich Glycosphingolipide abbauen^[88]. Der M6P-Rezeptor kann ebenso ein exogen zugeführtes Enzym erkennen und dieses zu den intrazellulären Lysosomen transportieren^[71, 72, 88]. Nachdem Agalsidase alfa aus humanen Fibroblasten^[74, 89] und Agalsidase beta aus Ovarzellen des chinesischen Hamsters^[68, 90] gewonnen wird, kann ein geringer Unterschied in der Glycosylierung der beiden festgestellt werden. Vor allem die Anteile von Sialinsäuren und M6P, welche bei Agalsidase beta höher ausfallen, sind davon betroffen. Die höheren Phosphorylierungslevel korrelieren mit einer höheren Bindung am M6P-Rezeptor und folglich der Aufnahme in Fabry-Fibroblasten in vitro. Tatsächlich konnte jedoch kein funktioneller Unterschied der beiden Präparate nachgewiesen werden^[91]. Neuere Studien zeigen, dass neben dem M6P-Rezeptor-Weg noch weitere Mechanismen zur Aufnahme existieren müssen. Gestützt wird diese Beobachtung durch einen Mangel an M6P-Rezeptor auf der Plasmamembran von Endothelzellen^[92].

Mit Hilfe der ERT konnte bei Patienten unter anderem eine Reduktion der Gb-3 Ablagerungen in den Nieren, dem Herz, der Haut und äußerst wirksam in Endothelzellen erreicht werden^[68, 93-96]. Besonders der bei den meisten Patienten mit klassischer Erkrankung auftretende Verlust der Nierenfunktion kann abgeschwächt werden^[79]. Podozyten und distale Tubuluszellen zeigten sich eher unbeeindruckt von der Therapie^[96]. In einer fünfjährigen Studie mit beiden Präparaten war es möglich renales Endothel und Mesangium komplett von Zelleinschlüssen zu säubern. Bei vier Patienten, welche höhere Dosen erhielten, wurde eine erhebliche Reinigung der Podozyten beobachtet. Beim jüngsten Patient sogar annähernd eine komplette Befreiung von Zelleinschlüssen^[81]. Auch weitere Veröffentlichungen belegen eine Stabilisierung,

Einleitung

beziehungsweise Verlangsamung des Krankheitsprogresses unter Enzymersatztherapie, indem einer systemischen Akkumulation von Gb-3 vorgebeugt wird^[81, 97-102]. Langfristige klinische Studien publizieren, dass Agalsidase beta mit einem signifikant geringeren Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert ist als Agalsidase alfa^[103].

Neben dem Alter, dem Geschlecht und dem Phänotyp^[79] wurden neutralisierende Antikörper gegen das infundierte Enzym als eine weitere Limitation einer wirksamen ERT festgestellt^[104, 105]. Die Antikörper sorgen durch die Inhibition der Agalsidase (alfa oder beta) für höhere Lyso-Gb-3 Spiegel und für eine höhere Krankheitslast im Patienten. In einer fünfjährigen retrospektiven Analyse war bei Männern mit inhibierter Agalsidase der linke Ventrikel größer und die Nierenfunktion wesentlich eingeschränkt. Betroffene litten außerdem öfter unter Fabry spezifischen Symptomen als andere. Deshalb sollten Patienten, die trotz Therapie unter schlechter klinischer Symptomatik leiden, auf inhibierende Antikörper getestet werden^[106].

1.2.3 Überblick der zwei Produkte Agalsidase alfa und beta

Agalsidase alfa, mit dem Handelsnamen Replagal® (Takeda Pharmaceutical, Tokio, Japan) soll alle zwei Wochen mit einer Dosierung von 0,2 mg/kg KG, während eines Zeitraums von 40 Minuten per intravenöser Infusion verabreicht werden. Das Enzympräparat wird wie im vorherigen Abschnitt 1.2.2 bereits erwähnt, gentechnologisch aus humaner Zelllinie gewonnen ^[89, 107].

Agalsidase beta, mit dem Handelsnamen Fabrazyme® (Sanofi Genzyme, Cambridge, MA, USA) wird ebenfalls im Zeitintervall von zwei Wochen intravenös gegeben. Die empfohlene Dosierung sollte jedoch 1 mg/kg KG betragen und initial nicht schneller als 0,25 mg/min [15 mg/Stunde] infundiert werden. Bei guter Verträglichkeit ist eine Erhöhung der Infusionsrate mit der Zeit möglich. Sollten infusionsbedingte Nebenwirkungen auftreten, hilft sowohl eine Reduktion der Infusionsrate, als auch eine Prämedikation mit Paracetamol, Ibuprofen, Antihistaminika oder Corticosteroiden. Die Herstellung von Fabrazymen erfolgt aus Säugetierzellkulturen aus den Eierstöcken des chinesischen Hamsters (CHO) unter Zuhilfenahme rekombinanter DNA-Technologie ^[90, 107].

1.2.4 Therapiebeginn und Dosierung

Aktuell ist der optimale Zeitpunkt, um mit der Enzyersatztherapie zu beginnen, noch unklar. Da keine einheitlichen Richtlinien vorliegen, unterscheidet sich das Alter und die Kondition der Patienten folglich zum Therapiestart zwischen einzelnen Ländern. Im Allgemeinen wird die Indikation zur Therapie gestellt, nachdem die ersten Symptome aufgetreten sind ^[108, 109]. Die Erkrankung scheint aber dennoch fortzuschreiten, sollten zu diesem Zeitpunkt bereits beachtliche Organschädigungen vorliegen ^[97, 102, 109, 110]. Deshalb wird ein größerer Nutzen der ERT vermutet, wenn diese bereits vor dem Entstehen irreversibler Schäden eingeleitet wird ^[102, 109, 111-113]. Bestätigend für diese Annahme berichteten auch Germain et al. (2015) ^[78], dass Patienten ohne chronische Nierenerkrankung zum ERT-Initiierungszeitpunkt mehr von einer zehnjährigen Agalsidase beta Therapie profitierten, als solche mit bereits bestehender Nierenschädigung zum Therapiestart ^[78]. Da die Wirksamkeit anscheinend unter anderem vom Alter abhängt, ist ein früher Therapiebeginn anzustreben. Nach Arends et al. (2017) ^[79] verdoppelt sich das Risiko für klinische Komplikationen alle 10 Jahre ohne ERT ^[79]. Mit einer weiteren Multicenter-Studie über die Lyso-Gb-3 Abnahme nach ERT publizierten Arends et al. (2017) ^[109] niedrigere Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel bei Männern mit klassischer Fabry-Krankheit und einem Therapiebeginn vor dem 25. Lebensjahr, im Vergleich zu Männern ebenfalls vom klassischen Typ und einem späteren Therapiestart ^[109]. Trotz dieser Expertenmeinungen liegt keine echte Leitlinie für einen frühen Beginn vor und obwohl die Empfehlungen als Orientierung dienen können, sollte die endgültige Therapieplanung auf individueller Basis erörtert werden ^[114]. Obgleich in den letzten Jahren einige randomisierte kontrollierte Studien und klinische Beobachtungen eine effiziente Wirksamkeit für die beiden zur ERT erhältlichen Enzyme Agalsidase alfa und beta nachweisen konnten ^[75, 97, 98, 115-117], stellt sich neben dem perfekten Zeitpunkt weiterhin die Frage nach der korrekten Dosis. Bereits im Jahr 2001 publizierten Eng et al. (2001) ^[73] eine dosisabhängige Reduzierung der Gb-3 Werte im Plasma ^[73]. Schiffmann et al. (2007, 2015) ^[76, 118] gelang es jedoch nicht, durch eine Dosiserhöhung, beziehungsweise eine Therapieintensivierung zu wöchentlichen Enzyminfusionen von Agalsidase alfa, einen signifikanten Einfluss auf die Gb-3 Spiegel auszuüben ^[76, 107, 118]. Lediglich ein positiver Effekt auf die Abnahme der Nierenfunktion

Einleitung

konnte durch eine wöchentliche Verabreichung von Agalsidase alfa erzielt werden ^[118]. Weil sich die beiden Produkte Fabrazyme und Replagal hauptsächlich in ihrer Dosis unterscheiden, ist die optimale Enzymmenge nach wie vor umstritten. Oder et al. (2021) ^[107] fassen in Ihrem Review zu zeitgenössischen Therapeutika und neuen Arzneimittelentwicklungen in der Behandlung des Morbus Fabry zusammen, dass für beide auf dem Markt erhältlichen Enzyme ein Trend zur Reduktion von Gb-3 und Lyso-Gb-3 Spiegel besteht, wobei einige Studien Agalsidase beta ein signifikant höheres Potenzial nachwies ^[107]. Nachdem es von Juni 2009 bis Januar 2012 zu einem weltweiten Lieferengpass von Fabrazymen kam, veränderte sich das Behandlungsschema der Patienten, die zuvor die reguläre Dosis von 1,0 mg/kg KG Agalsidase beta erhielten. Entweder erfolgte eine Dosisreduktion von Agalsidase beta von 1,0 mg/kg KG zu 0,3 - 0,5 mg/kg KG, oder die Behandlung ist komplett zu Agalsidase alfa, mit einer empfohlenen Dosis von 0,2 mg/kg KG, umgestellt worden („switch“) ^[115, 116, 119-122]. Allerdings war bis zu diesem Zeitpunkt die Erfahrung bezüglich eines Therapiewechsels nur sehr begrenzt ^[107, 120-122]. Daraus resultierende bisherige Studien zur Dosisreduktion deuteten bei Patienten, welche zu Agalsidase alfa wechselten, auf eine Abnahme der erwarteten glomerulären Filtrationsrate (kurz eGFR) und eine Zunahme Fabry bezogener Symptome hin ^[115, 116, 123]. Außerdem konnte bei einem Zurückwechseln zu Agalsidase beta („reswitch“) die eGFR Abnahme abgeschwächt und ein signifikantes Sinken der Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel beobachtet werden ^[123]. In der Literatur liegen vergleichbare Ergebnisse vor ^[75, 80, 81, 124, 125]. Dennoch konnten Pisani et al. (2017) ^[126] mit einer Metaanalyse über die Auswirkungen des Enzymwechsels von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa keine signifikanten Veränderungen der Nierenfunktion feststellen ^[126]. Zum Einen demonstrierten Tøndel et al. (2013) ^[81] und später Skrunes et al. (2017) ^[80, 124] eine dosisabhängige Beseitigung von Gb-3 in Podozyten ^[80, 81, 124] und zum Anderen wurden Daten bezüglich günstiger Effekte von Agalsidase beta, nach einem Wechsel oder im direkten Vergleich mit Agalsidase alfa, auf die Plasma Lyso Gb-3-Spiegel veröffentlicht ^[75, 125]. Da Morbus Fabry jedoch eine langsam fortschreitende multisystemische Erkrankung ist ^[2], sind Langzeiteffekte der Dosisveränderungen für den Therapieerfolg und den Krankheitsverlauf aktuell noch schwer fassbar. Außerdem spielen persönliche Risikofaktoren, wie der Genotyp und Phänotyp, das Alter, das

Einleitung

Geschlecht, der ERT Beginn und die persönliche Krankheitsaktivität für den individuellen Verlauf eine wichtige indirekte Rolle, wie es Oder et al. (2021) ^[107] in Ihrem Review treffend formuliert haben ^[107].

1.4 Fragestellung der Arbeit

Weil durch den Agalsidase beta Lieferengpass die Enzymdosen von vielen Patienten umgestellt wurden, konnten neue bereits im vorherigen Teil erwähnte Studien durchgeführt werden, um weitere Erkenntnisse bezüglich der ERT zu gewinnen ^[115, 116, 123]. Nachdem Kramer et al. (2018) ^[123] nach einem Beobachtungszeitraum von 53 Monaten neue Einblicke in die Effektivität verschiedener Dosen lieferte ^[123], war es nun an der Zeit die Langzeitfolgen zu untersuchen. Anhand dieser Arbeit sollen Langzeiteffekte der klinischen Stabilität und Sicherheit, von Patienten mit einer Dosisumstellung von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa („switch“) und Patienten, die nach der Umstellung wieder zu Agalsidase beta zurückwechselten („reswitch“), innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von mehr als 80 Monaten analysiert werden. Spezifischer Fokus lag dabei auf der Entwicklung der Nierenfunktion, Fabry bezogener spezifischer Ereignisse und Symptome und dem Schweregrad der Erkrankung.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine nicht-randomisierte, prospektive Beobachtungsstudie, in der Langzeiteffekte in Bezug auf Endorganschäden und klinischer Symptomatik näher untersucht wurden. Insgesamt wurden 89 [32 Frauen] Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 11 [3 Frauen] während des Beobachtungszeitraums verstarben. Folglich wurden 78 [29 Frauen] Patienten analysiert. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte aus den drei deutschen Fabry-Zentren Berlin, Münster und Würzburg. Für die Langzeittherapie der Teilnehmer waren die Ärzte des jeweiligen Zentrums zuständig. In die Datenerhebung eingeschlossen wurden alle, a) mit einem Alter ≥ 18 Jahre und genetisch gesichertem Morbus Fabry, b) die bereits vorher für ≥ 12 Monate eine Enzymersatztherapie mit Agalsidase beta mit empfohlener Dosis [1,0 mg/kg alle 2 Wochen] erhielten und c) welche eine schriftliche Zustimmung zu Prüfungen und Teilnahme in der Studie sowie für molekulare Analysen und Veröffentlichungen gaben. Alle Untersuchungen wurden nach Genehmigung der Ärztekammer Westfalen-Lippe, des Ethik-Ausschusses der Medizinischen Fakultät der Universität Münster und der Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren durchgeführt.

Die Datenerfassung startete während des Lieferengpasses von Fabrazyme in den Jahren 2009-2012 und erfolgte kontinuierlich bis 2019.

Als Eigenanteil im Rahmen dieser multizentrischen Studie wurden die Patientendaten aus dem würzburger Bestand retrospektiv erhoben und in die Studie eingeschlossen. Insgesamt umfasste das würzburger Kollektiv 86 Patienten. Nachdem davon 19 Personen nur Agalsidase alfa nahmen, einen einmaligen Wechsel von Agalsidase alfa zu Agalsidase beta erfuhren, oder keines der beiden Präparate erhielten, blieben für die aktuelle Untersuchung noch Daten von 67 Patienten übrig. Von diesen 67 Patienten erhielten 24 dauerhaft die reguläre Dosis von 1 mg/kg KG Agalsidase beta, 20 wurden im Verlauf von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa umgestellt und die übrigen 23 machten

Material und Methoden

erst einen Wechsel von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa durch und erfahren dann im Laufe der Zeit ein Zurückwechseln zu Agalsidase beta.

2.2 Studienkollektiv

Die Einteilung der Teilnehmer erfolgte abhängig von Ihrem Therapieplan in drei verschiedene Gruppen:

1) „re-switch Gruppe“ [n=39]: Patienten wurden ≥ 12 Monate mit Agalsidase beta [1,0 mg/kg] behandelt, bis sie für ≥ 24 Monate entweder eine Dosisreduktion von Agalsidase beta [0,3 mg/kg], oder einen Wechsel („switch“) zu Agalsidase alfa [0,2 mg/kg] erhielten und schließlich erneut zu Agalsidase beta [1,0 mg/kg] umgestellt („reswitch“) wurden.

2) „switch Gruppe“ [n=22]: Patienten wurden ≥ 12 Monate mit Agalsidase beta [1,0 mg/kg] behandelt, bis sie entweder zu Agalsidase alfa [0,2 mg/kg] wechselten („switch“), oder zuerst Agalsidase beta in der Dosis reduziert wurde [0,3 mg/kg] und anschließend der Wechsel („switch“) zu Agalsidase alfa [0,2 mg/kg] erfolgte. Nach dem „switch“ wurde Agalsidase alfa [0,2 mg/kg] beibehalten.

3) „regular Agalsidase beta Gruppe“ [n=17]: Patienten wurden kontinuierlich mit Agalsidase beta [1,0 mg/kg] behandelt und stellen die Kontrollgruppe dar.

Um die Langzeiteffekte zu untersuchen, wurden drei vollständige Datensätze („Baseline T0“ und zwei „Follow-ups T1 und T2“) eines jeden Patienten im Verlauf eingeschlossen. Dabei wurde das erste Follow-up in der „reswitch Gruppe“ vor dem zurückwechseln („reswitch“) auf Agalsidase beta [1,0 mg/kg] durchgeführt und das erste Follow-up der „switch Gruppe“ daran angepasst, um vergleichbare Beobachtungszeiträume zu generieren. Das zweite Follow-up bildet das Studienende ab. Bei 14 der 17 Teilnehmer der „regular Agalsidase beta Gruppe“ gelang es, Baseline-Werte vor beziehungsweise während des Agalsidase beta Lieferengpasses zu erheben, sodass ein Vergleich zu den „switch“ und „reswitch“ Gruppen möglich war. Die drei restlichen Patienten bekamen ihre Baseline-Untersuchung erst danach.

Material und Methoden

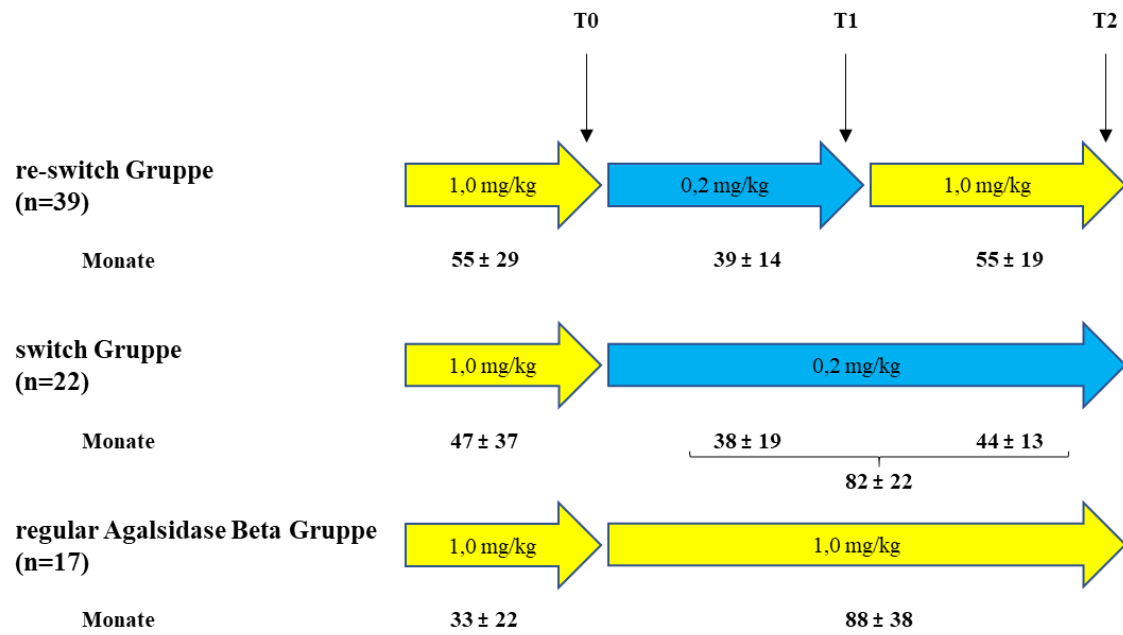


Abbildung 1: Studienstatistik: Darstellung der drei Behandlungsgruppen. [MW ± SD]

2.3 Studienverlauf

Bei jedem Untersuchungstermin erhielten die Studienteilnehmer eine umfassende klinische Untersuchung (vgl. Tabelle 2), welche vor allem den kardialen, renalen und neurologischen Bereich abdeckte. Außerdem wurden die allgemeine Morbus Fabry spezifische Krankheitsgeschichte und die Lyso-Gb3-Spiegel erhoben. Hinzu kam eine Medikamentenanamnese, welche vor allem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (kurz RAAS) Hemmer, Diuretika, Analgetika und Antidepressiva erfragte.

Tabelle 2: Modifiziert nach Weidemann et al. (2014)^[115]. Erhobene klinische Parameter bei jeder Visite

| Domäne | Untersuchung |
|---------------------|--|
| Patientendaten | <ul style="list-style-type: none"> • Name • Geburtsdatum • Alter • Geschlecht • Gewicht • Größe • Herzfrequenz • Blutdruck (Systole und Diastole) • Datum der Visite |
| Enzymersatztherapie | <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der ERT • Aktuelles Präparat • Aktuelle Dosis • Aktueller Turnus • Veränderungen der Dosis • switch oder reswitch des Enzympräparats • Reaktion auf Präparatewechsel • Infusionsdauer • Prämedikation |
| Allgemeine Symptome | <ul style="list-style-type: none"> • Angiokeratome • Ödeme • Diarrhoe • abdominelle Schmerzen |

Material und Methoden

| | |
|----------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Hypohidrose • Cornea verticillata |
| Neurologie | <ul style="list-style-type: none"> • Tinnitus • Hypakusis • Akrale Hyp/Parästhesien • Fabry Krisen • Chronische Müdigkeit • Chronische neuropathische Schmerzen • Schmerzattacken • Schlaganfall/TIA |
| Neuro optional | <ul style="list-style-type: none"> • Amplitude N. suralis [μV] • Nervenleitgeschwindigkeit N. suralis [m/s] • distale IENFD [Fasern/mm] • proximale IENFD [Fasern/mm] • Subjektive kognitive Defizite • Qualitative sensorische Testung |
| Kardiologie | <ul style="list-style-type: none"> • Dyspnoe (in Ruhe und Belastung) • NYHA Klasse • Echokardiographie (LVEDD, LVESD, IVSd, LVPWD, EF, Diastolischer Funktionsgrad) • Elektrokardiogramm • Schrittmacher • Herztransplantation |
| Kardiologie optional | <ul style="list-style-type: none"> • Kadio-MRT (Late Enhancement Untersuchung) |
| Nephrologie | <ul style="list-style-type: none"> • Albuminurie (Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanurin [mg/g]) • Proteinurie [mg/L] (Urin Analyse) • eGFR [mL/min/1,73 m²] • Dialyse • Nierentransplantation |
| Nephrologie optional | <ul style="list-style-type: none"> • Cystatin C [mg/L] • Cystatin-C-basierte eGFR |
| Basislabor | <ul style="list-style-type: none"> • Natrium [mmol/L] • Kalium [mmol/L] • Kreatinin [mg/dL] |

Material und Methoden

| | |
|-------------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Fabry Mutation • Enzymaktivität [nmol/min/mg] • Lyso-Gb-3 [ng/mL] • Antikörper |
| Medikamente (inklusive Dosisangabe) | <ul style="list-style-type: none"> • RAAS-Blocker • Diuretika • Schmerztherapie • Antidepressiva |
| Scores | <ul style="list-style-type: none"> • MSSI |

Die Durchführung erfolgte, wie in früheren Studien bereits detailliert publiziert ^[115, 116]. Jährlich wurden von den teilnehmenden Fabry Zentren klinische Kontrollen und transthorakale Echokardiographie Untersuchungen durchgeführt. Hinzu kamen Elektrokardiogramm (EKG) und Kardio-Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT) Kontrollen. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) konnte mit Hilfe der CKD-EPI-Formel (CKD-EPI = "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration") unter Verwendung von Serumkreatinin (kurz eGFR_{creat}) ^[127], falls vorhanden durch Cystatin C Spiegel (kurz eGFR_{cys}) ^[128] und durch den Albumin-Kreatinin-Quotient (kurz ACR), welcher die Albuminausscheidung im Spontanurin lieferte, ermittelt werden. Ein ACR zwischen 30 und 300mg Albumin pro Gramm Kreatinin wurde als Mikroalbuminurie festgelegt. Signifikante Veränderungen für eGFR-Steigungen innerhalb von Behandlungsgruppen wurden mit One-Sample-T-Tests, oder Wilcoxon-Signed-Rank-Tests analysiert. Ausschlusskriterien für die eGFR-Analyse waren Patienten, die sich unter Dialyse befanden, oder bereits eine Nierentransplantation erhalten haben. Der neurologische Status konnte durch Zuhilfenahme standardisierter klinischer Fragebögen, unter besonderer Berücksichtigung von Schmerz und zurückliegender Schlaganfälle, oder Transitorisch Ischämischer Attacken (kurz TIA), erhoben werden. Schmerz wurde hierzu in die Untergruppen Schmerzkrise, chronischer neuropathischer Schmerz und Schmerzattacke unterteilt ^[129]. Es konnten nicht für jeden Patienten, bei jeder Visite immer alle Untersuchungen durchgeführt werden. Auch die

Material und Methoden

Zuverlässigkeit der Patienten zu regelmäßigen Kontrollen zu erscheinen, war verschieden.

2.4 Genetik

Zur genotypischen Analyse hat man sich folgende Definitionen zu Nutze gemacht. Missense-Mutationen sind als Veränderung nur eines Nucleotids beschrieben, was zum späteren Ersatz einer Aminosäure führt. Obwohl bei Nonsense-Mutationen oft ebenfalls ein Nucleotid getauscht wird, entsteht hier ein Stopcodon. Deletionen und Insertionen von Nucleotiden können Frame-Shift-Mutationen und große Deletionen im Protein selbst verursachen, oder führen zu Spleißmutationen, wodurch ein korrekter Spleißvorgang nicht mehr gewährleistet ist und geänderte mRNA Produkte entstehen.

2.5 Ergebnisbewertung

Um die klinischen Ergebnisse besser beziffern zu können, hat man diese bei jedem Untersuchungstermin in die drei Gruppen

- 1) Fabry bezogene klinische Ereignisse,
- 2) Veränderungen der Organfunktion und
- 3) Fabry bezogener Symptome unterteilt.

Wie jede der drei Gruppen definiert wurde, ist Tabelle 3 zu entnehmen.

Material und Methoden

Tabelle 3: Einteilung klinischer Ergebnisse

| | |
|---|--|
| 1) Fabry bezogene klinische Ereignisse | a) Ventrikuläre Arrhythmien; Indikation für einen ICD; Bradykardie; Indikation zur kardialen Schrittmachertherapie; Myokardinfarkt; myokardiale Revaskularisation (Koronararterienbypass, PCI) |
| | b) Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz zum CKD-Stadium 5 <ul style="list-style-type: none"> • eGFR ≤ 15 ml/min pro $1,73\text{m}^2$ (mindestens 30 % Abfall der eGFR) • Dialyse • Nierentransplantation |
| | c) neu aufgetretener Schlaganfall/TIA |
| Schwerwiegende Fabry bezogene klinische Ereignisse | Tod als Folge von a), b), c) |
| 2) Veränderungen an der Organfunktion | Herz <ul style="list-style-type: none"> • Dicke des Septums und der posterioren Wand • EF |
| | Niere <ul style="list-style-type: none"> • Jährliche eGFR Abnahme • Albuminurie |
| 3) Veränderung Fabry bezogener Symptome | Angiokeratome, Ödeme, Gastrointestinale Symptome, Diarrhö, Hypo- oder Anhidrose, Hypakusis, Tinnitus, Fabry-Schmerzen ^[129] |

Material und Methoden

Um die entsprechende Krankheitslast zu quantifizieren, hat man sich den Mainz Severity Score Index (kurz MSSI) zu Nutze gemacht. Mithilfe dieses Morbus Fabry spezifischen Scores ist eine objektive Bewertung der Krankheitslast und eine Überwachung der ERT-Behandlungseffekte möglich ^[130].

Zur Bestimmung der Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel dienten Lyso-Ceramide (Matreya LLC, Pleasant Gap, USA) als Referenz und D5-Fluticason Propionate (EJY Tech, Inc., Rockville, USA) stellten den internen Standard dar. Die Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel wurden in einem Labor der Universität Rostock (Deutschland) gemessen. Wie in der Literatur beschrieben, wurden ERT Hemmungstests durchgeführt, um gegen die ERT gerichtete neutralisierende Antikörper nachzuweisen ^[105, 106]. Lag die Hemmung der ERT bei > 50 % wurden diese Patienten als positiv für neutralisierende Antikörper befundet ^[105, 106].

2.6 Datenauswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen SAS 9,4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) und GraphPad PRISM V5.0 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA). Nach Zusammenführen der Daten aus den drei teilnehmenden Zentren Berlin, Münster und Würzburg, wurde diese im Fabry Zentrum in Münster durchgeführt. Die Daten lagen in Form von Mittelwerten [MW] \pm Standardabweichung [SD], MW mit einem Konfidenzintervall von 95 %, ihren zugehörigen Medianen oder als Prozentwert vor. Die jeweiligen Baseline und Follow-up Werte konnten mit Hilfe von Paardifferenzentests (Student's oder Wilcoxon) verglichen werden. Bei Unterschieden zwischen den Gruppen machte man sich für stetige Variablen die Einweg Varianzanalyse (engl.: one way ANOVA) und für kategoriale Variablen den exakten Test nach Fischer zu Nutze. Für die kategorialen Daten wurde sowohl der Chi-Quadrat-Test, als auch der exakte Test nach Fischer verwendet. Bei jeglichen Unterschieden testete man zweiseitig. Da die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 0,05 lag, wurden Ergebnisse mit einem p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

Wie im Abschnitt 2.1 bereits angesprochen starteten 89 Patienten [32 Frauen] während der Baseline Untersuchung in die Studie. Nachdem in der Zwischenzeit 11 Teilnehmer [3 Frauen] verstorben sind, erreichten 78 der Patienten eine mittlere Nachsorge (Follow up) von ungefähr 80 Monaten. (vgl. Abbildung 1) Vier der 11 Verstorbenen befanden sich in der „regular Agalsidase beta Gruppe“ und verstarben mit einem mittleren Alter von 61 und einer mittleren Behandlungsdauer von 9,6 Jahren. Weitere vier Patienten gehörten der „switch Gruppe“ an, starben ebenfalls mit einem mittleren Alter von 61 und befanden sich im Mittel 7,4 Jahre unter Behandlung. Der Tod trat ungefähr 4,75 Jahre nach dem Wechsel zu Agalsidase alfa ein. Die verbleibenden drei Verstorbenen mit einem mittleren Todesalter von 60 Jahren, lebten noch ungefähr 5 Jahre nach dem Zurückwechseln zu Agalsidase beta und standen im Durchschnitt für 14 Jahre unter Therapie. Ein Unterschied im Todesalter war nicht feststellbar [$p > 0,05$]. Bei insgesamt vier der 11 Verstorbenen konnte sogar die Todesursache ermittelt werden. Gründe waren akutes Nierenversagen bei einer Frau der „regular Agalsidase beta Gruppe“, kardiale Dekompensation einer Frau der „switch Gruppe“ und innerhalb der „re-switch Gruppe“ konnten bei einer Frau Krebs und bei einem Mann vermutlich plötzlicher Herztod als Ursache eruiert werden.

Ergebnisse

Tabelle 4: Verstorbene während der Studie. Es ist kein Unterschied im Todesalter zwischen den Gruppen erkennbar. [$p > 0,05$]

| Gruppe | Verstorbene | Mittleres Alter [a] | Mittlere Behandlungszeit [a] | Todesursache |
|--------------------------------|-------------|---------------------|------------------------------|--|
| Regular Agalsidase beta | 4 | 61 | 9,6 | <ul style="list-style-type: none">• Akutes Nierenversagen• Dreimal unklar |
| Switch | 4 | 61 | 7,4 | <ul style="list-style-type: none">• Kardiale Dekompensation• Dreimal unklar |
| Re-switch | 3 | 60 | 14 | <ul style="list-style-type: none">• Krebs• Plötzlicher Herztod |

Es bestand zwischen den Gruppen weder ein Unterschied im Sterberisiko, noch der Dauer der gesamten ERT. Im Folgenden zeigt Tabelle 5 einen Überblick der Studienkohorte zur Baseline Untersuchung.

Ergebnisse

Tabelle 5: Studienkohorte zur Baseline Untersuchung

| | n | Re-switch [n=39] | n | Switch [n=22] | n | Regular Agalsidase beta [n=17] | p-Wert |
|---|----|---------------------|----|-------------------|----|--------------------------------------|---------------|
| Frauen, n [%] | 39 | 17 [43.6] | 22 | 8 [36.4] | 17 | 4 [23.5] | 0,3592 |
| Alter [Jahre] | 39 | 48±12 | 22 | 40±14 | 17 | 42±14 | 0,0685 |
| Zeit unter ERT bis zur baseline [Monate] | 39 | 55±29 | 22 | 47±37 | 17 | 33±22 | 0,0144 |
| Beobachtungszeitraum [Monate] | 39 | 92±19 | 22 | 82±22 | 17 | 88±38 | 0,3548 |
| Angiokeratome n [%] | 39 | 22 [56.44] | 22 | 12 [54.5] | 17 | 9 [52.9] | 0,9696 |
| Hypohidrosis, n [%] | 39 | 20 [51.3] | 22 | 13 [59.1] | 17 | 12 [70.6] | 0,4000 |
| Ödeme, n [%] | 39 | 14 [35.9] | 22 | 4 [18.2] | 17 | 4 [23.5] | 0,2990 |
| GI Symptome, n [%] | 39 | 13 [33.3] | 22 | 4 [18.2] | 17 | 9 [52.9] | 0,0738 |
| Tinnitus, n [%] | 39 | 14 [35.9] | 22 | 8 [36.4] | 17 | 7 [41.2] | 0,9277 |
| Hypakusis, n [%] | 39 | 12 [30.8] | 22 | 6 [27.3] | 17 | 4 [23.5] | 0,8523 |
| Fabry bezogener Schmerz, n [%] | 39 | 31 [79.5] | 22 | 17 [77.3] | 17 | 14 [82.4] | 0,9269 |
| Systolischer Blutdruck [mmHg] | 35 | 120±17 | 20 | 123±12 | 15 | 124±13 | 0,3036 |
| Diastolischer Blutdruck [mmHg] | 37 | 78±11 | 20 | 79±10 | 15 | 67±28 | 0,3960 |
| Kreatinin [mg/dL] | 38 | 1.39±1.11 | 18 | 1.66±2.93 | 15 | 1.78±1.69 | 0,7452 |
| Kreatinin [mg/dL*] | 33 | 1.18±0.71 | 15 | 0.94±.40 | 12 | 1.05±0.76 | 0,2614 |
| eGFR _{Kreat} [mL/min/1.73 m ² * | 33 | 77.7±29.6 | 18 | 101.2±29.4 | 12 | 96.2±32.9 | 0,0217 |
| eGFR >60 [mL/min/1.73 m ²], n [%] | 38 | 26 [68.4] | 21 | 18 [85.7] | 16 | 11 [68.8] | 0,3187 |
| Cystatin C [mg/L] | 32 | 1.30±0.85 | 12 | 1.05±0.43 | 14 | 1.48±1.21 | 0,8580 |
| Cystatin C [mg/L*] | 28 | 1.09±0.55 | 10 | 0.98±0.43 | 11 | 1.03±0.64 | 0,9129 |
| eGFR _{CysC} , [mL/min/1.73 m ² * | 28 | 85.8±33.4 | 10 | 94.9±31.2 | 11 | 94.6±33.4 | 0,6548 |
| ACR [mg/g] | 27 | 135 [0- 2,420] | 11 | 33 [0- 1,382] | 12 | 46 [10-1,807] | 0,8839 |
| ACR [mg/g*] | 25 | 271 [0- 2,420] | 10 | 116 [0- 1,382] | 9 | 39 [10-1,764] | 0,8855 |
| Dialyse/Transplantation, n [%] | 39 | 5 [12.8] | 22 | 3 [13.6] | 17 | 3 [17.6] | 0,8900 |
| IVSd [mm] | 32 | 13.6±3.2 | 13 | 12.1±3.0 | 13 | 12.0±3.0 | 0,1352 |
| Nonsense Mutationen, n [%] | 39 | 21 [53.8] | 22 | 7 [41.8] | 17 | 7 [41.2] | 0,2370 |
| RAAS Blocker, n [%] | 39 | 24 [61.5] | 22 | 13 [59.1] | 15 | 11 [73.3] | 0,6480 |
| MSSI Score [totaler] | 39 | 19.3±8.7 | 20 | 17.5±10.6 | 15 | 19.9±12.0 | 0,7463 |
| Neutralisierende Antikörper [Männer], n [%] | 21 | 7 [33.3] | 11 | 5 [45.5] | 8 | 4 [50.0] | 0,6790 |

Die Werte sind als MW±SD, Median [Spannweite] oder Anzahl n [%] angegeben.
*Patienten unter Dialyse oder mit einer Nierentransplantation sind ausgeschlossen worden.

Ergebnisse

Unter den 78 Patienten befanden sich 29 [37 %] Frauen und 49 [63 %] Männer. Auch wenn Patienten der „switch Gruppe“ mit 40 ± 14 Jahren am Jüngsten schienen [$p = 0,0685$], lag das mittlere Alter der Kohorte bei 44 ± 13 Jahren und war dementsprechend vergleichbar zwischen den drei Gruppen. Die durchschnittliche ERT-Dauer aller lag zum Baseline-Zeitpunkt bei 48 ± 31 Monaten. Patienten der „regular Agalsidase beta Gruppe“ hatten mit 33 ± 22 Monaten die signifikant [$p = 0,0144$] niedrigste Behandlungsdauer. Auch in der Häufigkeit für den Morbus Fabry spezifischer Symptome konnten keine signifikanten Auffälligkeiten gefunden werden. Einzig die Patienten der „switch Gruppe“ schienen mit vier Leuten, im Vergleich zu 13 der „re-switch Gruppe“ und neun der „regular Agalsidase beta Gruppe“, seltener an gastrointestinalen Beschwerden wie Diarrhö zu leiden. Signifikanz konnte mit einem p-Wert von $p = 0,0738$ nicht nachgewiesen werden. Der MSSI erbrachte ebenfalls keine signifikanten Diskrepanzen der drei Fraktionen. Dennoch startete die „re-switch Gruppe“ zur Baseline mit den niedrigsten eGFR Werten in die Studie. Die eGFR lag mit einem $MW \pm SD$ von $77,7 \pm 29,6$ ml/min/1,73m² signifikant [$p = 0,0217$] unter denen der beiden anderen Gruppen. Alle weiteren Baseline Messungen (Tabelle 5) zeigten zwischen den drei Gruppen vergleichbare Resultate. Des Weiteren waren keine Divergenzen in der Medikamentenanamnese eruierbar. Auch im fortschreitenden Verlauf veränderte sich sowohl die Anzahl der Patienten mit zusätzlicher Medikation, als auch deren individuelle Medikamentendosis nicht signifikant, sodass zusammengefasst von der Baseline bis zum zweiten Follow-up die zusätzliche Medikation über alle Gruppen hinweg keine Auffälligkeiten lieferte. Dies ist für RAAS-Hemmer, Diuretika und Analgetika in der anschließenden Tabelle 6, welche einen Überblick der Kohorte zum Studienende ermöglicht, zu erkennen.

Ergebnisse

Tabelle 6: Überblick der Studienkohorte während der letzten Untersuchung

| | n | Re-switch [n=39] | n | Switch [n=22] | n | Regular Agalsidase beta [n=17] | p-Wert |
|--|----|---------------------|----|------------------|----|--------------------------------------|---------------|
| ACR [mg/g] | 33 | 91 [7-6,455] | 17 | 166 [5-2,416] | 13 | 39 [10-1,295] | 0,3720 |
| ACR [mg/g*] | 28 | 125 [7-6,455] | 14 | 106 [5-2,416] | 11 | 39 [10-1,295] | 0,3574 |
| Kreatinine [mg/dL] | 38 | 1.66±1.69 | 20 | 1.23±0.79 | 17 | 1.79±2.24 | 0,3039 |
| Kreatinine [mg/dL*] | 32 | 1.31±0.71 | 18 | 1.21±0.83 | 13 | 1.14±0.88 | 0,2419 |
| eGFR _{Kreat} [mL/min/1.73 m ²] | 38 | 61.1±29.4 | 20 | 80.0±33.0 | 17 | 75.4±35.4 | 0,0726 |
| eGFR _{Kreat} [mL/min/1.73 m ² *] | 32 | 66.9±27.8 | 18 | 82.4±32.9 | 13 | 87.1±28.8 | 0,0657 |
| Cystatin C [mg/L] | 35 | 1.66±0.94 | 15 | 1.19±0.40 | 13 | 1.60±1.42 | 0,1415 |
| Cystatin C [mg/L*] | 30 | 1.44±0.59 | 13 | 1.11±0.32 | 10 | 1.25±0.77 | 0,0572 |
| eGFR _{CysC} [mL/min/1.73 m ²] | 35 | 52.9±23.0 | 15 | 73.1±30.7 | 13 | 67.7±32.9 | 0,0967 |
| eGFR _{CysC} [mL/min/1.73 m ² *] | 30 | 57.1±20.8 | 13 | 77.2±30.3 | 10 | 75.8±30.6 | 0,0271 |
| eGFR _{Kreat} >60 [mL/min/1.73 m ²], n [%] | 38 | 21 [55.3] | 20 | 16 [80.0] | 17 | 13 [76.6] | 0,1023 |
| Dialyse/Transplantation, n [%] | 39 | 6 [15.4] | 22 | 3 [13.6] | 17 | 4 [23.5] | 0,6811 |
| Systolischer Blutdruck [mmHg] | 37 | 130±16 | 19 | 127±14 | 14 | 125±21 | 0,2941 |
| Diastolischer Blutdruck [mmHg] | 38 | 78±8 | 20 | 75±7 | 16 | 78±10 | 0,5141 |
| IVSd [mm] | 34 | 14.1±3.2 | 16 | 13.0±3.6 | 13 | 12.0±2.6 | 0,0896 |
| EKG Auffälligkeiten, n [%] | 39 | 17 [43.6] | 19 | 10 [52.6] | 16 | 5 [31.3] | 0,4444 |
| Schrittmacher/ICD, n [%] | 39 | 10 [25.6] | 22 | 5 [22.7] | 17 | 4 [23.5] | 0,9642 |
| RAAS Blocker, n [%] | 39 | 28 [71.8] | 21 | 16 [76.2] | 15 | 13 [86.7] | 0,5184 |
| Analgetika, n [%] | 39 | 19 [48.7] | 20 | 8 [40.0] | 15 | 7 [46.7] | 0,8153 |
| Diuretika, n [%] | 39 | 17 [43.6] | 21 | 7 [33.3] | 15 | 6 [40.0] | 0,7415 |
| MSSI Score [total] | 37 | 27.0±9.5 | 20 | 22.8±11.4 | 15 | 27.4±14.4 | 0,3386 |
| Plasma Lyso-Gb3 [ng/mL] | 17 | 13.0 [1.4 - 44.9] | 14 | 25.0 [5.4-121.0] | 15 | 15.2 [0.6-44.0] | 0,0047 |
| Die Werte sind als MW±SD, Median [Spannweite] oder Anzahl n [%] angegeben. | | | | | | | |
| * Patienten unter Dialyse oder mit einer Nierentransplantation sind ausgeschlossen worden. | | | | | | | |

Ergebnisse

Für die $eGFR_{CysC}$ und die Plasma Lyso-Gb-3 wurden signifikante Effekte [$p = 0,0271$; $p = 0,0047$] beobachtet. Die $eGFR_{CysC}$ lag mit einem $MW \pm SD$ von $57,1 \pm 20,8$ ml/min/1,73m² in der „re-switch Gruppe“ deutlich unter denen der anderen Gruppen. Die Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel waren ebenfalls in der „re-switch Gruppe“ am geringsten. In der „switch“ Gruppe hingegen wurden die höchsten Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel gemessen. Auf die Ergebnisse der Nierenfunktion und der Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel wird jedoch gesondert in den entsprechenden Kapiteln 3.4 und 3.6 eingegangen. Die restlichen Messungen, unter anderem auch der MSSI, ergaben keine entscheidenden Unterschiede zwischen den Gruppen.

3.2 Genetische Daten

Unter allen Teilnehmern identifizierte man 53 verschiedene Mutationen des α -Gal-A Gens. Das Vorhandensein von Nonsense-Mutationen ergab keine nennenswerten Unterschiede. Von den insgesamt 39 festgestellten Nonsense-Mutationen, wurden 8 [47 %] in der „regular Agalsidase beta Gruppe“, 9 [41 %] in der „switch Gruppe“ und 22 [56 %] der Patienten in der „reswitch Gruppe“ erhoben. Für den p-Wert ergab sich $p = 0,5725$. Bei drei Männern der „regular Agalsidase beta Gruppe“ wurden nicht-klassische Mutationen (p.S126G, p.N139S, p.N215S) vorgefunden. Ein Mann der „reswitch Gruppe“ trug die p.N215S Mutation. Tabelle 7 liefert eine Zusammenschau aller α -Galactosidase A Mutationen der Studienpopulation und deren erwarteten Phänotyp.

Ergebnisse

Tabelle 7 Überblick der Mutationen mit dazugehörigem Phänotyp in Abhängigkeit von der Behandlungsgruppe

| Aminosäure -sequenz | Geschlecht [Frauen / Männer] | Phänotyp | Gruppe [regular/ switch/ re-switch] | Referenz |
|------------------------|------------------------------------|------------|---|--|
| p.R30X | 0/1 | Klassisch | switch | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| p.G35R | 0/1 | Klassisch | switch | Davies et al. Hum Mol Genet 1994; 3, 667-669 |
| p.A37T | 0/1 | Klassisch | switch | Sadick et al. Heart Lung Circ 2007; 16, 200-206 |
| p.C63Y | 0/1 | Klassisch | regular | Schäfer et al. Hum Mutat 2005; 25:412 |
| p.I91T | 1/0 | Klassisch | switch | Eng et al. Mol Med 1997; 3:174-182 |
| p.C94S | 1/2 | Klassisch | switch/re-switch | Blaydon et al. Hum Mutat 2001; 18:459 |
| p.A121T | 1/0 | Klassisch | regular | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| p.S126G | 0/1 | Mild | regular | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| p.A135V | 0/1 | Klassisch | re-switch | Shabbeer et al. Hum Mutat 2005; 25:299-305 |
| p.D136E | 1/0 | Klassisch | re-switch | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| p.N139S | 0/1 | Klassisch | regular | Havndrup et al. Eur J Heart Fail 2010; 12:535-540 |
| p.W162X | 0/1 | Klassisch | regular | Germain et al. Hum Genet 1996; 98:719-726 |
| p.V164G | 0/1 | Klassisch | re-switch | Lenders et al. Neurology 2015; 84:1009-1016 |
| p.D170N | 0/2 | Klassisch | regular/re-switch | Lenders et al. Neurology 2015; 84:1009-1016 |
| p.Y173X | 1/1 | Klassisch | re-switch | Shabbeer et al. Hum Genomics 2006; 2:297-309 |
| p.M187V | 2/1 | Klassisch | re-switch/switch | Ashton-Prolla et al. J Investig Med 2000; 48:227-235 |
| p.W204C | 1/0 | Klassisch | re-switch | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| p.K213M | 0/1 | Klassisch | re-switch | Lukas et al. PLoS Genet 2013; 9:e1003632 |
| p.N215S | 0/2 | Late-onset | regular/re-switch | Davies et al. Hum Mol Genet 1993; 2:1051-1053 |
| p.Y216X | 1/0 | Klassisch | regular | Ohne Referenz erhoben |
| p.R220X | 3/4 | Klassisch | switch/re-switch | Meaney et al. Hum Mol Genet 1994; 3:1019-1020 |
| p.W236C | 0/1 | Klassisch | regular | Davies et al. Eur J Hum Genet 1996; 4:219-224 |
| p.W262X | 1/0 | Klassisch | re-switch | Shabbeer et al. Hum Genomics 2006; 2:297-309 |
| p.L268X | 0/1 | Klassisch | switch | Ohne Referenz erhoben |
| p.T282I | 0/1 | Klassisch | switch | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |

Ergebnisse

| | | | | |
|-------------------------------|-----|-----------|-------------------|--|
| p.L294S | 0/3 | Klassisch | regular/switch | Lenders et al. Neurology 2015; 84:1009-1016 |
| p.R301Q | 0/1 | Klassisch | switch | Sakuraba et al. Am J Hum Genet 1990; 47:784-789 |
| p.I317F | 1/0 | Klassisch | switch | Lenders et al. Orphanet J Rare Dis 2016; 11:88 |
| p.I319T | 1/0 | Klassisch | re-switch | Sirrs et al. Mol Genet Metab 2010; 99:367-373 |
| p.G325S | 0/1 | Klassisch | re-switch | Schäfer et al. Hum Mutat 2005; 25:412 |
| p.W339X | 0/1 | Klassisch | regular | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| p.W340X | 1/0 | Klassisch | re-switch | Eng et al. Am J Hum Genet 1993; 53:1186-1197 |
| p.E341K | 0/2 | Klassisch | switch/re-switch | Beyer et al. Clin Chim Acta 1999; 280:81-89 |
| p.R342L | 0/2 | Klassisch | re-switch | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| p.W349X | 0/1 | Klassisch | switch | Ashley et al. J Hum Genet 2001; 46:192-196 |
| p.I354X | 1/0 | Klassisch | re-switch | Ohne Referenz erhoben |
| p.W390X | 0/1 | Klassisch | regular | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| p.W399S | 1/0 | Klassisch | re-switch | Ohne Referenz erhoben |
| p.W399X | 0/1 | Klassisch | regular | Eng et al. Mol Med 1997;3:174 |
| p.L403X | 0/2 | Klassisch | re-switch | Ohne Referenz erhoben |
| Deletionen/Insertionen | | | | |
| c.42_48 del7bp | 1/0 | Klassisch | switch | Lenders et al. Orphanet J Rare Dis 2016; 11:88 |
| c.718-719 delAA | 1/0 | Klassisch | re-switch | Lenders et al. Orphanet J Rare Dis 2016; 11:88 |
| c.760ins339 bp | 1/0 | Klassisch | regular | Ohne Referenz erhoben |
| c.762ins282 bp | 1/1 | Klassisch | re-switch/switch | Lenders et al. J Am Soc Nephrol. 2016; 27:256-264 |
| c.1222 delA | 1/1 | Klassisch | regular/re-switch | Lenders et al. Orphanet J Rare Dis 2016; 11:88 |
| g.2916del34 43 | 1/0 | Klassisch | regular | Ohne Referenz erhoben |
| Exon 7_del | 1/1 | Klassisch | regular/re-switch | Lenders et al. Orphanet J Rare Dis 2016; 11:88 |
| Introns | | | | |
| IVS2 +1G>A | 1/1 | Klassisch | re-switch/switch | Ashton-Prolla et al. J Investig Med 2000; 48:227-235 |
| IVS2 +1G>T | 0/1 | Klassisch | switch | Ohne Referenz erhoben |
| IVS3 +1G>A | 1/1 | Klassisch | re-switch/switch | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| IVS5 -3delCA | 1/0 | Klassisch | re-switch | Krämer et al. Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-72 |
| IVS5 +3A>T | 0/1 | Klassisch | re-switch | Lenders et al. Neurology 2015; 84:1009-1016 |
| IVS6 -1G>A | 0/1 | Klassisch | re-switch/ switch | Matsumura et al. Hum Mutat 1998; 11:483 |

3.3 Neutralisierende Antikörper

Bei 40 der männlichen Patienten lagen Serumuntersuchungen auf neutralisierende Antikörper zur Baseline-Untersuchung vor, aus denen 40 % positiv nach Definition bestehender Literatur ^[105, 106] befundet wurden. Nach Studiengruppen sortiert waren in der „regular Agalsidase beta Gruppe“ vier [50 %], in der „re-switch Gruppe“ sieben [33,3 %] und in der „switch Gruppe“ fünf [45,5 %] Patienten mit inhibitorischen Antikörpern. Der p-Wert lag bei $p = 0,6790$.

Tabelle 8 Neutralisierende Antikörper zur Baseline Untersuchung

| | Re-switch [n=39] | Switch [n=22] | Regular- Agalsidase beta [n=17] |
|--|-----------------------------|--------------------------|--|
| Getestete Männer [n] | 21 | 11 | 8 |
| Neutralisierende Ak positiv [n [%]] | 7 [33,3 %] | 5 [45,5 %] | 4 [50,0 %] |

3.4 Veränderung der Nierenfunktion

In der Auswertung der Veränderung der Organfunktion, lag der Fokus deutlich in der Analyse der Nierenwerte. Hier sollte an die Ergebnisse bereits publizierter Daten angeknüpft werden ^[115, 116, 123]. Die eGFR wurde, wie bereits unter 2.3 erwähnt, auf Basis von Kreatinin durch die CKD-EPI-Formel berechnet. Um die unterschiedlichen Follow-Up Zeiträume und Baseline-Werte der Gruppen näher begutachten zu können, wurden die eGFR Veränderungen an die Zeiten der Follow-Up-Untersuchungen angepasst und als jährliche Änderung errechnet. Die eGFR ist dabei zum einen in der Einheit „ml/min/1,73 m² pro Jahr“, als auch als prozentuale jährliche „% pro Jahr“ Umwandlung angegeben. Für 39 Teilnehmer gelang es eine von der Baseline an retrospektive Begutachtung der eGFR durchzuführen, woraus sich für alle drei Gruppen stabile Werte ergaben.

Ergebnisse

Tabelle 9: eGFR Veränderungen vor der Baseline T0

| Gruppe | Geschlecht | eGFR [mL/min/1,73 m ²] | | eGFR Veränderungen pro Jahr [mL/min/1,73 m ²] | p-Wert |
|--|------------------|------------------------------------|------------------|--|--------|
| | | Vor der Baseline | Baseline [T0] | | |
| Regular Agalsidase beta | Frauen [n=3] | 94±3 | 93±11 | 1,4±7,6 | 0,7813 |
| | Männer [n=4] | 111±35 | 112±33 | 0,5±4,0 | 0,8188 |
| Re-switch | Frauen [n=12] | 79±21 | 77±24 | -1,5±12,0 | 0,6656 |
| | Männer [n=9] | 83±36 | 80±35 | -2,8±7,1 | 0,2675 |
| Switch | Frauen [n=4] | 81±22 | 71±30 | -6,6±6,0 | 0,1145 |
| | Männer [n=7] | 121±16 | 122±161 | 1,2±2,6 | 0,2790 |
| Patienten unter Dialyse oder mit einer Nierentransplantation zum Zeitpunkt T0 wurden von den Berechnungen ausgeschlossen | | | | | |

Die folgenden Abbildungen Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 und Tabellen Tabelle 10 ,Tabelle 11 und Tabelle 12 sollen einen Überblick der eGFR Entwicklung, sortiert nach Studiengruppe und Geschlecht, ermöglichen.

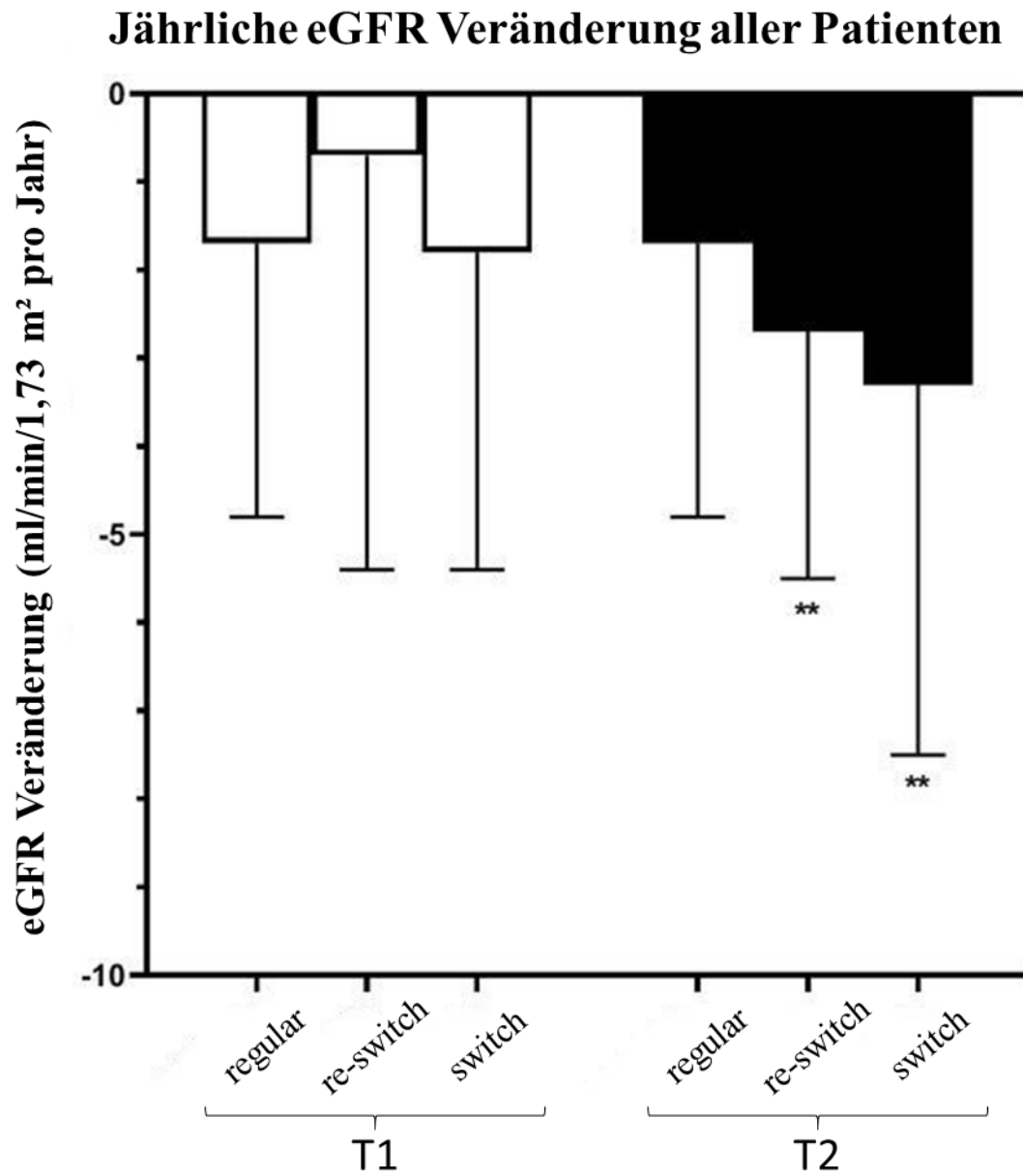


Abbildung 2: Jährliche eGFR Veränderung aller Patienten. eGFR Werte sind als $MW \pm SD$ angegeben. Patienten mit Nierentransplantation wurden nicht berücksichtigt. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

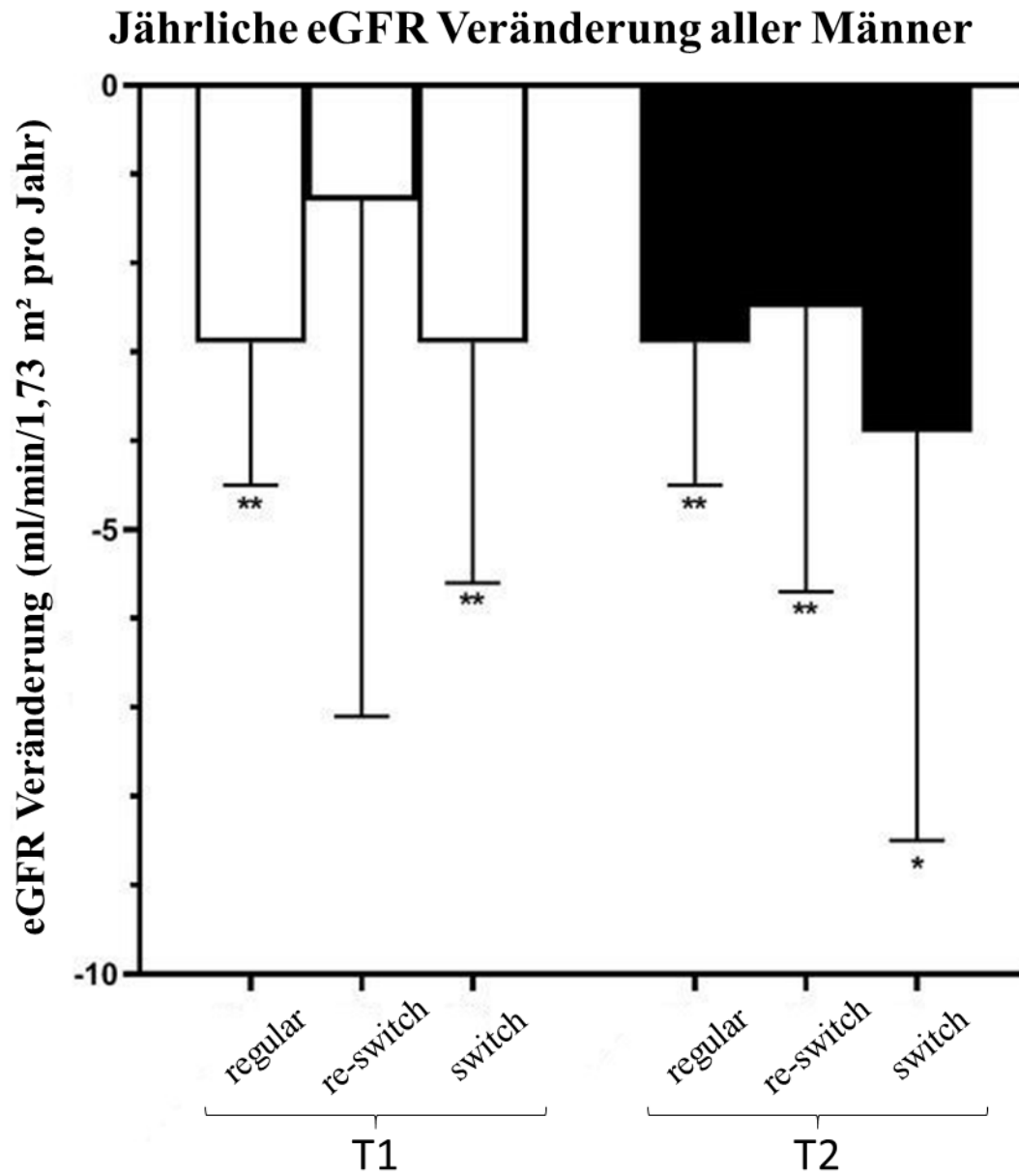


Abbildung 3: Jährliche eGFR Veränderung aller Männer. eGFR Werte sind als $MW \pm SD$ angegeben. Patienten mit Nierentransplantation wurden nicht berücksichtigt. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

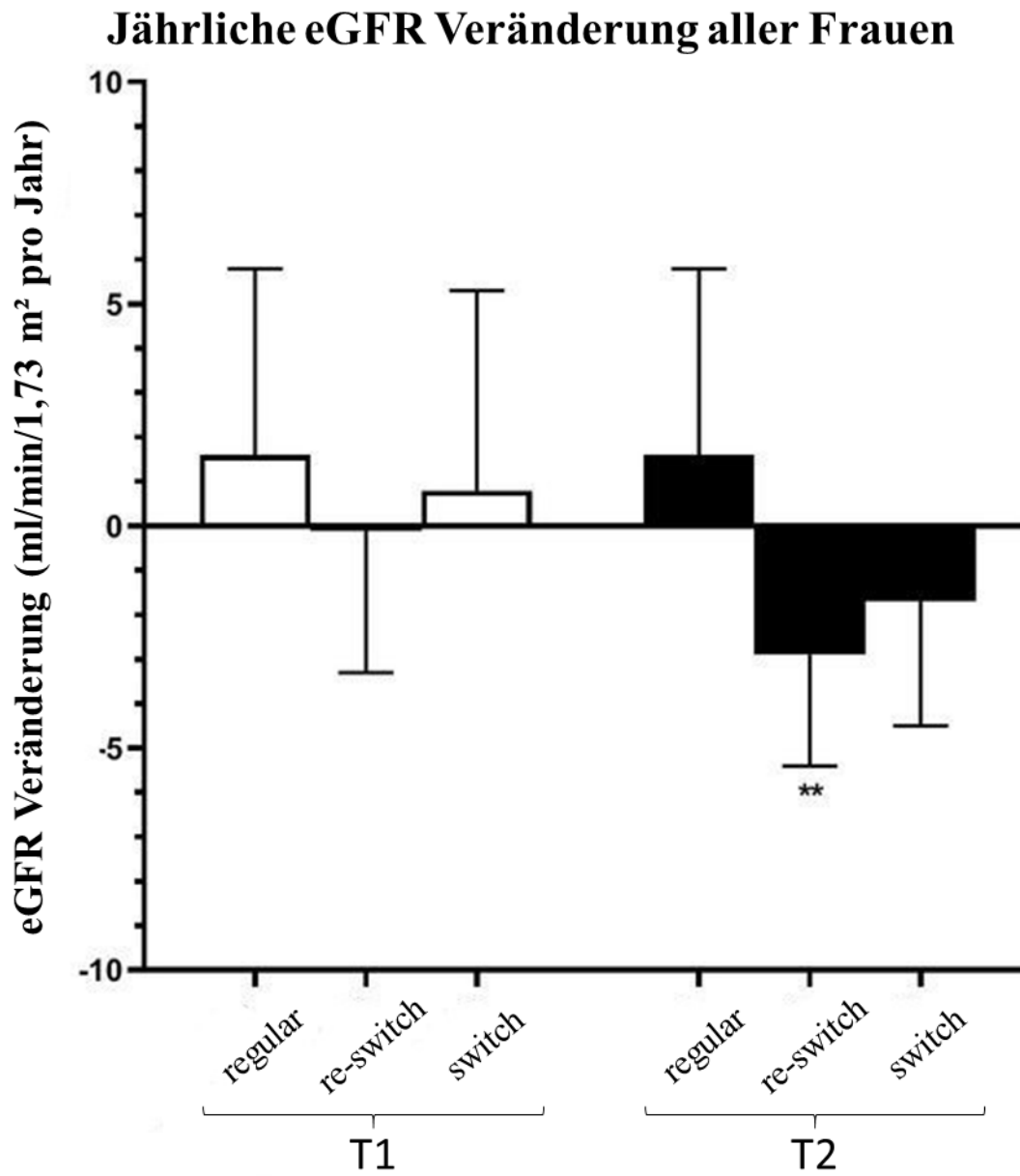


Abbildung 4: Jährliche eGFR Veränderung aller Frauen. eGFR Werte sind als $MW \pm SD$ angegeben. Patienten mit Nierentransplantation wurden nicht berücksichtigt. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Ergebnisse

Obwohl die Männer der „regular Agalsidase beta Gruppe“ unter einem signifikanten [$p = 0,0012$] jährlichen Verlust der eGFR von $-2,9 \pm 1,6$ mL/min/1,73 m² litten (vgl. Abbildung 3, Tabelle 10), blieben die Werte der Frauen stabil und erlebten sogar einen Zuwachs von $1,6 \pm 4,2$ mL/min/1,73 m² [$p = 0,5685$] (vgl. Abbildung 4, Tabelle 10). Insgesamt verhielten sich die eGFR Werte der „regular Agalsidase beta Gruppe“, wie in Abbildung 2 zu erkennen ist, unverändert während des Beobachtungszeitraumes [$p = 0,1052$].

Tabelle 10: eGFR Entwicklung der Regular Agalsidase beta Gruppe

| Regular Agalsidase beta | | | | |
|---|--|---|--|--|
| Geschlecht | Baseline [T0] [mL/min/1,73 m²] | Follow-up [T2] [mL/min/1,73 m²] | Prozentuale Veränderung pro Jahr [%] (zwischen T0 und T2) | Veränderung pro Jahr [mL/min/1,73 m²] (zwischen T0 und T2) |
| Gesamt [n=11] | 103±24 | 87±13 | -1,6±3,8 | -1,7±3,1 |
| Frauen [n=3] | 93±11 | 96±7 | 2,2±5,0 | 1,6±4,2 |
| Männer [n=8] | 107±27 | 83±37 | -3,0±2,2** | -2,9±1,6** |
| Patienten unter Dialyse oder mit einer Nierentransplantation wurden von den Berechnungen ausgeschlossen | | | | |
| * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ | | | | |

Die Patienten der „re-switch Gruppe“ präsentierten sich geschlechtsunabhängig mit stabilen eGFR-Messungen, nachdem von Agalsidase beta auf Agalsidase alfa umgestellt wurde. Für die Frauen wurde hierbei ein p-Wert von $p = 0,8767$ und für die Männer von $p = 0,3948$ errechnet. Nachdem Agalsidase alfa jedoch wieder zu Agalsidase beta zurück gewechselt wurde, hatten die Frauen unter einem jährlichen signifikanten eGFR Verlust von $-2,9 \pm 2,5$ mL/min/1,73 m² [$p = 0,0004$] und die Männer von $-2,5 \pm 3,2$ mL/min/1,73 m² [$p = 0,0066$] zu leiden (vgl. Tabelle 11). Die bildliche

Ergebnisse

Veranschaulichung ist für beide Geschlechter in Abbildung 2 und geschlechtsspezifisch für die Männer in Abbildung 3 und für die Frauen in Abbildung 4 zu finden.

Tabelle 11: eGFR Entwicklung der Re-switch Gruppe

| Re-switch | | | | | | | |
|---|--|---|--------------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|
| Geschlecht | Baseline [T0] [mL/min/ 1,73 m ²] | Follow-up [T1] [mL/min/ 1,73 m ²] | Prozentuale Veränderung pro Jahr [%] | Veränderung pro Jahr [mL/min/ 1,73 m ²] | Follow-up [T2] [mL/min/ 1,73 m ²] | Prozentuale Veränderung pro Jahr [%] | Veränderung pro Jahr [mL/min/ 1,73 m ²] |
| Gesamt [n=31] | 80±29 | 77±30 | -0,7±5,7 | -0,7±4,7 | 66±28 | -3,9±6,5* * | -2,7±2,8* * |
| Frauen [n=15] | 77±26 | 70±27 | -0,1±4,5 | -0,1±3,2 | 58±24 | -5,0±6,6* * | -2,9±2,5* * |
| Männer [n=16] | 87±29 | 85±31 | -1,3±6,7 | -1,3±5,8 | 74±31 | -2,9±6,5 * | -2,5±3,2* * |
| Patienten unter Dialyse oder mit einer Nierentransplantation wurden von den Berechnungen ausgeschlossen | | | | | | | |
| * p<0,05; ** p<0,01 | | | | | | | |

Im Gegensatz zur „re-switch Gruppe“ verschlechterte sich die eGFR der „switch Gruppe“ geringfügig innerhalb von 38±19 Monaten bis zum ersten Follow-up (vgl. Abbildung 2). Der jährliche Verlust von -1,8±3,6 mL/min/1,73 m² (vgl. Tabelle 12) war mit einem p-Wert von p = 0,0529 nicht signifikant. Während die Frauen der „switch Gruppe“ unveränderte Werte von 0,8±4,5 mL/min/1,73 m² pro Jahr [p = 0,7696] aufwiesen (vgl. Abbildung 4, Tabelle 12.), sorgte der signifikante [p = 0,0032] eGFR Verlust der Männer von -2,9±2,7 mL/min/1,73 m² jährlich (vgl. Abbildung 3, Tabelle 12) für die bereits erwähnte insgesamt Abnahme von -1,8±3,6 mL/min/1,73 m² pro Jahr. Ein ähnliches Muster war für den Zeitraum vom ersten bis zum zweiten Follow-up zu beobachten. Für die komplette Gruppe ergab sich, wie in Abbildung 2 und Tabelle 12 erfasst, eine jährliche Abnahme der eGFR von -3,3±4,2 mL/min/1,73 m² [p = 0,0052],

Ergebnisse

welche wieder vor allem auf die eGFR Einbußen der Männer (vgl. Abbildung 3, Tabelle 12) von $-3,9 \pm 4,6$ mL/min/1,73 m² pro Jahr [$p = 0,0131$] zurückzuführen ist. Die Frauen hatten lediglich mit einer Verschlechterung von $-1,7 \pm 2,8$ mL/min/1,73 m² pro Jahr [$p = 0,2360$] zu kämpfen (vgl. Abbildung 4, Tabelle 12).

Tabelle 12: eGFR Entwicklung der Switch Gruppe

| Switch | | | | | | | |
|---|--|---|--------------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|
| Geschlecht | Baseline [T0] [mL/min/ 1,73 m ²] | Follow-up [T1] [mL/min/ 1,73 m ²] | Prozentuale Veränderung pro Jahr [%] | Veränderung pro Jahr [mL/min/1,73 m ²] | Follow-up [T2] [mL/min/1,73 m ²] | Prozentuale Veränderung pro Jahr [%] | Veränderung pro Jahr [mL/min/1,73 m ²] |
| Gesamt [n=17] | 102±30 | 95±31 | -1,7±4,0 | -1,8±3,6 | 83±34 | -4,4±5,7** | -3,3±4,2** |
| Frauen [n=5] | 78±31 | 76±31 | 1,0±5,3 | 0,8±4,5 | 69±40 | -4,9±8,5 | -1,7±2,8 |
| Männer [n=12] | 112±24 | 102±28 | -2,9±2,8** | -2,9±2,7** | 89±31 | -4,2±4,5** | -3,9±4,6* |
| Patienten unter Dialyse oder mit einer Nierentransplantation wurden von den Berechnungen ausgeschlossen | | | | | | | |
| *p<0,05; ** p<0,01 | | | | | | | |

Zusammenfassend präsentierten sich die Männer aller drei Gruppen mit jeweils signifikant jährlichen eGFR Einbußen. Beim Vergleich der eGFR Veränderungen der drei verschiedenen Studiengruppen, ergaben sich bei einem p-Wert von $p = 0,5689$ jedoch keine signifikanten Unterschiede. Bei den Frauen schien es [$p = 0,0514$], als hätten die drei Teilnehmerinnen der „regular Agalsidase beta Gruppe“ eine bessere Nierenfunktion als die Patientinnen der beiden anderen Gruppen. Ein signifikanter eGFR Rückgang der Frauen von $-2,9 \pm 2,5$ mL/min/1,73 m² pro Jahr fand lediglich in der „re-switch Gruppe“ statt [$p < 0,01$]. Insgesamt waren die eGFR Werte der „re-switch Gruppe“ im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen sowohl zur Baseline, als auch zum zweiten Follow-up am niedrigsten.

3.5 Veränderung Fabry bezogener klinischer Symptome und Ereignisse

Tabelle 13: Veränderungen der Regular Agalsidase beta Gruppe

| Veränderungen | n | Baseline [T0] | n | Follow-up [T2] + 88 Monate | RR [95% KI] |
|--------------------------------|----|---------------|----|-------------------------------|---------------------------|
| GI Symptome, n [%] | 17 | 9 [47.4] | 17 | 9 [47.4] | 1.00 [0.51 - 1.96] |
| Fabry bezogener Schmerz, n [%] | 17 | 13 [76.5] | 17 | 13 [76.5] | 1.00 [0.45 - 2.21] |
| Albuminurie, n [%] | 12 | 7 [58.3] | 13 | 7 [53.8] | 0.99 [0.40 - 2.09] |
| Dialyse, n [%] | 16 | 3 [18.8] | 17 | 1 [5.3] | 0.60 [0.30 - 1.20] |
| Nierentransplantation, n [%] | 16 | 0 [0.0] | 17 | 3 [17.6] | Kein Wert [p = 0.2273] |
| LVH, n [%] | 13 | 7 [53.8] | 13 | 8 [61.5] | 1.17 [0.54 - 2.51] |
| EKG Anomalien, n [%] | 16 | 4 [25.0] | 16 | 5 [31.3] | 1.17 [0.51 - 2.69] |
| Schrittmacher/ICD, n [%] | 17 | 0 [0.0] | 17 | 4 [21.1] | Kein Wert [p = 0.1026] |
| Schlaganfall/TIA, n [%] | 17 | 2 [11.8] | 17 | 2 [10.6] | 1.00 [0.35 - 2.84] |
| Analgetika, n [%] | 15 | 6 [40.0] | 15 | 7 [46.7] | 1.15 [0.55 - 2.40] |
| RAAS Blocker, n [%] | 15 | 11 [73.3] | 15 | 13 [86.7] | 1.46 [0.71 - 2.97] |
| Diuretika, n [%] | 15 | 2 [13.3] | 15 | 6 [40.0] | 2.44 [0.68 - 8.25] |

Tabelle 13 ermöglicht einen Überblick klinischer Symptomatik und Ereignisse der Patienten der „regular Agalsidase beta Gruppe“. Es konnten keine Veränderungen aller untersuchten Parameter während des kompletten Studienzeitraumes entdeckt werden. Eine signifikante Zunahme klinisch bedeutender Ereignisse, wie zum Beispiel Nierentransplantationen und Schrittmacherimplantationen, wurde nicht beobachtet. Von den drei Patienten, welche zu Beginn unter Dialyse standen, erhielten zwei in der Zwischenzeit eine Nierentransplantation. Insgesamt konnten sich drei Personen der Gruppe über eine Spenderniere freuen.

Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 14 ist der klinische Verlauf der „re-switch Gruppe“ dargestellt.

Tabelle 14: Veränderungen der Re-switch Gruppe

| Veränderungen | n | Baseline [T0] | n | Follow-up [T1] + 40 Monate | RR [95% KI] | n | Follow-up [T2] + 53 Monate | RR [95% KI] |
|--------------------------------|----|---------------|----|----------------------------|-------------------------|----|----------------------------|------------------|
| GI Symptome, n [%] | 39 | 13 [33,3] | 39 | 21 [53,8] | 1,55 [0,94-2,53] | 34 | 18 [52,9] | 0,98 [0,64-1,51] |
| Fabry bezogener Schmerz, n [%] | 39 | 31 [79,5] | 39 | 37 [94,9] | 1,76 [1,17-2,63] | 39 | 32 [82,1] | 0,41 [0,12-1,44] |
| Albuminurie, n [%] | 27 | 18 [66,7] | 28 | 22 [78,6] | 1,33 [0,77-2,28] | 33 | 25 [75,8] | 0,92 [0,47-1,8] |
| Dialyse, n [%] | 39 | 2 [5,1] | 39 | 2 [5,1] | 1,00 [0,37-2,74] | 39 | 1 [2,6] | 0,74 [0,32-1,7] |
| Nierentransplantation, n [%] | 39 | 4 [10,2] | 39 | 5 [12,8] | 1,14 [0,53-2,46] | 39 | 5 [12,8] | 1,00 [0,51-1,94] |
| LVH, n [%] | 32 | 24 [75,0] | 32 | 20 [62,5] | 0,73 [0,40-1,34] | 34 | 27 [79,4] | 1,48 [0,92-2,39] |
| EKG Anomalien, n [%] | 36 | 9 [25,0] | 38 | 13 [34,2] | 1,27 [0,72-2,24] | 39 | 17 [43,6] | 1,01 [0,61-1,68] |
| Schrittmacher/ICD, n [%] | 39 | 2 [5,1] | 39 | 7 [17,9] | 2,41 [0,70-8,36] | 39 | 10 [25,6] | 1,27 [0,69-2,36] |
| Schlaganfall/TIA, n [%] | 39 | 2 [5,1] | 39 | 5 [12,8] | 1,82 [0,55-6,01] | 39 | 5 [12,8] | 1,00 [0,51-1,94] |
| Analgetika, n [%] | 36 | 15 [41,6] | 38 | 16 [42,1] | 1,01 [0,63-1,62] | 39 | 19 [48,7] | 1,15 [0,72-1,82] |
| RAAS Blocker, n [%] | 39 | 24 [61,5] | 39 | 27 [69,2] | 1,18 [0,76-1,84] | 39 | 28 [71,8] | 1,06 [0,66-1,71] |
| Diuretika, n [%] | 37 | 12 [32,4] | 37 | 13 [35,1] | 1,06 [0,65-1,74] | 39 | 17 [43,6] | 1,20 [0,73-1,97] |

Während zur Baseline-Untersuchung 13 [33,3 %] Personen an gastrointestinalen Symptomen litten, nahm diese Zahl zum ersten Follow up auf 21 [53,8 %] Personen zu. Zum Schluss gaben noch 18 [52,9 %] Leute diese Symptomatik an. Nachdem die Umstellung zu Agalsidase alfa erfolgte, zeigten die Patienten eine signifikante

Ergebnisse

[RR: 1,76 [95 % KI: 1,17 – 2,63]] Zunahme Morbus Fabry bezogener Schmerzen. Eine Stabilisierung dieser Symptomatik gelang nach der Umstellung zurück zu Agalsidase beta. Bei einem der zwei Dialyse-Patienten wurde in der Zwischenzeit eine Nierentransplantation durchgeführt. EKG Auffälligkeiten hatten sich von 9 [25,0 %] zur Baseline auf 17 [43,6 %] zum Ende fast verdoppelt. Im Verlauf wurden zehn Schrittmacher bzw. Defibrillatoren bis zum zweiten Follow-up implantiert. Zu den zwei Schlaganfall bzw. TIA Vorkommnissen kamen drei weitere hinzu, sodass zum zweiten Follow-up fünf [12,8 %] Personen davon betroffen waren.

Ergebnisse

Tabelle 15: Veränderungen der Switch Gruppe

| Veränderungen | n | Baseline [T0] | n | Follow-up [T1] + 38 Monate | RR [95% KI] | n | Follow-up [T2] + 44 Monate | RR [95% KI] |
|--------------------------------|----|---------------|----|----------------------------|------------------|----|----------------------------|------------------|
| GI Symptome, n [%] | 21 | 4 [19,0] | 21 | 10 [47,6] | 2,12 [0,88-5,13] | 18 | 8 [44,4] | 0,94 [0,53-1,69] |
| Fabry bezogener Schmerz, n [%] | 21 | 17 [81,0] | 22 | 19 [86,4] | 1,21 [0,58-2,51] | 18 | 12 [66,6] | 0,54 [0,27-1,43] |
| Albuminurie, n [%] | 11 | 6 [54,5] | 17 | 15 [88,2] | 2,50 [1,10-5,69] | 17 | 11 [64,7] | 0,43 [0,12-1,51] |
| Dialyse, n [%] | 20 | 0 [0,0] | 22 | 0 [0,0] | n. a. | 22 | 0 [0,0] | n. a. |
| Nierentransplantation, n [%] | 20 | 2 [10,0] | 22 | 3 [13,6] | 1,22 [0,40-3,74] | 22 | 3 [13,6] | 1,00 [0,42-2,37] |
| LVH, n [%] | 13 | 7 [53,8] | 20 | 11 [55,0] | 1,03 [0,44-2,4] | 16 | 11 [68,8] | 1,29 [0,73-2,28] |
| EKG Anomalien, n [%] | 19 | 7 [36,8] | 19 | 7 [36,8] | 1,00 [0,52-1,93] | 19 | 10 [52,6] | 1,39 [0,70-2,74] |
| Schrittmacher/ICD, n [%] | 21 | 2 [9,5] | 21 | 3 [14,3] | 1,28 [0,42-3,93] | 19 | 5 [26,3] | 1,50 [0,58-3,86] |
| Schlaganfall/TIA, n [%] | 22 | 2 [9,1] | 22 | 0 [0,0] | n. a. | 22 | 0 [0,0] | n. a. |
| Analgetika, n [%] | 19 | 7 [36,8] | 19 | 8 [42,1] | 1,12 [0,57-2,18] | 20 | 8 [40,0] | 0,96 [0,50-1,83] |
| RAAS Blocker, n [%] | 22 | 13 [59,1] | 22 | 14 [63,6] | 1,10 [0,61-1,99] | 21 | 16 [76,2] | 1,32 [0,74-2,35] |
| Diuretika, n [%] | 22 | 6 [27,3] | 22 | 7 [31,8] | 1,12 [0,57-2,21] | 21 | 7 [33,3] | 1,03 [0,55-1,94] |

Wie in Tabelle 15 dargestellt, wurde in der „switch Gruppe“ im Vergleich zur „re-switch Gruppe“ keine signifikante Zunahme Morbus Fabry bezogener Schmerzen beobachtet. Nachdem vier [19,0 %] Patienten zur Baseline gastrointestinale Beschwerden angaben, nahm diese Zahl auf 8 [44,4 %] zum zweiten Follow-up zu. Obwohl ein Patient in der Zeit der Beobachtung eine Nierentransplantation erhielt, war niemand in der „switch Gruppe“ dialysepflichtig. Selbst der Transplantierte wurde im Vorfeld nicht dialysiert. 26,3 % waren zum Studienende mit einem Schrittmacher oder Defibrillator

Ergebnisse

ausgestattet. In der „switch Gruppe“ kam es zu keinem Schlaganfall oder TIA Ereignis im Beobachtungszeitraum.

Zusammenfassend zeigten sich die Patienten der „re-switch“ und „switch“ Gruppen mit einem vergleichbaren Fortschreiten der Erkrankung ohne signifikante Veränderungen der klinischen Symptome und Ereignisse. Unabhängig vom Behandlungsregime war die Albuminurie und die Dicke des linken Ventrikelseptums in der Diastole (IVSd) (vgl. Tabelle 6) stabil für alle drei Gruppen. Die p-Werte lagen dabei jeweils über der Fünf-Prozent Grenze. Insgesamt stieg die durch den MSSI Score ermittelte Krankheitslast in allen drei Gruppen in der Studienzeit signifikant an.

Tabelle 16: Jährliche Veränderung des MSSI Scores zur Ermittlung der Krankheitslast

| Gruppe | MSSI Zunahme [MW pro Jahr mit 95% KI] | p-Wert | Signifikanz |
|----------------------------|--|--------|-------------|
| Regular Agalsidase beta | 1,1 [95% KI 0,7 - 1,4] | <0,001 | ja |
| Re-switch | 1,0 [95% KI 0,7 - 1,4] | <0,001 | ja |
| Switch | 0,8 [95% KI 0,2 - 1,5] | 0,0189 | ja |

Für die „regular Agalsidase beta Gruppe“ lag die Erhöhung bei 1,1 [95% KI 0,7 – 1,4] pro Jahr und der p-Wert war $p < 0,001$. Die Zunahme des MSSI Scores der „re-switch Gruppe“ betrug pro Jahr 1,0 [95% KI: 0,7 – 1,4] mit einem $p < 0,001$ und die der „switch Gruppe“ 0,8 [95% KI: 0,2 - 1,5] jährlich mit einem $p = 0,0189$. Die jährliche Steigerung des MSSI Scores jedoch ergab keinen signifikanten Unterschied im Gruppenvergleich [$p = 0,7483$].

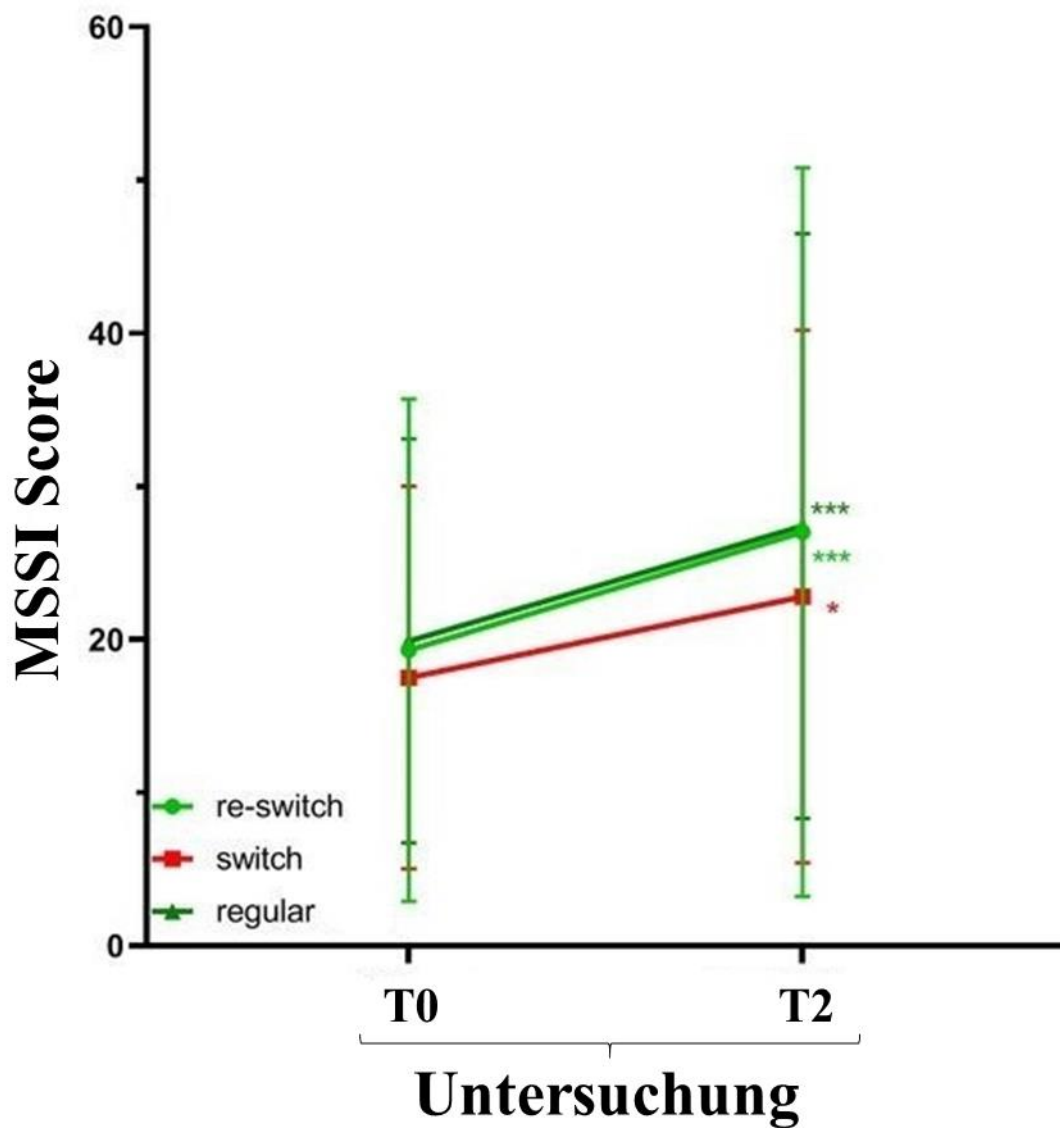


Abbildung 5: MSSI von der Baseline bis zum zweiten Follow up. Die Werte sind als MW mit 95% KI angegeben. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Summa summarum wurden keine Unterschiede der drei Gruppen für Morbus Fabry bezogene klinische Symptome und Ereignisse im angegebenen Untersuchungszeitraum beobachtet.

3.6 Veränderungen der Lyso-Gb-3 Werte

Um potenzielle Effekte der Behandlung auf den Biomarker Lyso-Gb-3 erheben zu können, erfolgte die Messung der Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel zum ersten und zweiten Follow-up. Tabelle 17 liefert einen Überblick der Messwerte.

Tabelle 17: Gemessene Plasma Lyso-Gb-3 Werte

| Gruppe | Follow-up [T1] als MW \pm 95% KI [ng/mL] | Follow-up [T2] als MW \pm 95% KI [ng/mL] | p-Wert | Signifikanz |
|------------------------------------|---|---|--------|-------------|
| Regular Agalsidase beta | 21,5 \pm 13,3 | 18,9 \pm 11,8 | 0,1040 | nein |
| Re-switch | 25,9 \pm 20,3 | 16,3 \pm 12,1 | 0,0024 | ja |
| Switch | 45,6 \pm 29,4 | 48,4 \pm 28,2 | 0,2990 | nein |

Die Patienten mit der regulären Dosis Agalsidase beta wiesen stabile Messungen auf. Als vergleichbarer Beobachtungszeitraum wurde die Zeitspanne von 44 ± 12 Monaten festgesetzt. Die „switch Gruppe“ neigte zum Zeitpunkt T1 zu höheren Werten [$45 \pm 29,4$ ng/mL] als die „re-switch Gruppe“ [$25,9 \pm 20,3$ ng/mL]. Der p-Wert für diesen nicht signifikanten Zusammenhang betrug $p = 0,0765$. Insgesamt waren die Lyso-Gb-3 Spiegel zur ersten Messung in der „switch Gruppe“ am größten. Nachdem die Patienten der „re-switch Gruppe“ wieder Agalsidase beta erhielten, konnte ein deutlich signifikanter Abfall der Lyso-Gb-3 Spiegel auf $16,3 \pm 12,1$ ng/mL beobachtet werden [$p = 0,0024$]. Patienten der „switch Gruppe“ jedoch wiesen auch zum zweiten Follow-up stabil hohe Werte auf. Abbildung 6 liefert eine bildliche Veranschaulichung der Lyso-Gb-3 Entwicklung.

Ergebnisse

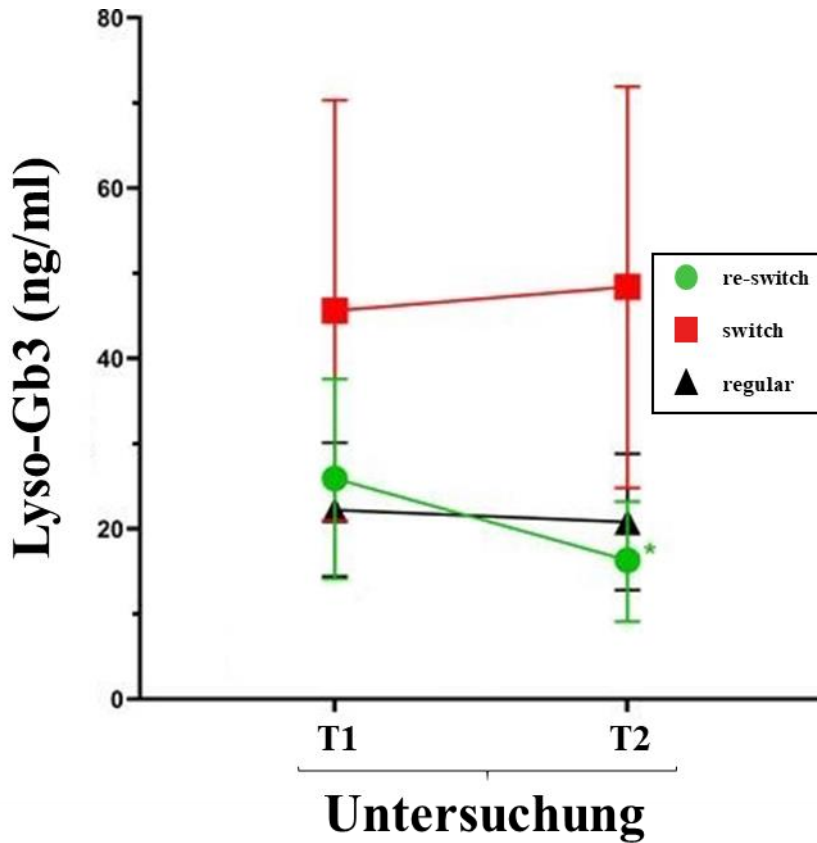


Abbildung 6: Behandlungseffekte auf den Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel sowohl bei Männern, als auch bei Frauen. Die Werte sind als MW mit einem 95% KI angegeben; * $p < 0,001$

Allumfassend waren die gemessenen Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel mit $p = 0,0047$ (vgl. Tabelle 6) in der „switch Gruppe“ zum Follow-up T2 signifikant am höchsten.

Wie sowohl in Tabelle 6, als auch in Tabelle 17 zu erkennen, zeigten „Regular Agalsidase beta Gruppe“ und „re-switch Gruppe“ vergleichbar ähnliche Werte, wobei die „re-switch“-Patienten die niedrigsten Spiegel in sich trugen.

3.6.1 Lyso-Gb-3 und Neutralisierende Antikörper

Nachdem verschiedene Studien bisher über Enzymersatztherapie abhängige Dosiseffekte auf die Plasma Lyso-Gb-3 Level bei Patienten mit neutralisierenden Antikörpern berichteten [75, 131, 132], wurde eine Teilmenge von Männern mit erhobenem Antikörperstatus und verfügbaren Lyso-Gb-3 Daten weiter analysiert, um einen einzig auf die Antikörper zurückzuführenden Effekt nach einem Zurückwechseln von Agalsidase alfa zu Agalsidase beta auszuschließen.

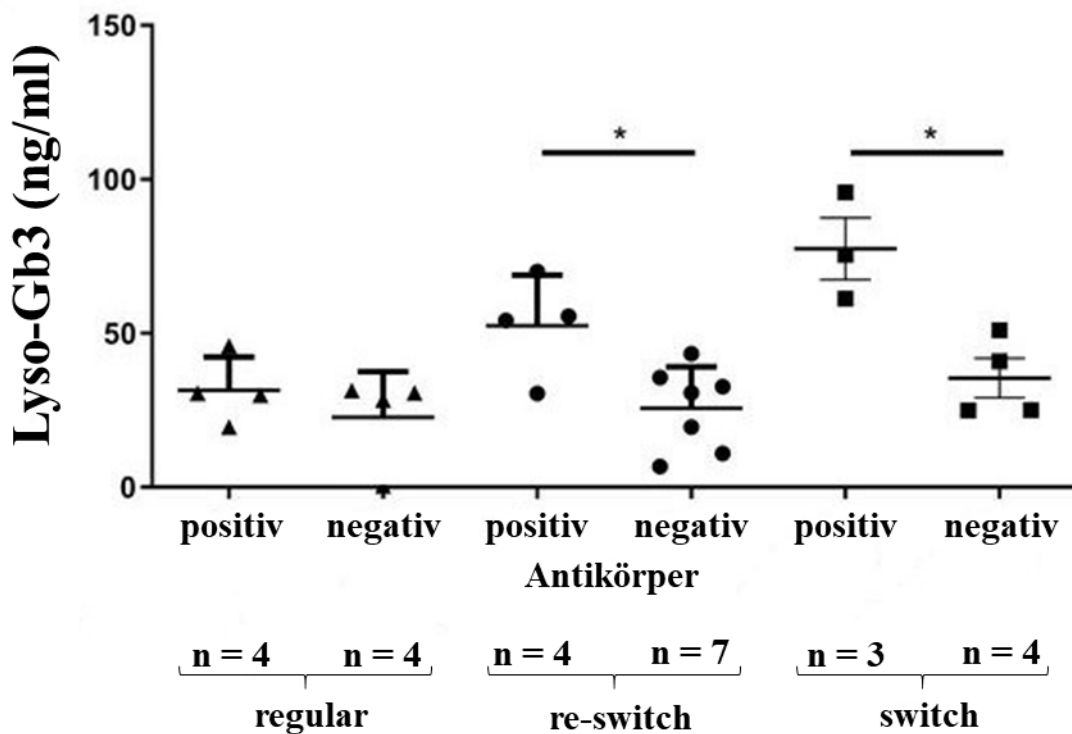


Abbildung 7: Veränderung der Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel zum Zeitpunkt T1 von den Männern mit positivem Antikörper Status. Die Werte sind als $MW \pm SD$ angegeben. * $p < 0,001$

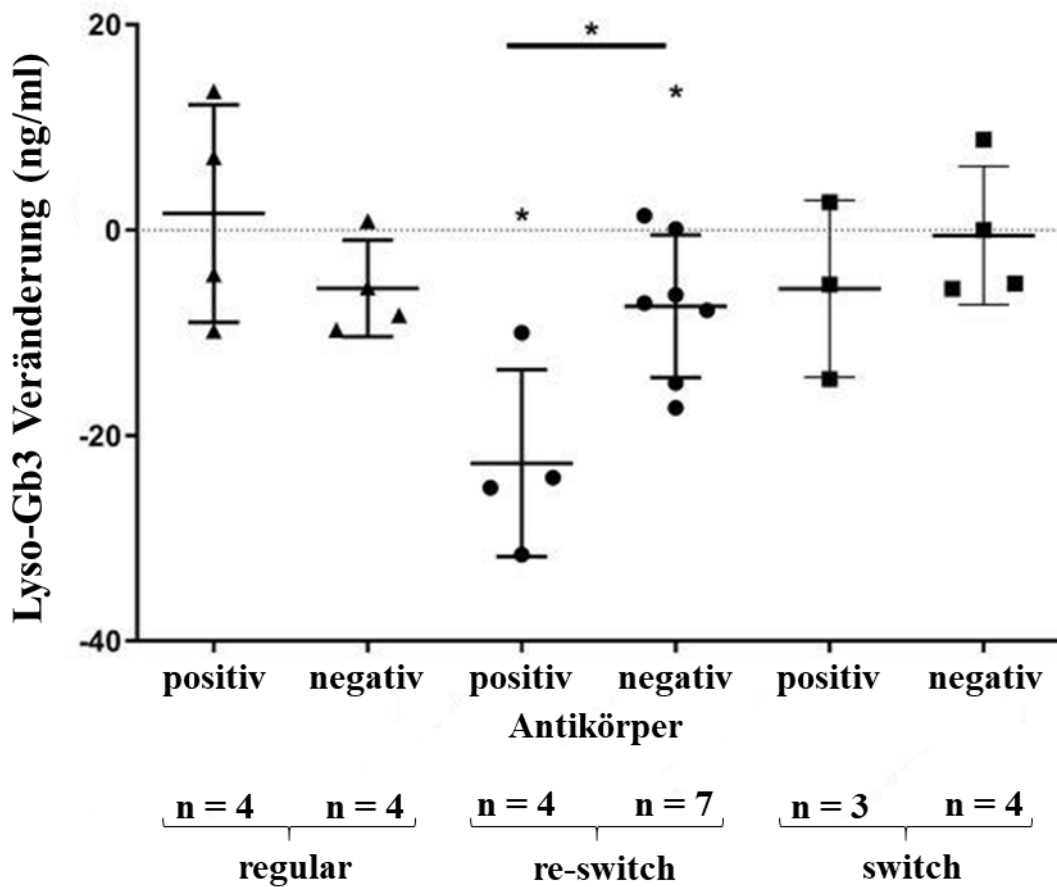


Abbildung 8: Jährliche Plasma Lyso-Gb-3 Veränderung von T1 bis T2 in männlichen Patienten mit positiven und negativen Antikörperstatus. Die Werte sind als $MW \pm SD$ angegeben. * $p < 0,001$

In der „regular Agalsidase beta Gruppe“ waren die Lyso-Gb-3 Spiegel zum T1 Follow-up bei Patienten mit und ohne neutralisierende Antikörper vergleichbar [$p = 0,3786$]. Diese Werte blieben auch im weiteren Verlauf stabil [$p > 0,05$]. Im Allgemeinen präsentierten sich alle Patienten mit neutralisierenden Antikörpern, welche einen Wechsel von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa erfuhren (switch und re-switch) zum Zeitpunkt T1 mit höheren Plasma Lyso-Gb-3 Spiegeln, als solche ohne neutralisierende Antikörper. Für beide Gruppen ergaben sich mit $p = 0,0163$ (re-switch) und $p = 0,0138$ (switch) signifikante Ergebnisse. Der anschließende Wechsel zurück zu Agalsidase beta (re-switch) zeigte sich bei Patienten ohne nachgewiesene Antikörper in einer signifikanten Lyso-Gb-3 Abnahme von $-7,4$ [95% KI: $-13,8 - -1,0$] ng/mL [$p = 0,0302$].

Ergebnisse

Bei Patienten mit Antikörpern fiel der Lyso-Gb-3 Rückgang ebenfalls signifikant [$p = 0,0155$] und mit $-22,7$ [95% KI: $-37,2 - -8,2$] ng/mL sogar noch stärker aus. Hierbei ist von Interesse, dass die Lyso-Gb-3 Abnahme bei den Patienten der „re-switch Gruppe“ mit Antikörpern signifikant umfangreicher war [$-15,3$ [95% KI: $-26,2 - -4,3$], $p = 0,0116$], als bei solchen ohne Antikörper. In der „switch Gruppe“ präsentierten sich die Lyso-Gb-3 Level der Studienteilnehmer mit und ohne Antikörper im restlichen Beobachtungszeitraum stabil [$p > 0,05$].

4 Diskussion

Im Laufe der Zeit zeigten randomisierte kontrollierte Studien und klinische Beobachtungen, dass die Enzymersatztherapie der Multisystemerkrankung Morbus Fabry für beide verfügbaren Präparate Agalsidase alfa und beta sicher und effizient wirkt [75, 97, 98, 115-117]. Nachdem beide Therapeutika mit unterschiedlichen Enzymdosen zugelassen sind, war eine Diskussion über die effektivste Enzymmenge auf Dauer unvermeidbar. Aufgrund des Agalsidase beta Lieferengpasses von 2009 bis 2012, konnten Patienten unter Agalsidase beta Therapie entweder mit reduzierter Dosis, oder durch einen Präparatewechsel zu Agalsidase alfa weiter behandelt werden. Da zu jenem Zeitpunkt keine Daten zu den Auswirkungen einer Therapieumstellung in diesem Ausmaß vorlagen, waren sowohl auf der ärztlichen, als auch auf der Patientenseite Unsicherheit und Zweifel die Folgen. Dennoch wurde dadurch eine noch nicht da gewesene Möglichkeit geschaffen, größer angelegte Beobachtungsstudien bei den betroffenen Patienten durchzuführen, weil eine einmal initiierte ERT in Bezug auf Enzympräparat und Dosis normalerweise über die Zeit hin unverändert blieb. Die Sicherheit eines Therapiewechsels für den Einzelnen und die Langzeitkrankheitsprogression unter einem Therapiewechsel sollten mithilfe dieser Beobachtungen eruiert werden. Diese Arbeit baut auf bereits stattgefundenen Studien auf [115, 116, 123].

In einer einjährigen Beobachtung konnte bei Patienten mit empfohlener Dosis Agalsidase beta ein stabiler Krankheitsverlauf festgestellt werden. Patienten unter Dosisreduktion oder Wechsel zu Agalsidase alfa erlebten eine Zunahme von Schmerzen, vermehrt gastrointestinale Beschwerden und einen Anstieg des MSSI. Die Dosisreduktion führte zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und ein Wechsel zu Agalsidase alfa hatte eine Mikroalbuminurie zur Folge. Trotz eventuellem Fortschreiten der Mikroalbuminurie und Zunahme von Fabry Symptomen, schien ein Wechsel zu Replagal zu diesem Zeitpunkt sicher für den Patienten zu sein [115].

Diskussion

Weil ein einjähriger Beobachtungszeitraum sehr kurz ist, wurde eine weitere Nachbeobachtung mit einem Zweijahres-Follow-up initiiert. In dieser berichteten Lenders et al. (2016) ^[116] ebenfalls über eine Vermehrung gastrointestinaler Beschwerden und einer Zunahme des MSSI bei denjenigen Patienten unter Dosisreduktion mit nachfolgendem Wechsel zu Agalsidase alfa und bei Patienten mit direktem Wechsel zu Agalsidase alfa. Auch hier verschlechterte sich für beide Gruppen die Nierenfunktion. Die allgemeine Krankheitsentwicklung war in Bezug auf ernsthafte klinische Ereignisse stabil zwischen allen Gruppen der Studie ^[116].

Nachdem seit 2013 ein Zurückwechseln zur empfohlenen Dosis Agalsidase beta möglich war, beobachtete man die klinische Stabilität, Sicherheit und das Therapieergebnis nach einem „Re-switch“. Während sich nach 58 Monaten die eGFR in der Gruppe mit regulärer Dosis stabil zeigte, erfuhren „switch“ und „re-switch“ Gruppe eine jährliche Abnahme. Der eGFR Verlust in der „re-switch“ Gruppe war signifikant abgeschwächt, als in der „switch“ Gruppe. Dennoch gelang es nicht den Verlust der Nierenfunktion rückgängig zu machen. Hinzu kam, dass die Lyso-Gb-3 Spiegel im Vergleich zu den anderen Gruppen nach einem Zurückwechseln auf Agalsidase beta signifikant abnahmen. Dies könnte auf eine bessere Behandlungsreaktion hinweisen ^[123].

Zusammenfassend wurde bei Einnahme der empfohlenen Dosis von 1,0 mg/kg/KG Agalsidase beta ein stabiler Krankheitsverlauf erfasst und eine Therapieumstellung resultierte in einer schlechteren Nierenfunktion und einer Zunahme Fabry bezogener Symptome ^[115, 116, 123]. Folglich lag der Fokus der aktuellen Beobachtung auf den Langzeiteffekten der Nierenfunktion, von klinischen Symptomen und Ereignissen und der Plasma Lyso-Gb-3 Entwicklung bei Patienten mit einem „switch“ zu Agalsidase alfa und einem „re-switch“ zu Agalsidase beta.

Die Hauptkenntnisse dieser erneuten Nachbeobachtung sind:

- I. Die Nierenfunktion ist in allen drei Gruppen gesunken. In den Gruppen „switch“ und „re-switch“ ergab sich sogar ein signifikanter Abfall. Die „regular Agalsidase beta“ Gruppe schien stabil und die „switch“ Patienten verzeichneten den stärksten eGFR Niedergang. Die „re-switch“ Patienten erfuhren vor allem nach dem Zurückwechseln zu Agalsidase beta eine Abnahme der eGFR. Insgesamt konnten bei der „re-switch“ Gruppe sowohl zum Beginn, als auch zum Ende die niedrigsten eGFR Werte gemessen werden. Im Geschlechtervergleich, waren die eGFR Abnahmen der einzelnen Gruppen vor allem auf die Männer zurückzuführen. Frauen erlebten lediglich in der „re-switch“ Gruppe ein signifikantes eGFR Defizit.
- II. Unabhängig von der ERT-Therapie zeigten die Studienteilnehmer eine stabile Langzeitkrankheitsprogression. Besonders das Vorkommen ernsthafter klinischer Ereignisse war zwischen den Gruppen vergleichbar. Gastrointestinale Beschwerden nahmen nach einem Wechsel zu Agalsidase alfa zu und konnten in der „re-switch“ Gruppe nach Zurückwechseln wieder gebessert werden. Die Patienten der „re-switch“ Gruppe gaben eine Zunahme Fabry bezogener Schmerzen nach dem „switch“ zu Agalsidase alfa an, welche sich nach einem Zurückwechseln zu Agalsidase beta wieder besserten. Der MSSI ergab keinen Unterschied im Vergleich, steigerte sich jedoch für alle drei signifikant.
- III. Die Lyso-Gb-3 Spiegel waren stabil in der „regular Agalsidase beta“ Gruppe, am größten und im Verlauf zunehmend in der „switch“ Gruppe und signifikant rückläufig in der „re-switch“ Gruppe, nachdem wieder Agalsidase beta verabreicht wurde.

Diskussion

In dieser Studie dienten die Patienten jeweils als ihre eigenen Kontrollen. Weil alle die Therapie mit Agalsidase beta starteten, war eine Analyse der individuellen Auswirkungen auf den Behandlungswechsel möglich. Nachdem lediglich drei Patienten des Kollektivs einen genetisch gemessenen milden oder late onset Phänotyp trugen, war ein Einfluss der Mutationsverteilung auf die Ergebnisse eher unwahrscheinlich.

Die Fabry Nephropathie ist eine klinisch sehr relevante Organmanifestation beim Morbus Anderson Fabry, sodass ein fortschreitender eGFR Verlust zur Niereninsuffizienz im Endstadium im dritten bis fünften Lebensjahrzehnt führt ^[133, 134]. Außerdem ist das kardiovaskuläre Krankheitsfortschreiten stark mit dem Schweregrad der Nierenschädigung assoziiert ^[110, 135]. Aufgrund dieser Erkenntnisse kann geschlussfolgert werden, dass die eGFR ein wertvoller Biomarker zur Abschätzung der Krankheitsprogression ist und daher in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden sollte. Besonders die männlichen Patienten der aktuellen Studie hatten, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit, einen signifikanten Verlust der eGFR hinzunehmen. Diese Erkenntnis steht im Einklang mit den Beobachtungen einer retrospektiven Analyse von Schiffmann et al. (2009) ^[136]. Das Team beschrieb bereits 2009 eine höhere Prävalenz und einen früheren Beginn der fortgeschrittenen Nierenschädigung bei Männern im Vergleich zu Frauen. Das männliche Geschlecht wurde außerdem mit einer schnelleren Progression der Fabry-Nephropathie assoziiert ^[136]. Die festgestellte eGFR Abnahme aller drei Gruppen verhielt sich entsprechend bereits publizierter Daten ^[94, 100]. Die eGFR der „regular Agalsidase beta“ Gruppe erfuhr eine leichte Abnahme, aber schien im Verlauf vergleichbar zuvor ähnlich behandelter Patienten stabil zu sein ^[94]. Die eGFR-Abnahme der „regular Agalsidase beta“ Gruppe wird anhand der Daten am ehesten auf die Männer zurückgeführt. Auch die in der „switch“ Gruppe stärkere Abnahme der Nierenfunktion wurde bereits in vorherigen Studien bei Patienten mit ausschließlicher Agalsidase alfa Zufuhr und ähnlicher renaler Vorschädigung ermittelt ^[100]. In den drei vorangegangenen Untersuchungen war der Trend der Nierenschädigung ebenfalls analog für Patienten mit einer Behandlung, wie in der „regular Agalsidase beta“ und „switch“ Gruppe ^[115, 116, 123]. Nachdem verschiedene Publikationen einen Alterseinfluss auf die eGFR Entwicklung diskutieren ^[137-140], jedoch

kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Gruppen bestand, lag die Vermutung einer stärkeren Vorbelastung der Nierenfunktion der „re-switch“ Patienten im Verhältnis zur „switch“ Gruppe nahe. Die im Gruppenvergleich gemessenen eGFR Werte zur Baseline und zum T2 Follow-up belegen dies. Da eine niedrigere eGFR mit einem höheren Risiko für klinische Ereignisse und einer beschleunigten Abnahme der Nierenfunktion assoziiert ist ^[110, 140], war ein vergleichbarer renaler Verlust der „switch“ und „re-switch“ Gruppe, trotz signifikant niedrigerer eGFR Werte der „re-switch“ Gruppe zur Baseline, umso bemerkenswerter. Bei den „switch“ Patienten wurden mit $-3,3 \pm 4,2$ mL/min/1,73 m² sogar die stärkeren jährlichen eGFR Einbußen zwischen T1 und T2 gemessen, obwohl deren Nierenfunktion besser war. Der innerhalb der „re-switch“ Gruppe nach dem Zurückwechseln zu Agalsidase beta beobachtete stärkere eGFR Rückgang könnte ebenfalls durch die zu diesem Zeitpunkt bereits schlechtere eGFR erklärt werden ^[110, 140] und die schlechteste Nierenfunktion zum zweiten Follow-up ist am ehesten auf die bereits zum Baseline niedrigsten Werte zurückzuführen. Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich die Annahme, dass die Nierentätigkeit betroffener Patienten von einem Zurückwechseln zu Agalsidase beta profitieren könnte. Auch Kramer et al. (2018) ^[123] publizierten 2018 eine Abschwächung der eGFR Abnahme, nachdem der Wechsel zurück zu Agalsidase beta erfolgte ^[123]. Die dosisabhängige Gb-3-Beseitigung in Podozyten, welche bei verlorener Fähigkeit zur Mitose eine wichtige Rolle in der Entwicklung und dem Fortschreiten einer Nephropathie spielt, könnte die Ursache dieser klinischen Konsequenz sein ^[141]. Da eine ordentliche Säuberung von Gb-3 Einschlüssen die Podozytenauslöschung verringert, wird eine Beziehung zwischen Gb-3 Einschlüssen und zellulärer Dysfunktion vermutet ^[81, 124]. Außerdem wurde anhand von Nierenbiopsien in verschiedenen Studien ein dosisabhängiger Enzymeffekt auf die Reduzierung von Gb-3 analysiert. Die reguläre Dosis Agalsidase beta [1,0 mg/kg] und die doppelte Dosis Agalsidase alfa [0,4 mg/kg] konnten Einschlüsse in Podozyten effektiver säubern, als die reguläre Dosis Agalsidase alfa [0,2 mg/kg] ^[80, 124]. Im Detail sorgte Agalsidase beta [1,0 mg/kg] für eine komplette Entfernung von Gb-3 in Mesangium- und Endothelzellen und eine teilweise Beseitigung in den Podozyten. Nach einem dreijährigen Wechsel zu Agalsidase alfa [0,2 mg/kg] reakkumulierten die Gb-3 Ablagerungen in den Podozyten und konnten nach weiteren zwei Jahren bei einem

Diskussion

Patienten durch ein Zurückwechseln zur regulären Dosis Agalsidase beta erneut reduziert werden ^[124]. Ein dosisabhängiger renaler Schutz wird durch diese Daten unterstrichen. Überdies reinigten höhere Enzymdosen eher die Intima der Gefäße, sodass auch extraglomerulär eine Abhängigkeit zur höheren Dosis bestehen könnte ^[80]. Deshalb müsste folglich eine höhere verabreichte Enzymdosis in höherer intrazellulärer enzymatischer Aktivität resultieren. Der signifikante gruppenunabhängige Verlust der Nierenfunktion der Männer deutet auf einen bereits gestarteten inflammatorischen Prozess hin, welchen selbst hohe Enzymdosen nicht stoppen konnten. Eine kürzliche Veröffentlichung erklärt, dass bei Fabry Erkrankten die Endothelzellen sekundär durch vorherige Gb-3 Akkumulation, proinflammatorische Mediatoren wie Thrombospondin-1 überexprimieren. Ein Prozess, der durch eine ERT nicht aufzuhalten war ^[142]. Auch in der Zellkultur befreite die Enzymersatztherapie Podozyten von Gb-3, war jedoch nicht in der Lage veränderte profibrotische zelluläre Signalisierungen wiederherzustellen ^[143]. Schäden in Zellen durch einen einmal gestarteten inflammatorischen und fibrosefördernden Stoffwechselweg, ausgelöst durch einen Stimulus wie Gb-3, können sehr wahrscheinlich nicht durch einfaches Beseitigen des Auslösers behoben werden. Wenn die lokale und systemische Inflammation eine Schlüsselrolle in der Pathogenese vom Morbus Fabry spielt, könnte es sehr gut sein, dass entzündungshemmende und antifibrotische Ansätze von Nöten sein werden, um diesen Vorgang zu stoppen ^[144-146]. Folglich sollte eine ERT neben einer angemessenen hohen Dosis so früh wie möglich begonnen werden, um die Zellen in erster Linie vor einem inflammatorischen Zustand zu bewahren ^[144-146].

Einer der wichtigsten Punkte für die Patienten war, dass der Wechsel zu Agalsidase alfa, welcher in einer Dosisreduktion resultierte, für ernsthafte klinische Ereignisse nach ungefähr sieben Jahren sicher zu sein scheint. Im Gruppenvergleich traten diesbezüglich auch keine Divergenzen auf. Die Studienfraktionen unterschieden sich dabei ebenfalls nicht im Sterberisiko. Die Langzeitkrankheitsprogression aller war stabil. Obwohl in einer Studie Hinweise dazu gefunden wurden, dass Agalsidase alfa mit einer signifikant höheren Inzidenz für cerebrovaskuläre Ereignisse assoziiert sein könnte ^[103], wurden in der aktuellen Untersuchung diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Trotz drei neuer Fälle in der „re-switch“ Gruppe, welche sich tatsächlich innerhalb des Agalsidase alfa Zeitraumes ereigneten, war in der „switch“ Gruppe kein einziges Neuauftreten zu erfassen. Ferner wiesen die vorangegangenen Studien entsprechende Ergebnisse klinischer Ereignisse auf^[115, 116, 123]. Zudem publizierten Sirrs et al. (2014)^[147] keine Unterschiede in renalen, kardialen und cerebralen Events zwischen Agalsidase alfa [0,2 mg/kg] und Agalsidase beta [1,0 mg/kg] innerhalb von fünf Jahren Behandlung^[147]. Eine weitere Studie, welche auch Patienten europäischer Fabry Zentren mit einbezog, bestätigte diese Resultate. Eine bedeutendere biochemische Antwort war jedoch unter Agalsidase beta Therapie zu verzeichnen^[75]. Eine Zunahme von gastrointestinalen Beschwerden nach einem Wechsel zu Agalsidase alfa, wurde sowohl in den vorangegangenen Studien^[115, 116, 123], als auch in den aktuellen Messungen beobachtet. Auch die festgestellte Besserung dieser nach Zurückwechseln zu Agalsidase beta, war übereinstimmend mit den Daten von Kramer et al. (2018)^[123]. Da es nahe liegt, wie bereits von Germain et al. (2010)^[2] diskutiert wurde, dass gastrointestinale Symptome ebenfalls von Gb-3 Ablagerungen der autonomen Ganglien der Eingeweide und der mesenterialen Gefäße verursacht werden^[2], kann folglich auch hier eine dosisabhängige intensivere Reduzierung von Gb-3, welche sich durch die bessere Symptomatik repräsentiert, vermutet werden. Diese Annahme einer höheren Wirkung der Therapie durch Verwendung einer höheren Dosis ergab sich auch für die Symptomatik Fabry assoziierter Schmerzen. Obwohl in der „switch“ Gruppe keine repräsentative Zunahme von Fabry Schmerzen wahrzunehmen war, konnten für den Parameter „Fabry bezogener Schmerz“ interessante Daten gewonnen werden. Der Wechsel zu Agalsidase alfa sorgte bei den Patienten für eine signifikante Zunahme der Beschwerden von 31 Personen zur Baseline auf 37 Personen zum Zeitpunkt T1, welche durch den „re-switch“ wieder annähernd mit 32 gemessenen Patienten auf Ausgangsniveau stabilisiert werden konnten. Weidemann et al. (2014)^[115] beschrieben vergleichsweise auch einen Zuwachs der Schmerzen, wenn die Patienten eine Dosisreduktion von Agalsidase beta oder einen Wechsel zu Agalsidase alfa erfuhren^[115]. Ein männlicher Patient einer Beobachtung von Skrunes et al. (2017)^[124] litt zur Baseline unter akralen Schmerzen, welche sich bereits nach drei Monaten Therapie mit Agalsidase beta [1,0 mg/kg] signifikant besserten und nach einem Wechsel zu

Diskussion

Agalsidase alfa [0,2 mg/kg] wieder merklich stiegen^[124]. In einer weiteren interdisziplinären Beurteilung hatten zwei Teilnehmer nach dem Wechsel von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa ebenfalls unter der Verstärkung von Schmerzen zu leiden, welche sich auch nach Zurückwechseln zu Agalsidase beta bessern konnten. Außerdem war es denjenigen Patienten unter Agalsidase beta Therapie möglich, ihre begleitende Schmerzmedikation zu reduzieren oder ganz wegzulassen. Die Agalsidase alfa Patienten hingegen waren kontinuierlich während des Beobachtungszeitraumes auf Schmerzmittel angewiesen^[148].

Obgleich in der gegenwärtigen Studie keine vergleichbaren longitudinalen Biopsien der Niere verfügbar waren, um einen Behandlungseffekt bezüglich zellulärer Ablagerungen zu analysieren, gelang es dennoch eindeutig einen Langzeiteffekt auf die Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel durch ein Zurückwechseln zu Agalsidase beta nachzuweisen. Lyso-Gb-3 wird als angemessener Biomarker diskutiert, die Diagnosefindung, therapeutische Bewertung und das Monitoring im Plasma und im Urin zu verbessern^[57, 149]. In einer retrospektiven Beobachtung kamen Arends et al. (2018)^[75] zu dem Schluss, dass unter Agalsidase beta Therapie der Plasma Lyso-Gb-3 Rückgang umfassender ausfiel^[75]. Wie in den bisherigen Messungen von Kramer et al. (2018)^[123] war auch diesmal ein signifikanter Abfall der Spiegel in der „re-switch“ Gruppe zum zweiten Follow-up erkennbar. Die Entwicklung der Lyso-Gb-3 Level könnte eine Bestätigung vergleichbarer Effekte auf Gb-3 Ablagerungen aus Nierenbiopsien sein^[124]. Weitere Punkte für einen positiven biochemischen Effekt, waren die auf der anderen Seite stabil hohen Plasma Lyso-Gb-3 Level von „switch“ Patienten und die im direkten Vergleich konstant niedrigen Werte bei regulärer Dosis Agalsidase beta. Darüber hinaus verhielten sich die Messungen zum letzten Follow-up zwischen „re-switch“ - und „regular Agalsidase beta“ Gruppe gleichwertig, was eine Besserung der Krankheitslast implizieren könnte. Neben den bereits erwähnten Studien^[75, 123] haben auch weitere Veröffentlichungen eine potentiell stärkere pharmakodynamische Wirkung auf die Plasma Lyso-Gb-3 Level unter höherer Enzymdosis beobachtet^[80, 103, 125]. Laut Arends et al. (2018)^[75] und Lenders et al. (2018)^[131] seien diese dosisabhängigen Effekte vor allem unter Präsenz neutralisierender Antikörper feststellbar^[75, 131]. Obwohl

Diskussion

sowohl die Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel, als auch die Titer neutralisierender Antikörper nur in einer Teilmenge der Patienten verfügbar waren, ging aus den Daten klar hervor, dass die Abnahme der Lyso-Gb-3 Spiegel nach einem Zurückwechseln zu 1,0 mg/kg Agalsidase beta bei Patienten mit und ohne Antikörper erfolgte. Bei Trägerstatus der Antikörper jedoch war der Rückgang signifikant ausgeprägter. Diese stärkere Konsequenz Antikörper positiver Patienten erklärte man sich zum einen durch höhere Lyso-Gb-3 Spiegel zum T1 Follow-up und zum anderen durch den stärkeren Effekt höherer Enzymdosen, welcher im Einklang mit den Vermutungen einer Dosisabhängigkeit bei Patienten mit hohen Antikörpertitern steht ^[131, 132]. An dieser Stelle muss aber erwähnt werden, dass sich nicht allein die Dosis der beiden Präparate unterscheidet, sondern auch das Herstellungsverfahren an sich ein anderes ist. Unterschiedliche Zellen werden von verschiedenen Organismen für die Enzymproduktion verwendet. Deshalb ist neben der Dosisabhängigkeit auch an die unterschiedliche biochemische Zusammensetzung der Enzympräparate zu denken ^[75, 91, 150, 151]. Limitierend muss außerdem noch angemerkt werden, dass es vermutlich von vornherein durch Agalsidase alfa im Vergleich zu Agalsidase beta zu einer geringer ausgeprägten Antikörperbildung kommt ^[75, 105]. Laut einiger Studien ^[104, 152, 153] hat eine ausgeprägte Antikörperbildung eher einen negativen Einfluss auf die Krankheitsprogression ^[104, 152, 153]. Da in der aktuellen Beobachtung jedoch alle Patienten für ≥ 12 Monate eine Enzymersatztherapie mit Agalsidase beta mit empfohlener Dosis von 1,0 mg/kg alle 2 Wochen erhielten, könnte dies einen möglichen Vorteil der geringeren Antikörperbildung von Agalsidase alfa bereits zunichte gemacht haben. Folglich wäre das „schlechtere“ Outcome durch den Wechsel und nicht das Präparat an sich verursacht. Außerdem sollte man sich weiterhin die Frage stellen, ob das kontinuierliche Vorhandensein hoher Antikörperspiegel gegebenenfalls Auswirkungen auf zukünftige alternative Therapieansätze hat ^[105].

Zusammenfassend zeigten die Patienten mit einem Therapiewechsel von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa während des Beobachtungszeitraumes einen signifikanten Verlust ihrer Nierenfunktion, welcher auch durch höhere Enzymdosen nicht mehr rückgängig gemacht werden konnte. Vor allem das männliche Geschlecht war betroffen.

Diskussion

Gastrointestinale Beschwerden und Fabry bezogene Schmerzen verschlimmerten sich nach einem Wechsel zu Agalsidase alfa und besserten sich nach einem Zurückwechseln zu Agalsidase beta. Darüber hinaus führte ein Zurückwechseln zu Agalsidase beta zu einem nachhaltigen Sinken der Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel. Im Einklang mit den vorangegangenen Studien^[115, 116, 123] suggerieren jedoch auch die aktuellen Langzeitdaten, dass ein Wechsel von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa im allgemeinen sicher ist. Aufgrund des Studiendesigns, kann nicht auf das eine richtige Enzympräparat mit der optimalen Dosis für alle Patienten mit Morbus Fabry geschlossen werden. Obwohl die Therapie mit Agalsidase beta vielversprechende Ergebnisse geliefert hat, ist es obligatorisch, in Abhängigkeit der klinischen Manifestationen der unterschiedlich betroffenen Patienten, eine individuelle Risikobewertung und einen risikoadaptierten therapeutischen Ansatz mit angepasster Dosis zu verfolgen. Patienten unter Dosisreduktion sollten dabei intensiver überwacht werden. Um die Wichtigkeit der Gb-3 und Lyso-Gb-3 induzierten lokalen und systemischen Inflammation, auch in Bezug darauf anti-inflammatorische und antifibrotische Therapieansätze näher beleuchten zu können, sollten zukünftig weitere Untersuchungen erfolgen.

4.1 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Arbeit sind einige Schwächen festzustellen. Eine mögliche Limitation der Studie könnte die rein beobachtende Art und eine daraus folgende unvermeidbare Selektion der Patienten sein. Außerdem wurden die Studienteilnehmer nicht für die unterschiedlichen Gruppen randomisiert, weshalb die Ergebnisse der drei Gruppen im Vergleich nur wohl überlegt interpretiert werden sollten. Diese Studie wurde nicht designt, um herauszufinden, welches der beiden Enzympräparate Agalsidase alfa oder beta das bessere sei. Auch die allumfassend optimale Dosis in der Behandlung des Morbus Fabry zu beleuchten, war nicht das Ziel der Arbeit. Da alle Patienten der Beobachtung zu Beginn mindestens für 12 Monate unter Agalsidase beta Therapie waren, müsste für vergleichbare Ergebnisse erst eine Untersuchung einer Kohorte mit zuvor konstanter Agalsidase alfa Therapie durchgeführt werden. Ein weiterer Nachteil für die Interpretation der Daten war, dass die Anzahl des Gesamtkollektivs geringfügig abweichend zu den bisherigen Studien war ^[115, 116, 123]. Einige wurden in der Zwischenzeit dialysepflichtig, oder erhielten eine Organtransplantation, was zum Ausschluss der Daten in gewissen Berechnungen führte. Andere wechselten das Behandlungskonzept zwischen Enzymersatztherapie und Migalastat öfter als zweimal während des Beobachtungszeitraumes und wurden deshalb ausgeschlossen und wieder andere verstarben während des Beobachtungszeitraumes. Nachdem die Patienten in drei verschiedenen Fabry Zentren in Deutschland behandelt und untersucht wurden, war es nicht verwunderlich, dass einige Parameter, wie unter anderem die Lyso-Gb3 Werte und Antikörper Level nicht für die gesamte Studienkohorte verfügbar waren. Obwohl viele Lyso-Gb-3 Spiegel zum ersten und zweiten Follow-up gemessen wurden, war der Mangel an Lyso-Gb-3 Daten zur Baseline Untersuchung eine deutliche Limitation. Auch die Anzahl der Patienten mit neutralisierenden Antikörpern war für eine Analyse begrenzt, nachdem diese nur in einer Teilmenge erfasst wurden. Deshalb sollten die Daten der Lyso-Gb-3 Spiegel und Antikörper Level nur unter Vorsicht interpretiert werden. Hinzu kam, dass Parameter wie gastrointestinale

Diskussion

Beschwerden und Fabry assoziierter Schmerz lediglich durch individuelle Angaben des Patienten bestimmt wurden.

5 Zusammenfassung

Die lysosomale Speichererkrankung Morbus Fabry wird X-chromosomal rezessiv vererbt und führt durch eine Mutation des α -Galactosidase A-Gens zu einer fehlerhaften Kodierung des α -Galactosidase A Enzyms. Die folgende Akkumulation von Glykosphingolipiden, vorwiegend Gb-3 und Lyso-Gb-3 in den Lysosomen der Zellen verschiedener Organe sorgen dort für irreversible Schädigungen. Klinisch werden von klassisch betroffenen Männern, bis zu nicht klassisch und teilweise völlig asymptomatischen Frauen, eine Vielzahl an unterschiedlichen Phänotypen detektiert. Insbesondere die Zellen des Herzens, der Niere, des Gefäßsystems, des Nervensystems und auch der Cornea sind betroffen. Deshalb stellen die Krankheitsbilder der Herzinsuffizienz, fortschreitendes Nierenversagen und cerebrovaskuläre Ereignisse keine Seltenheit dar. Neben der im Jahr 2001 zugelassenen Enzymersatztherapie, besteht seit 2016 die Möglichkeit einer Chaperontherapie mit Migalastat für bestimmte Genotypen. Aktuell sind für die ERT die Produkte Agalsidase alfa (Replagal) mit einer Dosis von 0,2 mg/kg KG und Agalsidase beta (Fabrazyme) mit einer Dosis von 1,0 mg/kg KG beziehungsweise 0,3 mg/kg KG verfügbar. Der perfekte Therapiebeginn und die optimale Dosis sind Gegenstand aktueller Forschung. Nachdem von 2009 bis 2012 ein Agalsidase beta Lieferengpass bestand, mussten viele Patienten unter Agalsidase beta Therapie auf Agalsidase alfa umgestellt werden. Bisherige Studien deuteten bei einem Wechsel zu Agalsidase alfa auf eine Abnahme der eGFR und eine Zunahme Fabry bezogener Schmerzen hin. Außerdem wurde bei einem Zurückwechseln zu Agalsidase beta ein Sinken der Plasma Lyso-Gb-3 Spiegel beobachtet. Da jedoch die Langzeiteffekte dieser Therapieumstellung noch unbeleuchtet waren, war es nun an der Zeit, mit dieser Arbeit Langzeitfolgen klinischer Stabilität und Sicherheit bei Patienten unter Dosisumstellung von Agalsidase alfa zu Agalsidase beta („switch“) und solchen mit folgendem Zurückwechseln auf Agalsidase beta („re-switch“) zu untersuchen. Von den 89 Studienteilnehmern aus drei verschiedenen Fabry Zentren in Deutschland zu Beginn konnten 78 Patienten am Ende des > 80 monatigen Beobachtungszeitraumes mit einer Baseline und zwei Follow-up Untersuchungen analysiert werden. Die Zuteilung zu den

Zusammenfassung

drei Gruppen „re-switch“, „switch“ und „regular Agalsidase beta“ erfolgte je nach individuellem Therapieplan. Der Fokus der Studie lag auf den Langzeitdaten der Nierenfunktion, klinischen Symptomen und Ereignissen und der Plasma Lyso-Gb-3 Entwicklung. Patienten der „re-switch“ Gruppe starteten zur Baseline mit den schlechtesten eGFR Werten. Während die eGFR der Teilnehmer mit regulärer Dosis stabil schien, verzeichnete sich in den „switch“ und „re-switch“ Gruppen eine signifikante Abnahme. Der eGFR-Rückgang war dabei bei den „switch“ Patienten am stärksten. Im Geschlechtervergleich zeigten die Männer aller drei Gruppen jährlich signifikante eGFR Einbußen zum zweiten Follow-up. Unterschiede in ernsthaften klinischen Ereignissen der Gruppen wurden nicht beobachtet. Gastrointestinale Beschwerden und Fabry bezogene Schmerzen verschlimmerten sich in der „re-switch“ Gruppe nach Wechsel zu Agalsidase alfa und konnten durch Zurückwechseln zu Agalsidase beta wieder gebessert werden. Nachdem die Lyso-Gb-3 Spiegel der „switch“ Gruppe konstant am höchsten waren, konnten diese bei den „re-switch“ Patienten nach einem Zurückwechseln zu Agalsidase beta signifikant gesenkt werden. Korrespondierend mit den vorherigen Studien konnte bestätigt werden, dass ein Wechsel von Agalsidase beta zu Agalsidase alfa im Allgemeinen sicher ist. Da aus den Daten nicht geschlussfolgert werden kann, dass Agalsidase beta das bessere Medikament ist, sollte die Wahl des Enzympräparates nach wie vor auf individueller Basis erfolgen. Dennoch suggerieren die Daten eine bessere biochemische Antwort unter höheren Enzymdosen, nach einem Zurückwechseln zu Agalsidase beta. Eine repräsentative Optimierung der Nierenfunktion vor allem bei den Männern gelang nicht. Die Symptomverbesserung war am ehesten auf einen dosisabhängigen Enzymeffekt für die Beseitigung von Gb-3 Einschlüssen zurückzuführen. Obwohl auch für die Reinigung von Gb-3 Einschlüssen der Niere eine solche Wirkung nachgewiesen wurde, deutet der signifikante Verlust der Nierenfunktion der Männer auf einen bereits gestarteten inflammatorischen Prozess hin, welcher auch durch höhere Dosen unbeeinflusst blieb. Eine Lösung könnte eine frühere, noch vor dem Beginn der Inflammation startende ERT-Initiierung sein. Diese Überlegung und mögliche anti-inflammatorische Therapiestrategien sollten mit zukünftigen Studien geklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Wanner C.: *Morbus Fabry: Klinik, Diagnostik und Therapie*, UNI-MED-Verlag, 2004
2. Germain D.P.: *Fabry disease*; Orphanet journal of rare diseases, 5 (1), S. 30, 2010
3. Aerts J.M., J.E. Groener, S. Kuiper, W.E. Donker-Koopman, A. Strijland, R. Ottenhoff, C. van Roomen, M. Mirzaian, F.A. Wijburg und G.E. Linthorst: *Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease*; Proceedings of the National Academy of Sciences, 105 (8), S. 2812-2817, 2008
4. Fabry J.: *Ein Beitrag zur Kenntniss der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae)*; Archiv für Dermatologie und Syphilis, 43 (1), S. 187-200, 1898
5. Anderson W.: *A case of "angeio-keratoma."*; British Journal of Dermatology, 10 (4), S. 113-117, 1898
6. Rüter M. und A. Pompen: *Angiokeratoma corporis diffusum (universale) mit kardiovasorenalem Symptomenkomplex bei 3 Brüdern*; Archiv für Dermatologie und Syphilis, 179 (2), S. 165-172, 1939
7. Sweeley C.C. und B. Klionsky: *Fabry's disease: classification as a sphingolipidosis and partial characterization of a novel glycolipid*; Journal of Biological Chemistry, 238 (9), S. 3148-3150, 1963
8. Hashimoto K., B.G. Gross und W.F. Lever: *Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry). Histochemical and electron microscopic studies of the skin*; The Journal of investigative dermatology, 44 S. 119, 1965
9. Opitz J.M., F.C. Stiles, D. Wise, R. Race, R. Sanger, G.R. Von Gemmingen, R.R. Kierland, E. Cross und W.P. De Groot: *The genetics of angiokeratoma*

- corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage relations with the Xg locus*; The American Journal of Human Genetics, 17 (4), S. 325, 1965
10. Brady R.O., A.E. Gal, R.M. Bradley, E. Martensson, A.L. Warshaw und L. Laster: *Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency*; New England Journal of Medicine, 276 (21), S. 1163-1167, 1967
 11. Bishop D.F., D.H. Calhoun, H.S. Bernstein, P. Hantzopoulos, M. Quinn und R.J. Desnick: *Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme*; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 83 (13), S. 4859-4863, 1986
 12. Bishop D.F., R. Kornreich und R.J. Desnick: *Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3'untranslated region*; Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 85 (11), S. 3903-3907, 1988
 13. Brady R.O., J.F. Tallman, W.G. Johnson, A.E. Gal, W.R. Leahy, J.M. Quirk und A.S. Dekaban: *Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease*; New England Journal of Medicine, 289 (1), S. 9-14, 1973
 14. Brady R.O.: *Enzyme replacement for lysosomal diseases*; Annual Review of Medicine, 57 S. 283-296, 2006
 15. Ioannou Y.A., K.M. Zeidner, R.E. Gordon und R.J. Desnick: *Fabry disease: preclinical studies demonstrate the effectiveness of α -galactosidase A replacement in enzyme-deficient mice*; The American Journal of Human Genetics, 68 (1), S. 14-25, 2001
 16. Fuller M., P.J. Meikle und J.J. Hopwood, *Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview*, In *Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS*. 2006, Oxford PharmaGenesis: National Center for Biotechnology Information.

17. Desnick R.: *α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease; The metabolic and molecular bases of inherited disease*, S. 2741-2784, 1995
18. Meikle P.J., J.J. Hopwood, A.E. Clague und W.F. Carey: *Prevalence of lysosomal storage disorders*; *Jama*, 281 (3), S. 249-254, 1999
19. Poorthuis B.J., R.A. Wevers, W.J. Kleijer, J.E. Groener, J.G. de Jong, S. Van Weely, K.E. Niezen-Koning und O.P. Van Diggelen: *The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands*; *Human genetics*, 105 (1-2), S. 151-156, 1999
20. Spada M., S. Pagliardini, M. Yasuda, T. Tukul, G. Thiagarajan, H. Sakuraba, A. Ponzzone und R.J. Desnick: *High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening*; *The American Journal of Human Genetics*, 79 (1), S. 31-40, 2006
21. Burlina A.B., G. Polo, L. Salviati, G. Duro, C. Zizzo, A. Dardis, B. Bembi, C. Cazzorla, L. Rubert und R. Zordan: *Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in North East Italy*; *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 41 (2), S. 209-219, 2018
22. MacDermot K., A. Holmes und A. Miners: *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females*; *Journal of Medical Genetics*, 38 (11), S. 769-775, 2001
23. Ashton-Prolla P., G. Ashley, R. Giugliani, R. Pires, R. Desnick und C. Eng: *Fabry disease: comparison of enzymatic, linkage, and mutation analysis for carrier detection in a family with a novel mutation (30delG)*; *American Journal of Medical Genetics*, 84 (5), S. 420-424, 1999
24. Knol I., M. Ausems, D. Lindhout, O. Van Diggelen, H. Verwey, J. Davies, J. Ploos van Amstel und B. Poll-The: *Different phenotypic expression in relatives with Fabry disease caused by a W226X mutation*; *American Journal of Medical Genetics*, 82 (5), S. 436-439, 1999

25. Stenson P.D., E. Ball, K. Howells, A. Phillips, M. Mort und D.N. Cooper: *Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive central mutation database*; Journal of Medical Genetics, 45 (2), S. 124-126, 2008
26. Kint J.: *The enzyme defect in Fabry's disease*; Nature, 227 (5263), S. 1173-1173, 1970
27. de Duve C.: *Exploring cells with a centrifuge*; Science, 189 (4198), S. 186-194, 1975
28. Bernardes T.P., R.D. Foresto und G.M. Kirsztajn: *Fabry disease: genetics, pathology, and treatment*; Revista da Associação Médica Brasileira, S. 10-16, 2020
29. Helene Ørstavik K.: *Skewed X inactivation in healthy individuals and in different diseases*; Acta Pædiatrica, 95 S. 24-29, 2006
30. Echevarria L., K. Benistan, A. Toussaint, O. Dubourg, A. Hagege, D. Eladari, F. Jabbour, C. Beldjord, P. De Mazancourt und D. Germain: *X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease*; Clinical genetics, 89 (1), S. 44-54, 2016
31. Arends M., C. Wanner, D. Hughes, A. Mehta, D. Oder, O.T. Watkinson, P.M. Elliott, G.E. Linthorst, F.A. Wijburg, M. Biegstraaten und C.E. Hollak: *Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study*; Journal of the American Society of Nephrology, 28 (5), S. 1631-1641, 2017
32. Beck M.: *The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease*; Acta Paediatrica, 95 S. 43-46, 2006
33. Schiffmann R.: *Enzyme replacement in Fabry disease: the essence is in the kidney*; Annals of Internal Medicine, 146 (2), S. 142-144, 2006
34. Mehta A., M. Beck, F. Eyskens, C. Feliciani, I. Kantola, U. Ramaswami, A. Rolfs, A. Rivera, S. Waldek und D. Germain: *Fabry disease: a review*

- of current management strategies; QJM: An International Journal of Medicine*, 103 (9), S. 641-659, 2010
35. Hopkin R.J., J. Bissler, M. Banikazemi, L. Clarke, C.M. Eng, D.P. Germain, R. Lemay, A. Tylki-Szymanska und W.R. Wilcox: *Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry; Pediatric Research*, 64 (5), S. 550-555, 2008
36. Möhrenschrager M., M. Braun-Falco, J. Ring und D. Abeck: *Fabry disease; American Journal of Clinical Dermatology*, 4 (3), S. 189-196, 2003
37. Smid B.E., L. van der Tol, M. Biegstraaten, G.E. Linthorst, C.E. Hollak und B.J. Poorthuis: *Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease; Journal of Medical Genetics*, 52 (4), S. 262-268, 2015
38. Grau A., M. Schwaninger, H. Goebel und M. Beck: *Morbus Fabry; Der Nervenarzt*, 74 (6), S. 489-496, 2003
39. Nakao S., T. Takenaka, M. Maeda, C. Kodama, A. Tanaka, M. Tahara, A. Yoshida, M. Kuriyama, H. Hayashibe und H. Sakuraba: *An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy; New England Journal of Medicine*, 333 (5), S. 288-293, 1995
40. Nakao S., C. Kodama, T. Takenaka, A. Tanaka, Y. Yasumoto, A. Yoshida, T. Kanzaki, A.L. Enriquez, C.M. Eng und H. Tanaka: *Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype; Kidney International*, 64 (3), S. 801-807, 2003
41. Miners A., A. Holmes, L. Sherr, C. Jenkinson und K. MacDermot: *Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention; Quality of Life Research*, 11 (2), S. 127-133, 2002
42. Sadek J., R. Shellhaas, C.S. Camfield, P.R. Camfield und J. Burley: *Psychiatric findings in four female carriers of Fabry disease; Psychiatric Genetics*, 14 (4), S. 199-201, 2004

43. MacDermot K., A. Holmes und A. Miners: *Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males*; Journal of Medical Genetics, 38 (11), S. 750-760, 2001
44. Beck M., D. Hughes, C. Kampmann, S. Larroque, A. Mehta, G. Pintos-Morell, U. Ramaswami, M. West, A. Wijatyk und R. Giugliani: *Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis*; Molecular Genetics and Metabolism Reports, 3 S. 21-27, 2015
45. El Dib R., H. Gomaa, R.P. Carvalho, S.E. Camargo, R. Bazan, P. Barretti und F.C. Barreto: *Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease*; Cochrane Database of Systematic Reviews, (7), 2016
46. Wilcox W.R., J.P. Oliveira, R.J. Hopkin, A. Ortiz, M. Banikazemi, U. Feldt-Rasmussen, K. Sims, S. Waldek, G.M. Pastores und P. Lee: *Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry*; Molecular Genetics and Metabolism, 93 (2), S. 112-128, 2008
47. Linthorst G.E., M.A. De Rie, K. Tjiam, J. Aerts, K.P. Dingemans und C.E. Hollak: *Misdiagnosis of Fabry disease: importance of biochemical confirmation of clinical or pathological suspicion*; British Journal of Dermatology, 150 (3), S. 575-577, 2004
48. Mayes J.S., J.B. Scheerer, R.N. Sifers und M.L. Donaldson: *Differential assay for lysosomal alpha-galactosidases in human tissues and its application to Fabry's disease*; Clinica Chimica Acta, 112 (2), S. 247-251, 1981
49. Hoffmann B., H.G. Koch, S. Schweitzer-Krantz, U. Wendel und E. Mayatepek: *Deficient α -galactosidase A activity in plasma but no Fabry disease—a pitfall in diagnosis*; Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 43 (11), S. 1276-1277, 2005
50. Linthorst G.E., A.C. Vedder, J.M. Aerts und C.E. Hollak: *Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers*; Clinica Chimica Acta, 353 (1-2), S. 201-203, 2005

51. Germain D., K. Benistan und L. Angelova: *X-linked inheritance and its implication in the diagnosis and management of female patients in Fabry disease*; La Revue de medecine interne, 31 S. S209-S213, 2010
52. Üçeyler N., J. Böttger, L. Henkel, M. Langjahr, C. Mayer, P. Nordbeck, C. Wanner und C. Sommer: *Detection of blood Gb3 deposits as a new tool for diagnosis and therapy monitoring in patients with classic Fabry disease*; Journal of Internal Medicine, 284 (4), S. 427-438, 2018
53. Roy S., K. Gaudin, D. Germain, A. Baillet, P. Prognon und P. Chaminade: *Optimisation of the separation of four major neutral glycosphingolipids: application to a rapid and simple detection of urinary globotriaosylceramide in Fabry disease*; Journal of Chromatography B, 805 (2), S. 331-337, 2004
54. Vedder A., G. Linthorst, M. Van Breemen, J. Groener, F. Bemelman, A. Strijland, M. Mannens, J. Aerts und C. Hollak: *The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels*; Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, 30 (1), S. 68-78, 2007
55. Young E., K. Mills, P. Morris, A. Vellodi, P. Lee, S. Waldek und B. Winchester: *Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease?*; Acta Paediatrica, 94 S. 51-54, 2005
56. Mills K., P. Morris, P. Lee, A. Vellodi, S. Waldek, E. Young und B. Winchester: *Measurement of urinary CDH and CTH by tandem mass spectrometry in patients hemizygous and heterozygous for Fabry disease*; Journal of Inherited Metabolic Disease: Official Journal of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism, 28 (1), S. 35-48, 2005
57. Nowak A., T.P. Mechtler, R.J. Desnick und D.C. Kasper: *Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes*; Molecular Genetics and Metabolism, 120 (1-2), S. 57-61, 2017
58. Niemann M., A. Rolfs, S. Störk, B. Bijnens, F. Breunig, M. Beer, G. Ertl, C. Wanner und F. Weidemann: *Gene mutations versus clinically relevant*

phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease; Circulation: Cardiovascular Genetics, 7 (1), S. 8-16, 2014

59. van Breemen M.J., S.M. Rombach, N. Dekker, B.J. Poorthuis, G.E. Linthorst, A.H. Zwinderman, F. Breunig, C. Wanner, J.M. Aerts und C.E. Hollak: *Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy*; Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1812 (1), S. 70-76, 2011
60. Weidemann F., C. Sommer, T. Duning, I. Lanzl, M. Möhrensclager, D. Naleschinski, K. Arning, R. Baron, M. Niemann und F. Breunig: *Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge*; The American journal of medicine, 123 (7), S. 658. e651-658. e610, 2010
61. Wanner C., M. Arad, R. Baron, A. Burlina, P.M. Elliott, U. Feldt-Rasmussen, V.V. Fomin, D.P. Germain, D.A. Hughes und A. Jovanovic: *European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease*; Molecular Genetics and Metabolism, 124 (3), S. 189-203, 2018
62. MacDermot J. und K.D. MacDermot: *Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options*; European Journal of Pharmacology, 429 (1-3), S. 121-125, 2001
63. Mehta A.: *New developments in the management of Anderson-Fabry disease*; QJM: An International Journal of Medicine, 95 (10), S. 647-653, 2002
64. Tahir H., L.L. Jackson und D.G. Warnock: *Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase- β* ; Journal of the American Society of Nephrology, 18 (9), S. 2609-2617, 2007
65. Thadhani R., M. Wolf, M.L. West, M. Tonelli, R. Ruthazer, G.M. Pastores und G.T. Obrador: *Patients with Fabry disease on dialysis in the United States*; Kidney International, 61 (1), S. 249-255, 2002

66. Cybulla M., K.N. Walter, A. Schwarting, R. DiVito, S. Feriozzi, G. Sunder-Plassmann und E.F.I. Group: *Kidney transplantation in patients with Fabry disease*; *Transplant International*, 22 (4), S. 475-481, 2009
67. Cantor W.J., P. Daly, M. Iwanochko, J.T. Clarke, R.J. Cusimano und J. Butany: *Cardiac transplantation for Fabry's disease*; *Can J Cardiol*, 14 (1), S. 81-84, 1998
68. Eng C.M., N. Guffon, W.R. Wilcox, D.P. Germain, P. Lee, S. Waldek, L. Caplan, G.E. Linthorst und R.J. Desnick: *Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease*; *New England Journal of Medicine*, 345 (1), S. 9-16, 2001
69. Schiffmann R., J.B. Kopp, H.A. Austin III, S. Sabnis, D.F. Moore, T. Weibel, J.E. Balow und R.O. Brady: *Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial*; *Jama*, 285 (21), S. 2743-2749, 2001
70. Germain D.P., D.A. Hughes, K. Nicholls, D.G. Bichet, R. Giugliani, W.R. Wilcox, C. Feliciani, S.P. Shankar, F. Ezgu und H. Amartino: *Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalstat*; *New England Journal of Medicine*, 375 (6), S. 545-555, 2016
71. Porter M.T., A.L. Fluharty und H. Kihara: *Correction of abnormal cerebroside sulfate metabolism in cultured metachromatic leukodystrophy fibroblasts*; *Science*, 172 (3989), S. 1263-1265, 1971
72. O'Brien J., A. Miller, A. Loverde und M. Veath: *Sanfilippo disease type B: enzyme replacement and metabolic correction in cultured fibroblasts*; *Science*, 181 (4101), S. 753-755, 1973
73. Eng C.M., M. Banikazemi, R.E. Gordon, M. Goldman, R. Phelps, L. Kim, A. Gass, J. Winston, S. Dikman und J.T. Fallon: *A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies*; *The American Journal of Human Genetics*, 68 (3), S. 711-722, 2001

74. Schiffmann R., G. Murray, D. Treco, P. Daniel, M. Sellos-Moura, M. Myers, J. Quirk, G. Zirzow, M. Borowski und K. Loveday: *Infusion of α -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease*; Proceedings of the National Academy of Sciences, 97 (1), S. 365-370, 2000
75. Arends M., M. Biegstraaten, C. Wanner, S. Sirrs, A. Mehta, P.M. Elliott, D. Oder, O.T. Watkinson, D.G. Bichet und A. Khan: *Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study*; Journal of Medical Genetics, 55 (5), S. 351-358, 2018
76. Schiffmann R., C. Swift, X. Wang, D. Blankenship und M. Ries: *A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease*; Journal of Inherited Metabolic Disease, 38 (6), S. 1129-1136, 2015
77. Kampmann C., A. Perrin und M. Beck: *Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment*; Orphanet Journal of Rare Diseases, 10 (1), S. 125, 2015
78. Germain D.P., J. Charrow, R.J. Desnick, N. Guffon, J. Kempf, R.H. Lachmann, R. Lemay, G.E. Linthorst, S. Packman und C.R. Scott: *Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease*; Journal of Medical Genetics, 52 (5), S. 353-358, 2015
79. Arends M., M. Biegstraaten, D.A. Hughes, A. Mehta, P.M. Elliott, D. Oder, O.T. Watkinson, F.M. Vaz, A.B. van Kuilenburg und C. Wanner: *Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: analysis of prognostic factors*; PLOS ONE, 12 (8), 2017
80. Skrunes R., C. Tøndel, S. Leh, K.K. Larsen, G. Houge, E.S. Davidsen, C. Hollak, A.B. van Kuilenburg, F.M. Vaz und E. Svarstad: *Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in Fabry disease*; Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 12 (9), S. 1470-1479, 2017
81. Tøndel C., L. Bostad, K.K. Larsen, A. Hirth, B.E. Vikse, G. Houge und E. Svarstad: *Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry*

- disease*; Journal of the American Society of Nephrology, 24 (1), S. 137-148, 2013
82. Hughes D.A., K. Nicholls, S.P. Shankar, G. Sunder-Plassmann, D. Koeller, K. Nedd, G. Vockley, T. Hamazaki, R. Lachmann und T. Ohashi: *Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study*; Journal of Medical Genetics, 54 (4), S. 288-296, 2017
83. Brady R.O.: *Enzymatic abnormalities in diseases of sphingolipid metabolism*; Clinical Chemistry, 13 (7), S. 565-577, 1967
84. Hickman S. und E.F. Neufeld: *A hypothesis for I-cell disease: defective hydrolases that do not enter lysosomes*; Biochemical and Biophysical Research Communications, 49 (4), S. 992-999, 1972
85. Kornfeld S.: *Lysosomal enzyme targeting*; Biochemical Society Transactions, 18 (3), S. 367-374, 1990
86. Bishop D.F., D.H. Calhoun, H.S. Bernstein, P. Hantzopoulos, M. Quinn und R.J. Desnick: *Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme*; Proceedings of the National Academy of Sciences, 83 (13), S. 4859-4863, 1986
87. Calhoun D.H., D.F. Bishop, H.S. Bernstein, M. Quinn, P. Hantzopoulos und R.J. Desnick: *Fabry disease: isolation of a cDNA clone encoding human alpha-galactosidase A*; Proceedings of the National Academy of Sciences, 82 (21), S. 7364-7368, 1985
88. Desnick R.J. und E.H. Schuchman: *Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders*; Nature Reviews Genetics, 3 (12), S. 954-966, 2002
89. RoteListe. *Replagal® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, ATC: A16AB03, Fachinformationen*. 2021.

90. RoteListe. *Fabrazyme 5 mg/-35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, ATC: A16AB04, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. 2021.
91. Lee K., X. Jin, K. Zhang, L. Copertino, L. Andrews, J. Baker-Malcolm, L. Geagan, H. Qiu, K. Seiger und D. Barngrover: *A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease*; *Glycobiology*, 13 (4), S. 305-313, 2003
92. Marchesan D., T. Cox und P. Deegan: *Lysosomal delivery of therapeutic enzymes in cell models of Fabry disease*; *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 35 (6), S. 1107-1117, 2012
93. Najafian B., C. Tøndel, E. Svarstad, A. Sokolovkiy, K. Smith und M. Mauer: *One year of enzyme replacement therapy reduces globotriaosylceramide inclusions in podocytes in male adult patients with Fabry disease*; *PLOS ONE*, 11 (4), 2016
94. Germain D.P., S. Waldek, M. Banikazemi, D.A. Bushinsky, J. Charrow, R.J. Desnick, P. Lee, T. Loew, A.C. Vedder und R. Abichandani: *Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase β therapy in patients with Fabry disease*; *Journal of the American Society of Nephrology*, 18 (5), S. 1547-1557, 2007
95. Thurberg B.L., H.R. Byers, S.R. Granter, R.G. Phelps, R.E. Gordon und M. O'Callaghan: *Monitoring the 3-year efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease by repeated skin biopsies*; *Journal of Investigative Dermatology*, 122 (4), S. 900-908, 2004
96. Thurberg B.L., H. Rennke, R.B. Colvin, S. Dikman, R.E. Gordon, A.B. Collins, R.J. Desnick und M. O'Callaghan: *Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy*; *Kidney International*, 62 (6), S. 1933-1946, 2002
97. Banikazemi M., J. Bultas, S. Waldek, W.R. Wilcox, C.B. Whitley, M. McDonald, R. Finkel, S. Packman, D.G. Bichet und D.G. Warnock:

- Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial*; Annals of Internal Medicine, 146 (2), S. 77-86, 2007
98. Hughes D.A., P.M. Elliott, J. Shah, J. Zuckerman, G. Coghlan, J. Brookes und A.B. Mehta: *Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson–Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa*; Heart, 94 (2), S. 153-158, 2008
99. Wraith J.E., A. Tylki-Szymanska, N. Guffon, Y.H. Lien, M. Tsimaratos, A. Vellodi und D.P. Germain: *Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease*; The Journal of Pediatrics, 152 (4), S. 563-570, 2008
100. Mehta A., M. Beck, P. Elliott, R. Giugliani, A. Linhart, G. Sunder-Plassmann, R. Schiffmann, F. Barbey, M. Ries und J. Clarke: *Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data*; The Lancet, 374 (9706), S. 1986-1996, 2009
101. Whybra C., E. Miebach, E. Mengel, A. Gal, K. Baron, M. Beck und C. Kampmann: *A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease*; Genetics in Medicine, 11 (6), S. 441-449, 2009
102. Weidemann F., M. Niemann, S. Störk, F. Breunig, M. Beer, C. Sommer, S. Herrmann, G. Ertl und C. Wanner: *Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications*; Journal of Internal Medicine, 274 (4), S. 331-341, 2013
103. El Dib R., H. Gomaa, A. Ortiz, J. Politei, A. Kapoor und F. Barreto: *Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies*; PLOS ONE, 12 (3), 2017

104. Linthorst G.E., C.E. Hollak, W.E. Donker-Koopman, A. Strijland und J.M. Aerts: *Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta*; *Kidney International*, 66 (4), S. 1589-1595, 2004
105. Rombach S.M., J.M. Aerts, B.J. Poorthuis, J.E. Groener, W. Donker-Koopman, E. Hendriks, M. Mirzaian, S. Kuiper, F.A. Wijburg und C.E. Hollak: *Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso) Gb3 reduction and treatment outcome*; *PLOS ONE*, 7 (10), 2012
106. Lenders M., J. Stypmann, T. Duning, B. Schmitz, S.-M. Brand und E. Brand: *Serum-mediated inhibition of enzyme replacement therapy in Fabry disease*; *Journal of the American Society of Nephrology*, 27 (1), S. 256-264, 2016
107. Oder D., J. Müntze und P. Nordbeck: *Contemporary therapeutics and new drug developments for treatment of Fabry disease: a narrative review*; *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 11 (2), S. 683, 2021
108. Schiffmann R., D.A. Hughes, G.E. Linthorst, A. Ortiz, E. Svarstad, D.G. Warnock, M.L. West, C. Wanner, D.G. Bichet und E.I. Christensen: *Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference*; *Kidney International*, 91 (2), S. 284-293, 2017
109. Arends M., F.A. Wijburg, C. Wanner, F.M. Vaz, A.B. van Kuilenburg, D.A. Hughes, M. Biegstraaten, A. Mehta, C.E. Hollak und M. Langeveld: *Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease*; *Molecular Genetics and Metabolism*, 121 (2), S. 157-161, 2017
110. Lenders M., B. Schmitz, J. Stypmann, T. Duning, S.-M. Brand, C. Kurschat und E. Brand: *Renal function predicts long-term outcome on enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease*; *Nephrology Dialysis Transplantation*, 32 (12), S. 2090-2097, 2017

111. Wijburg F.A., B. Bénichou, D.G. Bichet, L.A. Clarke, G. Dostalova, A. Fainboim, A. Fellgiebel, C. Forcelini, K.A. Haack und R.J. Hopkin: *Characterization of early disease status in treatment-naive male paediatric patients with Fabry disease enrolled in a randomized clinical trial*; PLOS ONE, 10 (5), S. e0124987, 2015
112. Rombach S.M., B.E. Smid, M.G. Bouwman, G.E. Linthorst, M.G. Dijkgraaf und C.E. Hollak: *Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain*; Orphanet Journal of Rare Diseases, 8 (1), S. 47, 2013
113. Hughes D.A.: *Fabry disease: will markers of early disease enable early treatment and better outcomes?*; Current Opinion in Cardiology, 31 (4), S. 434-439, 2016
114. Biegstraaten M., R. Arngrímsson, F. Barbey, L. Boks, F. Cecchi, P.B. Deegan, U. Feldt-Rasmussen, T. Geberhiwot, D.P. Germain und C. Hendriks: *Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document*; Orphanet Journal of Rare Diseases, 10 (1), S. 36, 2015
115. Weidemann F., J. Kramer, T. Duning, M. Lenders, S. Canaan-Kuhl, A. Krebs, H. Guerrero Gonzalez, C. Sommer, N. Uceyler, M. Niemann, S. Stork, M. Schelleckes, S. Reiermann, J. Stypmann, S.M. Brand, C. Wanner und E. Brand: *Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch*; J Am Soc Nephrol, 25 (4), S. 837-849, 2014
116. Lenders M., S. Canaan-Kuhl, J. Kramer, T. Duning, S. Reiermann, C. Sommer, J. Stypmann, D. Blaschke, N. Uceyler, H.W. Hense, S.M. Brand, C. Wanner, F. Weidemann und E. Brand: *Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up*; J Am Soc Nephrol, 27 (3), S. 952-962, 2016
117. Lenders M. und E. Brand: *Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease*; Journal of the American Society of Nephrology, 29 (9), S. 2265-2278, 2018

118. Schiffmann R., H. Askari, M. Timmons, C. Robinson, W. Benko, R.O. Brady und M. Ries: *Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing*; Journal of the American Society of Nephrology, 18 (5), S. 1576-1583, 2007
119. Linthorst G.E., D.P. Germain, C.E. Hollak, D. Hughes, A. Rolfs, C. Wanner und A. Mehta: *Expert opinion on temporary treatment recommendations for Fabry disease during the shortage of enzyme replacement therapy (ERT)*; Molecular Genetics and Metabolism, 102 (1), S. 99-102, 2011
120. Smid B.E., S.M. Rombach, J.M. Aerts, S. Kuiper, M. Mirzaian, H.S. Overkleeft, B.J. Poorthuis, C.E. Hollak, J.E. Groener und G.E. Linthorst: *Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients*; Orphanet Journal of Rare Diseases, 6 (1), S. 69, 2011
121. Pisani A., L. Spinelli, B. Visciano, I. Capuano, M. Sabbatini, E. Riccio, G. Messalli und M. Imbriaco, *Effects of switching from agalsidase Beta to agalsidase alfa in 10 patients with anderson-fabry disease*, In *JIMD Reports–Case and Research Reports*. 2012, Springer. S. 41-48.
122. Tsuboi K. und H. Yamamoto: *Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal)*; Genetics in Medicine, 14 (9), S. 779-786, 2012
123. Kramer J., M. Lenders, S. Canaan-Kuhl, P. Nordbeck, N. Uceyler, D. Blaschke, T. Duning, S. Reiermann, J. Stypmann, S.M. Brand, T. Gottschling, S. Stork, C. Wanner, C. Sommer, E. Brand und F. Weidemann: *Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages*; Nephrology Dialysis Transplantation, 33 (8), S. 1362-1372, 2018
124. Skrunes R., E. Svarstad, K. Kampevold Larsen, S. Leh und C. Tøndel: *Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients*; Nephrology Dialysis Transplantation, 32 (5), S. 807-813, 2017

125. Goker-Alpan O., K. Nedd, S.P. Shankar, Y.-H.H. Lien, N. Weinreb, A. Wijatyk, P. Chang und R. Martin, *Effect and tolerability of agalsidase alfa in patients with Fabry disease who were treatment naïve or formerly treated with agalsidase beta or agalsidase alfa*, In *JIMD Reports*. 2015, Springer. S. 7-15.
126. Pisani A., D. Bruzzese, M. Sabbatini, L. Spinelli, M. Imbriaco und E. Riccio: *Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature*; *Genetics in Medicine*, 19 (3), S. 275-282, 2017
127. Levey A.S., L.A. Stevens, C.H. Schmid, Y. Zhang, A.F. Castro III, H.I. Feldman, J.W. Kusek, P. Eggers, F. Van Lente und T. Greene: *A new equation to estimate glomerular filtration rate*; *Annals of Internal Medicine*, 150 (9), S. 604-612, 2009
128. Inker L.A., C.H. Schmid, H. Tighiouart, J.H. Eckfeldt, H.I. Feldman, T. Greene, J.W. Kusek, J. Manzi, F. Van Lente und Y.L. Zhang: *Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C*; *New England Journal of Medicine*, 367 (1), S. 20-29, 2012
129. Üçeyler N., S. Ganendiran, D. Kramer und C. Sommer: *Characterization of pain in Fabry disease*; *The Clinical Journal of Pain*, 30 (10), S. 915-920, 2014
130. Whybra C., C. Kampmann, F. Krummenauer, M. Ries, E. Mengel, E. Miebach, F. Baehner, K. Kim, M. Bajbouj und A. Schwarting: *The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson–Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy*; *Clinical Genetics*, 65 (4), S. 299-307, 2004
131. Lenders M., L.P. Neußer, M. Rudnicki, P. Nordbeck, S. Canaan-Kühl, A. Nowak, M. Cybulla, B. Schmitz, J. Lukas und C. Wanner: *Dose-dependent effect of enzyme replacement therapy on neutralizing antidrug antibody titers and clinical outcome in patients with Fabry disease*; *Journal of the American Society of Nephrology*, 29 (12), S. 2879-2889, 2018

132. Lenders M., B. Schmitz, S.-M. Brand, D. Foell und E. Brand: *Characterization of drug-neutralizing antibodies in patients with Fabry disease during infusion*; Journal of Allergy and Clinical Immunology, 141 (6), S. 2289-2292, 2018
133. Branton M., R. Schiffmann und J.B. Kopp: *Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease*; Journal of the American Society of Nephrology, 13 S. 139-143, 2002
134. Waldek S. und S. Feriozzi: *Fabry nephropathy: a review—how can we optimize the management of Fabry nephropathy?*; BMC Nephrology, 15 (1), S. 72, 2014
135. Talbot A.S., N.T. Lewis und K.M. Nicholls: *Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease*; Heart, 101 (4), S. 287-293, 2015
136. Schiffmann R., D.G. Warnock, M. Banikazemi, J. Bultas, G.E. Linthorst, S. Packman, S.A. Sorensen, W.R. Wilcox und R.J. Desnick: *Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy*; Nephrology Dialysis Transplantation, 24 (7), S. 2102-2111, 2009
137. Delanaye P., K.J. Jager, A. Bökenkamp, A. Christensson, L. Dubourg, B.O. Eriksen, F. Gaillard, G. Gambaro, M. Van Der Giet und R.J. Glassock: *CKD: a call for an age-adapted definition*; Journal of the American Society of Nephrology, 30 (10), S. 1785-1805, 2019
138. Wesson D.E.: *Does eGFR by any number mean the same?*; Journal of the American Society of Nephrology, 30 (10), S. 1806-1807, 2019
139. Chertow G.M. und S. Beddhu: *Modification of eGFR-based CKD definitions: Perfect, or enemy of the good?*; Journal of the American Society of Nephrology, 30 (10), S. 1807-1809, 2019
140. Madsen C.V., H. Granqvist, J.H. Petersen, Å.K. Rasmussen, A.M. Lund, P. Oturai, S.S. Sørensen und U. Feldt-Rasmussen: *Age-related renal function*

- decline in Fabry disease patients on enzyme replacement therapy: a longitudinal cohort study*; Nephrology Dialysis Transplantation, 34 (9), S. 1525-1533, 2019
141. Najafian B., E. Svarstad, L. Bostad, M.-C. Gubler, C. Tøndel, C. Whitley und M. Mauer: *Progressive podocyte injury and globotriaosylceramide (GL-3) accumulation in young patients with Fabry disease*; Kidney International, 79 (6), S. 663-670, 2011
142. Do H.-S., S.-W. Park, I. Im, D. Seo, H.-W. Yoo, H. Go, Y.H. Kim, G.Y. Koh, B.-H. Lee und Y.-M. Han: *Enhanced thrombospondin-1 causes dysfunction of vascular endothelial cells derived from Fabry disease-induced pluripotent stem cells*; EBioMedicine Published by the Lancet, 52 2020
143. Braun F., L. Blomberg, S. Brodesser, M.C. Liebau, B. Schermer, T. Benzing und C.E. Kurschat: *Enzyme replacement therapy clears Gb3 deposits from a podocyte cell culture model of Fabry disease but fails to restore altered cellular signaling*; Cellular Physiology and Biochemistry, 52 S. 1139-1150, 2019
144. Rozenfeld P. und S. Feriozzi: *Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis*; Molecular Genetics and Metabolism, 122 (3), S. 19-27, 2017
145. Rozenfeld P.A., M. de los Angeles Bolla, P. Quieto, A. Pisani, S. Feriozzi, P. Neuman und C. Bondar: *Pathogenesis of Fabry nephropathy: the pathways leading to fibrosis*; Molecular Genetics and Metabolism, 129 (2), S. 132-141, 2020
146. Yogasundaram H., A. Nikhanj, B.N. Putko, M. Boutin, S. Jain-Ghai, A. Khan, C. Auray-Blais, M.L. West und G.Y. Oudit: *Elevated inflammatory plasma biomarkers in patients with fabry disease: a critical link to heart failure with preserved ejection fraction*; Journal of the American Heart Association, 7 (21), 2018

147. Sirrs S., D. Bichet, R. Casey, J. Clarke, K. Lemoine, S. Doucette und M. West: *Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative*; Molecular Genetics and Metabolism, 111 (4), S. 499-506, 2014
148. Politei J., A. Schenone, G. Cabrera, R. Heguilen und M. Szlago: *Fabry disease and enzyme replacement therapy in classic patients with same mutation: different formulations–different outcome?*; Clinical Genetics, 89 (1), S. 88-92, 2016
149. Alharbi F.J., S. Baig, S.B. Rambhatla, R. Vijapurapu, C. Auray-Blais, M. Boutin, R. Steeds, N. Wheeldon, C. Dawson und T. Geberhiwot: *The clinical utility of total concentration of urinary globotriaosylsphingosine plus its analogues in the diagnosis of Fabry disease*; Clinica Chimica Acta, 500 S. 120-127, 2020
150. Blom D., D. Speijer, G.E. Linthorst, W.G. Donker-Koopman, A. Strijland und M.J. Aerts: *Recombinant enzyme therapy for Fabry disease: absence of editing of human α -galactosidase A mRNA*; The American Journal of Human Genetics, 72 (1), S. 23-31, 2003
151. Sakuraba H., M. Murata-Ohsawa, I. Kawashima, Y. Tajima, M. Kotani, T. Ohshima, Y. Chiba, M. Takashiba, Y. Jigami und T. Fukushige: *Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice*; Journal of human genetics, 51 (3), S. 180-188, 2006
152. Bénichou B., S. Goyal, C. Sung, A.M. Norfleet und F. O'Brien: *A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase β on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease*; Molecular genetics and metabolism, 96 (1), S. 4-12, 2009
153. Hollak C. und G. Linthorst: *Immune response to enzyme replacement therapy in Fabry disease: impact on clinical outcome?*; Molecular genetics and metabolism, 96 (1), S. 1-3, 2008

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------------------|---|
| ACR | Albumin-Kreatinin-Quotient |
| CKD-EPI | Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration |
| CKD-Stadium | Chronic kidney disease-Stadium |
| ERT | Enzymersatztherapie |
| eGFR | erwartete glomeruläre Filtrationsrate |
| eGFR _{creat} | eGFR durch Serumkreatinin |
| eGFR _{cys} | eGFR durch Cystatin C |
| EF | Ejektionsfraktion |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| Gb-3 | Globotriaosylceramid |
| GI -Symptome | Gastrointestinale Symptome |
| ICD | Implantierbaren Kardioverter-Defibrillator |
| IENFD | Intraepidermale Nervenfaserdichte |
| IVSd | Linksventrikuläre enddiastolische Septumdicke |
| Kardio-MRT | Kardio-Magnetresonanztomographie |
| LVEDD | Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser |
| LVESD | Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser |
| LVH | Links ventrikuläre Hypertrophie (definiert als >11.5 mm interventrikuläre Septum Dicke in der Diastole) |
| LVPWD | Linksventrikuläre enddiastolische posteriore Wanddicke |
| M6P | Mannose-6-Phosphat |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MSSI | Mainz Severity Score Index |
| MW | Mittelwert |
| NYHA | New York Heart Association |
| PCI | Perkutane koronare Intervention |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| SD | Standardabweichung |
| TIA | Transitorisch Ischämische Attacke |

α -Gal-A

α -Galactosidase A

II. Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| ABBILDUNG 1: STUDIENSTATISTIK: DARSTELLUNG DER DREI BEHANDLUNGSGRUPPEN. [MW± SD]..... | 20 |
| ABBILDUNG 2: JÄHRLICHE EGFR VERÄNDERUNG ALLER PATIENTEN. EGFR WERTE SIND ALS MW± SD ANGEGEBEN. PATIENTEN MIT NIERENTRANSPLANTATION WURDEN NICHT BERÜCKSICHTIGT. *P<0,05; **P<0,01;***P<0,001 | 42 |
| ABBILDUNG 3: JÄHRLICHE EGFR VERÄNDERUNG ALLER MÄNNER. EGFR WERTE SIND ALS MW± SD ANGEGEBEN. PATIENTEN MIT NIERENTRANSPLANTATION WURDEN NICHT BERÜCKSICHTIGT. *P<0,05; **P<0,01;***P<0,001 | 43 |
| ABBILDUNG 4: JÄHRLICHE EGFR VERÄNDERUNG ALLER FRAUEN. EGFR WERTE SIND ALS MW± SD ANGEGEBEN. PATIENTEN MIT NIERENTRANSPLANTATION WURDEN NICHT BERÜCKSICHTIGT. *P<0,05; **P<0,01;***P<0,001 | 44 |
| ABBILDUNG 5: MSSI VON DER BASELINE BIS ZUM ZWEITEN FOLLOW UP. DIE WERTE SIND ALS MW MIT 95% KI ANGEGEBEN. *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 | 53 |
| ABBILDUNG 6: BEHANDLUNGSEFFEKTE AUF DEN PLASMA LYSO-GB-3 SPIEGEL SOWOHL BEI MÄNNERN, ALS AUCH BEI FRAUEN. DIE WERTE SIND ALS MW MIT EINEM 95% KI ANGEGEBEN; *P<0,001..... | 55 |
| ABBILDUNG 7: VERÄNDERUNG DER PLASMA LYSO-GB-3 SPIEGEL ZUM ZEITPUNKT T1 VON DEN MÄNNERN MIT POSITIVEM ANTIKÖRPER STATUS. DIE WERTE SIND ALS MW±SD ANGEGEBEN. *P<0,001 | 56 |
| ABBILDUNG 8: JÄHRLICHE PLASMA LYSO-GB-3 VERÄNDERUNG VON T1 BIS T2 IN MÄNNLICHEN PATIENTEN MIT POSITIVEN UND NEGATIVEN ANTIÖRPERSTATUS. DIE WERTE SIND ALS MW±SD ANGEGEBEN. *P<0,001 57 | |

III. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| TABELLE 1: SYMPTOMÜBERSICHT. MODIFIZIERT NACH MEHTA ET AL. (2010) ^[34] UND GRAU ET AL. (2003) ^[38] | 5 |
| TABELLE 2: MODIFIZIERT NACH WEIDEMANN ET AL. (2014) ^[115] . ERHOBENE KLINISCHE PARAMETER BEI JEDER VISITE..... | 21 |
| TABELLE 3: EINTEILUNG KLINISCHER ERGEBNISSE | 27 |
| TABELLE 4: VERSTORBENE WÄHREND DER STUDIE. ES IST KEIN UNTERSCHIED IM TODESALTER ZWISCHEN DEN GRUPPEN ERKENNBAR. [P > 0,05] | 31 |
| TABELLE 5: STUDIENKOHORTE ZUR BASELINE UNTERSUCHUNG | 32 |
| TABELLE 6: ÜBERBLICK DER STUDIENKOHORTE WÄHREND DER LETZTEN UNTERSUCHUNG | 34 |
| TABELLE 7 ÜBERBLICK DER MUTATIONEN MIT DAZUGEHÖRIGEM PHÄNOTYP IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BEHANDLUNGSGRUPPE..... | 37 |
| TABELLE 8 NEUTRALISIERENDE ANTIKÖRPER ZUR BASELINE UNTERSUCHUNG | 39 |
| TABELLE 9: EGFR VERÄNDERUNGEN VOR DER BASELINE T0 | 41 |
| TABELLE 10: EGFR ENTWICKLUNG DER REGULAR AGALSIDASE BETA GRUPPE. | 45 |
| TABELLE 11: EGFR ENTWICKLUNG DER RE-SWITCH GRUPPE | 46 |
| TABELLE 12: EGFR ENTWICKLUNG DER SWITCH GRUPPE..... | 47 |
| TABELLE 13: VERÄNDERUNGEN DER REGULAR AGALSIDASE BETA GRUPPE..... | 48 |
| TABELLE 14: VERÄNDERUNGEN DER RE-SWITCH GRUPPE | 49 |
| TABELLE 15: VERÄNDERUNGEN DER SWITCH GRUPPE..... | 51 |
| TABELLE 16: JÄHRLICHE VERÄNDERUNG DES MSSI SCORES ZUR ERMITTLUNG DER KRANKHEITSLAST..... | 52 |
| TABELLE 17: GEMESSENE PLASMA LYSO-GB-3 WERTE..... | 54 |

IV. Danksagung

Ich möchte hiermit den Personen danken, ohne welche das Anfertigen und Fertigstellen dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich sehr herzlich bei PD Dr. med. Peter Nordbeck für die Anregung zu dem spannenden Thema meiner Dissertation, die jederzeit umfassende Betreuung und die umfangreiche Hilfe und Unterstützung bei sämtlichen Fragen danken.

Mein weiterer Dank gilt Dr. rer. nat. Malte Lenders aus der Arbeitsgruppe Morbus Fabry des Fabry Zentrums am Universitätsklinikum in Münster, ohne welchen dieses Projekt nicht durchführbar gewesen wäre.

Frau Irina Schumacher danke ich für die ständige Unterstützung und Hilfe beim Erheben der Patientendaten.

Ganz besonders möchte ich mich an dieser Stelle bei Dr. med. Daniel Oder bedanken, welcher mir stets mit konstruktiver Kritik bei Seite stand.

Zu guter Letzt gilt mein größter Dank meinen Eltern, ohne die das Medizinstudium und diese Dissertation nicht möglich gewesen wären. Auch danke ich meiner Freundin Lucia, die mich immer motivierte und mir stets den nötigen Rückhalt gab, um diese Promotion fertigzustellen.

V. Publikationen

Malte Lenders, Peter Nordbeck, Sima Canaan-Kühl, Lukas Kreul, Thomas Duning, Lora Lorenz, Christian Pogoda, Stefan-Martin Brand, Christoph Wanner, Eva Brand, Treatment switch in Fabry disease- a matter of dose?, J Med Genet, 2021 May;58(5):342-350, doi: 10.1136/jmedgenet-2020-106874. Epub 2020 Jun 10.