

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Ertl

**Klinische Verträglichkeit der Langzeit-
Enzymersatztherapie mit rekombinanter α - und β -
Agalsidase bei Patienten mit Morbus Fabry**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Kay Yasmin Henckel
aus Neustadt an der Aisch

Würzburg, Juni 2012

Referent: Prof. Dr. Christoph Wanner
Korreferent: Prof. Dr. Tiemo Grimm
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2012

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Historischer Hintergrund	1
1.2	Epidemiologie	2
1.3	Genetik	3
1.4	Pathophysiologie	4
1.5	Klinik	7
1.6	Diagnostik	9
1.6.1	Klinische Diagnostik	9
1.6.2	Biochemische Diagnostik	9
1.6.3	Molekulargenetische Diagnostik	9
1.6.4	Pränataldiagnostik	10
1.7	Therapie	10
1.7.1	Symptomatische Therapie	10
1.7.2	Enzymersatztherapie	11
2.	Material und Methoden	12
2.1	Studiendesign	12
2.1.1	Studienart	12
2.1.2	Studienzeitraum	12
2.2	Patienten der Studie	12
2.2.1	Patientenkollektiv	12
2.2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien	13
2.3	Aufbau und Studienverlauf	13
2.4	Statistische Auswertung	14
2.5	Enzymersatztherapie	16
2.5.1	Replagal [®] und Fabrazyme [®]	16
2.5.2	Pharmakodynamik	17
2.5.3	Pharmakokinetik	18
2.5.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	19
2.6	Zielsetzung der Arbeit	20

Inhaltsverzeichnis

3.	Ergebnisse	22
3.1	Patientendaten und Erhebungen	22
3.1.1	Patienten	22
3.1.2	Prämedikation	24
3.1.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	26
3.2	Vergleich von Replagal® und Fabrazyme®	28
3.2.1	Lebensalter und Geschlecht	28
3.2.2	Therapiedauer	30
3.2.3	Infusionsdauer	30
3.2.4	Prämedikation	31
3.2.5	Beschwerdefreiheit	31
3.2.6.	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	32
3.3	Bedeutung des Lebensalters	33
3.3.1	Infusionsdauer	33
3.3.2	Prämedikation	34
3.3.3	Beschwerdefreiheit	35
3.3.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	36
3.4	Bedeutung des Geschlecht	39
3.4.1	Infusionsdauer	39
3.4.2	Prämedikation	40
3.4.3	Beschwerdefreiheit	40
3.4.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	40
3.5	Rolle der Therapiedauer	41
3.5.1	Infusionsdauer	41
3.5.2	Prämedikation	42
3.5.3	Beschwerdefreiheit	44
3.5.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	45
3.6	Rolle der Infusionsdauer	48
3.6.1	Prämedikation	48
3.6.2	Beschwerdefreiheit	50
3.6.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	51

Inhaltsverzeichnis

3.7	Bedeutung der Prämedikation	52
3.7.1	Beschwerdefreiheit	52
3.7.2	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	53
4.	Diskussion	57
4.1	Klinische Relevanz des Morbus Fabry	57
4.1.1	Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen bei Agalsidase α	58
4.1.2	Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen bei Agalsidase β	62
4.1.3	Verträglichkeit der Enzymersatztherapie bei Frauen	67
4.1.4	Ursachen für infusionsbedingte Reaktionen	68
4.1.5	Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen	69
4.1.6	Beginn der Enzymersatztherapie	70
4.2	Diskussion eigener Ergebnisse	70
4.3	Limitationen der Arbeit	72
4.4	Ausblick	73
5.	Zusammenfassung	75
6.	Literaturverzeichnis	77
7.	Anhang	84
7.1	Abbildungsverzeichnis	84
7.2	Tabellenverzeichnis	84
7.3	Patienteninformation und Fragebogen	86
7.4	Informationsbrief für die behandelnden Ärzte	88

Danksagung

Lebenslauf

1. Einleitung

1.1 Historischer Hintergrund

Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben die Dermatologen William Anderson in England und Johannes Fabry in Deutschland unabhängig voneinander Patienten mit klassischen Symptomen einer damals unbekanntes Krankheit. Bis heute ist Morbus Fabry Gegenstand intensiver Forschungen geblieben.

William Anderson (1842-1900) behandelte einen Patienten, der seit seiner Kindheit an purpurroten makulopapulösen Hautausschlägen litt. Diese „Angeio-keratoma“ in Verbindung mit kleineren Krampfadern, multikapillären Angiektasien und rektalen Blutungen brachten ihn zur Vermutung einer generalisierten Schädigung am Gefäßsystem [1]. Johannes Fabry (1860-1930) berichtete in seinem Artikel „Ein Beitrag zur Kenntniss [*sic!*] der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae)“ von einem Jungen, der ähnliche Hautveränderungen wie Andersons Patient zeigte und zusätzlich noch kleinere Gefäßaneurysmen, vergrößerte Lymphknoten und Albuminurie aufwies [2, 3]. Fabrys Bezeichnung „Angiokeratoma corporis diffusum“ hat sich bis heute gehalten. Das Krankheitsbild wurde im Laufe der Zeit immer weiter vervollständigt. So ergänzten Steiner und Voerner 1909 Akroparästhesien, Anhidrose, gesteigertes Kälte- und Wärmeempfinden, Sehstörungen und Diarrhö [4]. Im Jahre 1947 entdeckten Pompen und Rüter bei zwei betroffenen Brüdern, die an Niereninsuffizienz verstorben waren, abnorme Vakuolen in fast allen Blutgefäßen. Aufgrund dieser Tatsache nahmen sie an, dass es sich um eine generalisierte Speicherkrankheit handelte [5]. Sweeley und Klionsky lieferten 1963 den entscheidenden Hinweis für eine Fettstoffwechselstörung, indem sie angesammeltes Globotriaosylceramid (GL-3) und in geringerem Maße Galabiosylceramid (GL-2) aus der Niere eines verstorbenen Patienten isolierten und bestimmten [6]. Schließlich entdeckte Brady 1967 die eigentliche Ursache für die Erkrankung im Mangel an dem Enzym Ceramid-Trihexosidase (α -Galaktosidase A), das für den Abbau von GL-3 in den Lysosomen gebraucht wird [7]. Diese Entdeckung ermöglichte die Diagnose der Erkrankung durch Messung der α -Galaktosidase-Aktivität in verschiedenen Körperzellen oder –flüssigkeiten.

Bald darauf konnte Bishop die cDNA in voller Länge isolieren, sequenzieren und die gesamte Gensequenz der α -Galaktosidase ermitteln [8, 9]. Damit war die Voraussetzung geschaffen, Trägerinnen des defekten Gens durch Genanalyse eindeutig zu identifizieren.

Es lag nun nahe, das fehlende Enzym per Infusion zu ersetzen. So infundierte Mapes zwei Patienten Plasma mit intakter Ceramid-Trihexosidase [10] und Brady verabreichte das aus einer menschlichen Plazenta gewonnene Enzym intravenös [11]. In beiden Fällen sank die Konzentration des akkumulierten Substrats im Plasma ab.

Durch die Entwicklung molekulargenetischer Techniken ist es heutzutage möglich, ausreichende Mengen an humaner rekombinanter α -Galaktosidase herzustellen. Die moderne Enzymersatztherapie ist seit 2001 in Deutschland zur Behandlung des M. Fabry zugelassen. In Zukunft hofft man auf die viel versprechende Gentherapie, die eine dauerhafte Heilung ermöglichen könnte.

1.2 Epidemiologie

Es sind bislang mindestens 50 verschiedene lysosomale Speicherkrankheiten bekannt, von denen Morbus Fabry, nach Morbus Gaucher, am zweithäufigsten auftritt. Diese „orphan disease“ zieht sich durch alle ethnischen Gruppen. Angaben über die Inzidenz variieren zwischen 1 : 117.000 und 1 : 40.000 bei männlichen Neugeborenen [12]. Eine Screening-Studie mit 37.104 italienischen männlichen Neugeborenen ergab, dass das Auftreten des α -Galaktosidase A-Mangels bei einer von 3100 Lebendgeburten lag [13]. Die Inzidenz könnte sich sogar als noch höher erweisen, berücksichtigt man die mannigfaltigen Ausprägungen der Krankheit, inklusive der oft unterdiagnostizierten atypischen Varianten sowie die daraus resultierenden Fehldiagnosen [14].

Die atypischen Erscheinungsformen des Morbus Fabry weisen einen klinisch milder ausgeprägten Phänotyp auf. Die pathologischen Speicherphänomene beschränken sich auf Herz oder Nieren und die klassischen Manifestationen fehlen. Mittels genetischer Analyse konnte eine Missense-Mutation im Exon 6 auf dem α -Galaktosidase A-Gen identifiziert werden [15, 16]. Dieser Genabschnitt kodiert ein Enzym mit residueller α -Galaktosidase A-Aktivität [17]. Daraus kann geschlossen werden, dass Patienten mit der atypischen Form eine ausreichende α -Galaktosidase A-Aktivität besitzen können, um die Nieren und das vaskuläre Endothel zu schützen. Jedoch reicht die Enzymaktivität im Herzen nicht aus, um die progressive Ablagerung von Glykosphingolipiden in Myokardzellen zu verhindern [15]. Einen Nachweis für die renale Ausprägung lieferte ein Screening von 514 männlichen Hämodialysepatienten in SüdJapan. Die Prävalenz des Morbus Fabry betrug 1,2 %. Fünf von insgesamt sechs Betroffenen wiesen keine weiteren typischen Fabry-Symptome

auf [18]. Diese Beispiele zeigen, dass Morbus Fabry vor allem in Risikogruppen, wie Dialysepatienten [18-20] und Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie [21, 22], sehr wahrscheinlich unterdiagnostiziert ist.

Der Anteil der heterozygoten Trägerinnen in der Bevölkerung wird ähnlich hoch wie der der Männer eingeschätzt. Kontinuierlich erfasste demographische und klinische Daten der Fabry Outcome Survey (FOS) zeigten Ende 2005 eine Verteilung von 48 % Männern und 52 % Frauen. Beobachtet wurde eine Kohorte von 815 Patienten aus 13 europäischen Ländern [23].

1.3 Genetik

Es handelt sich bei der Multisystemerkrankung Morbus Fabry um einen X-chromosomal-rezessiven Erbgang. Dabei geben heterozygote Frauen das mutierte Gen mit einer 50 %-igen Wahrscheinlichkeit an ihre Kinder weiter. Die Söhne eines Erkrankten sind immer gesund, die Töchter erhalten jedoch vom Vater dessen defektes X-Chromosom. Aufgrund der randomisierten Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen können heterozygote Frauen sowohl asymptomatisch sein als auch manifest erkranken. Eine nur leicht reduzierte oder sogar niedrig normale Aktivität der α -Galaktosidase A kann eine Organbeteiligung bei Frauen nicht ausschließen. Betroffene Konduktorinnen werden deshalb mittlerweile als potentielle Patienten betrachtet und nicht nur als Überträger der Krankheit. Erkrankte Männer sind hemizygot und weisen deshalb eine stark erniedrigte oder gar fehlende α -Galaktosidase A-Aktivität auf, die im Plasma, in Leukozyten oder im Urin messbar ist.

Das α -Galaktosidase-Gen ist auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Locus Xq22.1) lokalisiert und ist 12 Kilobasen groß. Es enthält sieben Exons, die ein Vorläuferprotein von 429 Aminosäuren kodieren. Mittels Splicing wird das Signalpeptid von 31 Resten herausgeschnitten [24, 25].



Abb. 1: Schematische Darstellung eines X-Chromosoms mit Lage des α -Galaktosidase A-Gens (Locus Xq22.1) sowie Position und Größe seiner sieben Exons [26].

Der Gendefekt ist mit 429 Mutationen sehr heterogen. Bislang wurden 306 Punktmutationen (Missense, Nonsense und solche, die Splice-Stellen betreffen) sowie kleinere (weniger als 60 Nukleotide) und größere (bis zu mehreren Exons einschließlich) Neuaneordnungen entdeckt. Diese verschiedenen Mutationsformen können Erklärungen für die unterschiedlichen klinischen Manifestationen liefern.

Allerdings schließt eine negative Familienanamnese die Diagnose Morbus Fabry nicht aus, da aufgrund theoretischer Betrachtungen die spontane de-novo-Mutation bei der Fabry-Erkrankung auf 3-10 % aller Fälle geschätzt wird [27].

1.4 Pathophysiologie

Das lysosomale Enzym α -Galaktosidase A (Ceramid-Trihexosidase) ist ein homodimeres Glykoprotein, bei dem jedes Monomer aus zwei Domänen besteht. Eine Domäne (1) enthält das aktive Zentrum, das unter anderem notwendig für die Sortierung und Steuerung des Enzyms bis zum passenden Organell ist. Die C-terminale Domäne (2) besteht aus acht antiparallelen β -Strängen [28].

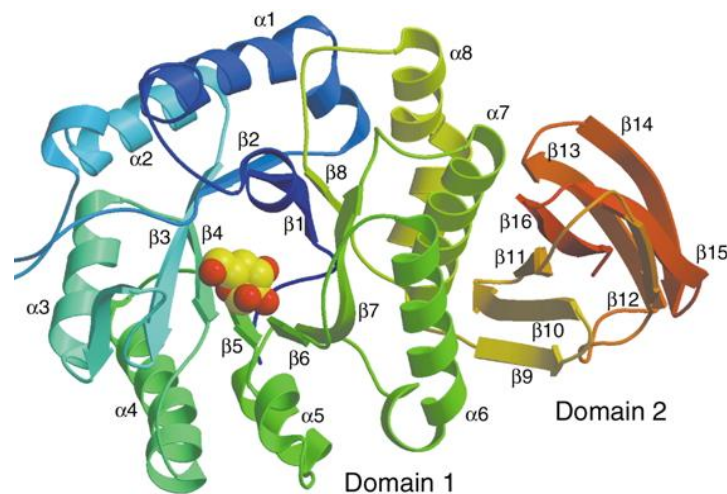


Abb. 2: Struktur des α -GAL-Monomers. N-terminales Ende blau, C-terminales Ende rot markiert. Das aktive Zentrum in der Domäne 1 enthält das Galaktose-Substrat (gelbe und rote Atome) [28].

Jedes Monomer besitzt zusätzlich drei, jeweils über die Aminosäure Asparagin (N) verknüpfte, potentielle Bindungsstellen für Zuckerreste. Wird das Asparagin N215 in Folge einer Mutation durch Serin ersetzt, besteht keine Verknüpfungsmöglichkeit mehr, der Transport des Enzyms in die Lysosomen wird gestört, ein Auslöser zur Entwicklung des Morbus Fabry [28].

Synthetisiert und glykolysiert wird diese saure Hydrolase im rauen Endoplasmatischen Retikulum. Anschließend erfolgt im Golgi-Apparat der Umbau endständiger Mannosebausteine in den Oligosaccharidseitenketten zu Mannose-6-Phosphat-Resten, die sich an den entsprechenden Rezeptor binden und sich dann als Clathrin-umhülltes-Vesikel abschnüren. Dieses Transportvesikel verschmilzt mit dem späten Endosom. Der saure pH-Wert in diesem Zellkompartiment führt zur Dissoziation des M6P-Rezeptors vom Enzym. Über ein Transportvesikel gelangt die Hydrolase ins Lysosom, wo sie die Abspaltung von terminalen α -Galaktosyl-Ketten aus Oligosacchariden, Glykoproteinen und Glykolipiden katalysiert [28-31].

Der Golgi-Apparat sortiert eine geringe Menge des Enzyms als Sekret aus, das, vom Rezeptor befreit, exozytiert wird. Andere mit dem M6P-Rezeptor ausgestattete Zellen können das Enzym endozytieren und mit Hilfe des Clathrin-coated-Vesicels den Endosomen zuführen (siehe Abb.3).

Einleitung

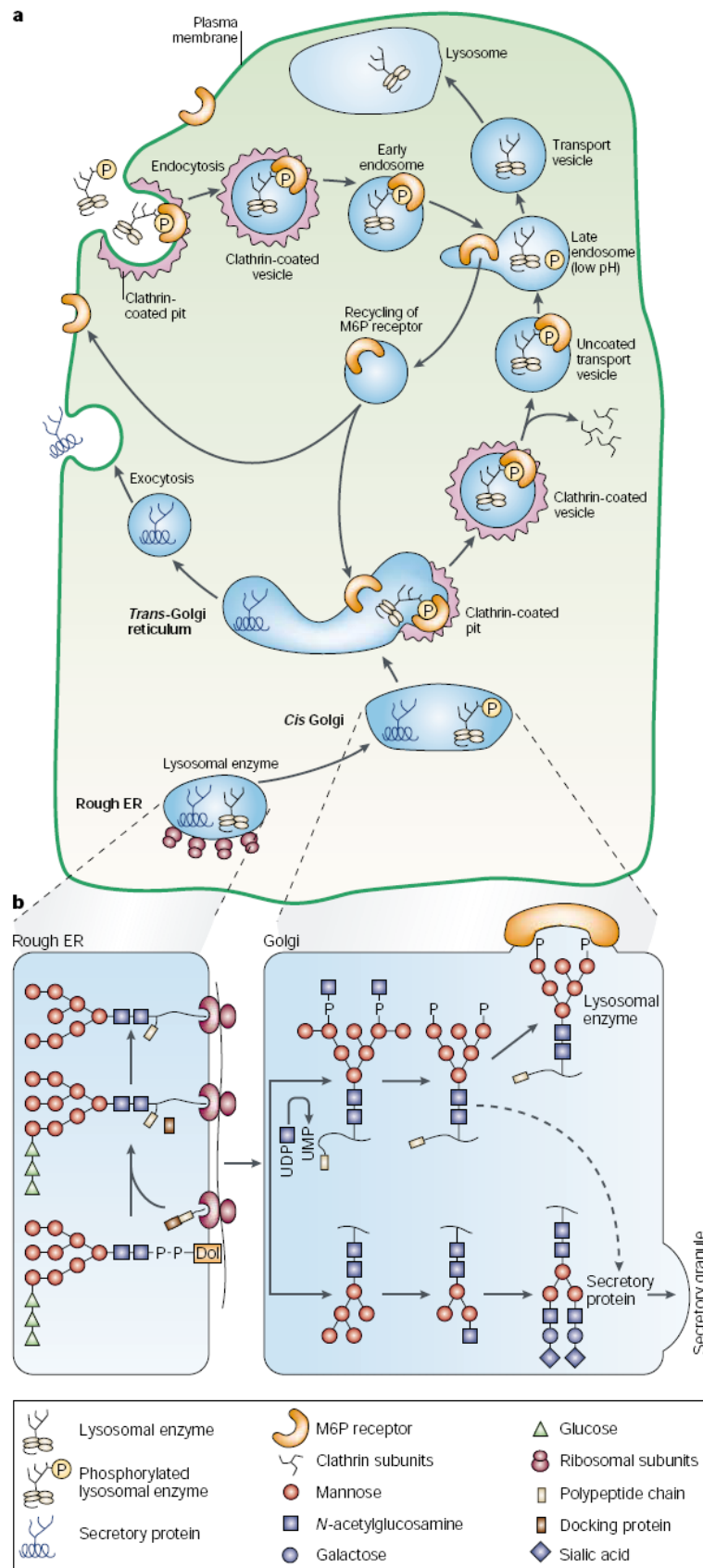


Abb. 3: Transport von neu synthetisierten lysosomalen Enzymen [29].

Die ineffektive Aktivität der α -Galaktosidase A bei Patienten mit Morbus Fabry führt zur progressiven Akkumulation von neutralen Glykosphingolipiden mit terminalen α -D-Galactosyl-Resten in den Lysosomen von den meisten nichtneuronalen Geweben und Körperflüssigkeiten [12, 28]. Diese Stoffwechselprodukte kommen als Oberflächenbestandteile der Plasmamembran und in einigen intrazellulären Membranen vor. Im Plasma treten sie assoziiert mit Lipoproteinen auf.

Der Hauptbestandteil der Ablagerungen sind Globotriaosylceramide (GL-3). Deren hydrophober Anteil enthält Ceramid, das aus einem Sphingosin- und einem Fettsäurerest mit einer Kettenlänge zwischen 16 und 26 Kohlenstoffatomen besteht. Der hydrophile Anteil umfasst einen Glukoserest sowie zwei Galaktosereste (Abb. 4).

Beim Gesunden spaltet die α -Galaktosidase A den terminalen α -D-Galactosyl-Rest ab. Es entsteht Laktosylceramid.

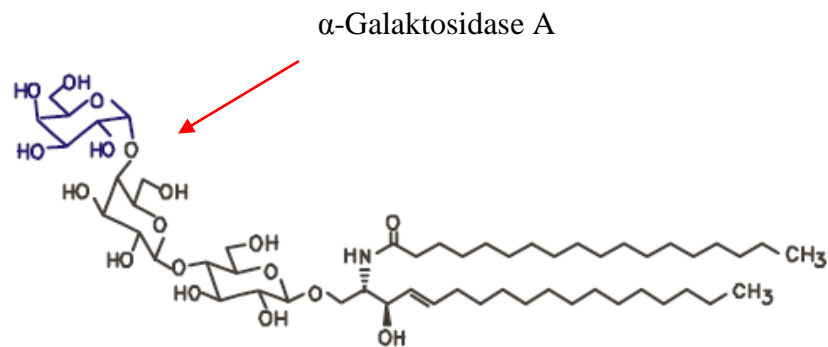


Abb. 4: Ein Vertreter der Globotriaosylceramide und Angriffsort der α -Galactosidase A. Modifiziert nach [32].

In geringerem Maße lagern sich auch Digalaktosylceramide (Galabiosylceramide, GL-2) ab, die nicht zu Galaktosylceramiden abgebaut werden können. Dies erfolgt jedoch, im Gegensatz zu GL-3, gewebespezifisch, zum Beispiel in Niere, rechtem Herz und Spinalganglien [12].

Patienten, die die Blutgruppenantigene B oder B1 besitzen, können zusätzlich die vorhandenen Ceramid-Hexasaccharide nicht abbauen [33].

1.5 Klinik

Die Substratanhäufung in glatten Muskel- und Endothelzellen der Gefäße, verschiedenen Nierenzelltypen, Kardiomyozyten und anderen Zellen beginnt schon intrauterin und führt zu morphologischen Veränderungen, die mit funktionellen Beeinträchtigungen einhergehen.

Einleitung

Erste klinische Manifestationen können bereits im Kindes- oder Jugendalter auftreten. Die Akkumulation der Glykosphingolipide schreitet mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich fort und führt zu weiteren Komplikationen (siehe Tab. 1) [34].

Organsystemklasse	Symptome
Peripheres und zentrales Nervensystem	Verminderte Speichel-, Tränenproduktion, Hypo- bis Anhidrose Akroparästhesien, brennende Schmerzkrisen an Händen und Füßen Kopfschmerzen, transitorische ischämische Attacken, Apoplex vaskuläre Demenz, Depressionen, Psychosen seltener Blutungen, Hirnnervenausfälle, Hydrozephalus
Gastrointestinaltrakt	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, gestörte Darmmotilität, gastraler Reflux, postprandiale kolikartige Schmerzen
Vestibulokochleäres System	Hochtonverlust, Tinnitus, Ertaubung Vertigo
Augen	Cornea verticillata, Fabry-Katarakt, erweiterte Retina- und Konjunktivengefäße
Herz	linksventrikuläre Hypertrophie, Herzinsuffizienz, Dilatation der Aortenwurzel Herzklappen- und Reizleitungsstörungen, Rhythmusstörungen Angina pectoris, Myokardinfarkt
Nieren	Protein-, Hämaturie renale Hypertonie, renaler Diabetes insipidus progrediente Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit
Lunge	obstruktive Atemwegserkrankungen
Venen, Lymphgefäße	periphere Lymphödeme, vor allem an Unterschenkeln, Füßen, Händen und im Gesicht
Haut	Angiokeratoma corporis diffusum: rot bis blauschwarze Gefäßektasien, vor allem in der Umbilikal- und Genitalregion sowie an der oralen Mukosa und den Konjunktiven, aber auch am Stamm und den Extremitäten
Sonstige	Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit Wachstumsstörungen, vergrößerte Gesichtszüge Fertilitätsstörungen, Impotenz degenerative Gelenkveränderungen, aseptische Knochennekrosen

Tab. 1: Klinische Manifestationen bei Morbus Fabry. Modifiziert nach Desnick [12] und Grau [35].

Der vorzeitige Tod kann durch Herz-, Nierenversagen oder zerebrovaskuläre Komplikationen eintreten [36].

Die mediane Lebenserwartung beträgt bei Männern ohne Therapie 50 [37] und bei Frauen durchschnittlich 70 Jahre [38].

1.6 Diagnostik

1.6.1 Klinische Diagnostik

Der Zeitabstand zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung beträgt sowohl bei Männern als auch bei Frauen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der unspezifischen Natur der ersten Symptome im Durchschnitt etwa 12 Jahre. Diagnosestellung erfolgt bei Männern mit circa 26 und bei Frauen mit circa 31 Jahren [23].

Die Symptomerkenkung erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen, da verschiedenste Organsysteme betroffen sind. Klinisch wird die Diagnose mittels sorgfältiger körperlicher Untersuchung und genauer Familienanamnese gestellt. Das Untersuchungsprogramm enthält einen standardisierten Schmerzerfassungsbogen, neurologische Tests, Hörprüfung, Tinnitusanamnese, Schweißtest sowie apparative Organdiagnostik von Herz, Lunge, Niere, Bauchorganen und Haut. Mittels Spaltlampenuntersuchung findet man bei fast allen Hemizygoten eine charakteristische Hornhauttrübung (Cornea verticillata) [12, 39].

1.6.2 Biochemische Diagnostik

Um Genträger ausfindig zu machen, stehen unter anderem auch biochemische Analysen zur Verfügung. So kann die Diagnose bei Hemizygoten durch Nachweis einer fehlenden oder reduzierten α -Galaktosidase A-Aktivität in Plasma, Leukozyten, Tränenflüssigkeit und kultivierten Hautfibroblasten gestellt werden. Zusätzlich können Gewebebiopsien aus Niere, Haut oder Myokard die Ablagerung der Ceramide verifizieren. Unter dem Mikroskop zeigen sich hierbei charakteristische doppelbrechende Lipidsubstrate („Malteserkreuz“), die auch in Harnablagerungen zu finden sind [12].

1.6.3 Molekulargenetische Diagnostik

Die molekulargenetische Untersuchung dient der exakten Spezifizierung der Mutation im α -Galaktosidase A-Gen. Dies ist vor allem bei heterozygoten Konduktorinnen wichtig, da

eine Enzymaktivität im Normbereich eine Erkrankung wegen der randomisierten X-Chromosom-Inaktivierung nicht ausschließt [12].

Der Nachweis einer Mutation gilt als ein sicherer diagnostischer Faktor, wird aber bisher nur in spezialisierten Labors durchgeführt.

1.6.4. Pränataldiagnostik

Männliche Hemizygote lassen sich pränatal bereits in der neunten beziehungsweise zehnten Schwangerschaftswoche mittels Messung der α -Galaktosidase A-Aktivität in den Chorionzotten oder ab der 15. Schwangerschaftswoche in kultivierten Amnionzellen identifizieren. Möglich ist auch die Untersuchung des XY-Phänotyps. Weibliche heterozygote Föten können pränatal identifiziert werden, falls die Familienmutation bekannt ist [12, 40].

1.7 Therapie

1.7.1 Symptomatische Therapie

Vor Einführung der Enzymersatztherapie war die Behandlung von lysosomalen Speicherkrankheiten palliativ. Heute ergänzt die symptomatische Therapie die inzwischen gängige Substitutionstherapie.

Die verschiedenen Symptome werden trotz ihrer jeweiligen unterschiedlichen Pathomechanismen mittels Standardinterventionen behandelt.

Komplikation	Symptomatische Behandlung
Schmerz a) chronisch b) Krisen	Antikonvulsiva nichtsteroidale Antiphlogistika, Opiate
Angiokeratom	Argon-Lasertherapie
Renale Komplikationen a) Proteinurie b) terminale Niereninsuffizienz	ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten Dialyse, Transplantation
Kardiovaskuläre Komplikationen a) pectangiöse Beschwerden b) Herzinsuffizienz	β -Blocker, Nitrate, Calciumantagonisten, Ballondilatation, Stentimplantation, Bypassoperation Diuretika, ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten, Digoxin

c) ventrikuläre Tachyarrhythmie	Antiarrhythmika, Antikoagulantien, Implantation eines Defibrillators
d) symptomatische Bradykardie	möglichst keine Amiodaron-Gabe (evtl. Wirkungsschwächung der α -Galaktosidase)
e) Hypertonie	Herzschrittmacher
Gastrointestinale Symptome	strikte Kontrolle mit z.B. ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten, Vermeidung von β -Blockern bei Sinusbradykardie
Gastrointestinale Symptome	fettarme Diät, Pankreasenzyme, Motilitätssteigerung
Hyperlipidämie	Statine
Zerebrovaskuläre Komplikationen	Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien

Tab. 2: Möglichkeiten zur symptomatischen Behandlung, modifiziert nach Breunig [30] und Hughes [41].

1.7.2 Enzymersatztherapie

Die Fabry-Erkrankung ist auf eine Akkumulation von vorwiegend Globotriaosylceramid im Plasma und in den Lysosomen vieler Zelltypen zurückzuführen. Glykosphingolipide werden beim Gesunden durch das Enzym α -Galaktosidase A abgebaut. Mit der Anwendung der Enzymersatztherapie durch Infusion von humaner rekombinanter α -Galaktosidase A kann die fehlende Enzymaktivität behoben werden. Die Reduktion der angereicherten Stoffwechselprodukte ist histologisch nachweisbar. Ziel ist eine Stabilisierung beziehungsweise eine Verbesserung der Symptome [42, 43].

Seit Mitte 2001 therapiert das Fabry-Zentrum Würzburg erfolgreich Patienten ambulant mit der rekombinanten Agalsidase α oder alternativ mit Agalsidase β .

Die Behandlung kann bei jungen Menschen den Krankheitsausbruch verhindern, bei älteren Patienten den Krankheitsverlauf anhalten oder sogar umkehren [44]. Eingeschränkt wird die kausale Therapie von lysosomalen Speicherkrankheiten durch die relativ schlechte Aufnahme des rekombinanten Enzyms in das Bindegewebe, speziell in Knochen und Knorpel, sowie dessen Unvermögen, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [29]. Zudem stellen die regelmäßigen Infusionen eine große Belastung für die Patienten dar.

Zur Beurteilung des Therapieerfolges sowie dessen Optimierung gehören wiederholt jährliche renale und vaskuläre Kontrolluntersuchungen [30].

Details werden im Kapitel 2.5 erläutert.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienart

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine cross-sektionale, nicht-randomisierte, klinische Studie. Sie stellt die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen der Enzymersatztherapie bei Morbus Fabry dar. Auf eine Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen verzichtet.

2.1.2 Studienzeitraum

Die Datenerfassung per Post, E-Mail und Telefon erfolgte über 6 Monate im Zeitraum vom 01.05.2008 bis zum 31.11.2008.

2.2 Patienten der Studie

2.2.1 Patientenkollektiv

Im Fabry-Zentrum der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Würzburg wurden im festgelegten Zeitraum 134 Patienten mit Morbus Fabry betreut, 101 (75,4 %) männlichen und 33 (24,6 %) weiblichen Geschlechts.

Eine Behandlung mit einem der zwei verfügbaren exogenen Enzyme erhielten 63 Erkrankte (47,0 %). Sie wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten einen Fragebogen. Von vier dieser Patienten konnten keine auswertbaren Datensätze erhoben werden, womit sich eine Rücklaufquote von 93,7 % ergab.

54 Patienten (37 männlich, 17 weiblich) erhielten eine Behandlung mit Agalsidase β (Fabrazyme[®]) der Firma Genzyme. Dies entsprach 40,3 % der in Würzburg gemeldeten Betroffenen.

Agalsidase α (Replagal[®]) der Firma Shire wurde fünf (3,7 %) Patienten, darunter zwei Frauen und drei Männer, verabreicht.

	Studienteilnehmer				Restliche Patienten	
	Fabrazyme®		Replagal®			
	n	%	n	%	n	%
Gesamt	54	40,3	5	3,7	75	56,0
Männer	37	27,6	3	2,2	61	45,6
Frauen	17	12,7	2	1,5	14	10,4

Tab. 3: Aufteilung der Morbus Fabry Patienten nach Therapie und Geschlecht in Anzahl und Prozentsatz.

2.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie einbezogen wurden ausschließlich Patienten mit gesicherter Diagnose des Morbus Fabry, die auch eine Enzyersatztherapie erhielten (n = 63). Die Diagnosestellung erfolgte durch typische klinische Befunde, die Bestimmung der α -Galaktosidase A-Aktivität auf weniger als 0,4 nmol/min/mg Protein in den Leukozyten und/oder durch den Nachweis einer Mutation im α -Galaktosidase-Gen.

Patienten ohne Enzyersatztherapie wurden ebenso von der Studie ausgeschlossen wie diejenigen, von denen keine verwertbaren Daten vorlagen.

2.3 Aufbau und Studienverlauf

Die 59-köpfige Kohorte bestand aus 19 weiblichen (32,2 %) und 40 männlichen (67,8 %) Patienten (Zusammensetzung siehe 3.1). Im untersuchten Zeitraum verstarb keiner der Patienten. Alle Patienten durchliefen vor Therapieeinleitung einen standardisierten Untersuchungsplan [45]. Die Indikation zur Einleitung einer Enzyersatztherapie erfolgte bei 63 Patienten.

Nach den derzeit gültigen Empfehlungen zum Management des Morbus Fabry [46] wurden die Patienten gründlich untersucht und die aktuelle Anamnese erhoben. Die Enzymgabe erfolgte bei allen Patienten ambulant. Unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes wurde Fabrazyme® in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht oder Replagal® von 0,2 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Es folgte eine Überprüfung möglicher Infusionsreaktionen. Dieses Prozedere wiederholte sich im Abstand von 14 Tagen. Eine Therapie-

kontrolle erfolgte alle zwölf Monate in der Fabry Ambulanz der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg. Bei guter Verträglichkeit der Therapie konnten nach sechs bis acht Infusionen die weiteren Verabreichungen von einem heimatnahen Arzt durchgeführt werden [46].

Patienten, die nach der Enzyersatzinfusion über Nebenwirkungen klagten, erhielten circa drei Stunden vor ihrer Infusion eine orale Prämedikation. Je nach Verträglichkeit wurden 500 mg Paracetamol, 1,34 mg Tavegil, 150 mg Ranitic, 50 mg Cortison oder eine Kombination aus diesen vier Medikamenten verabreicht.

Alle Teilnehmer erhielten ein Informationsblatt zur beabsichtigten Studie zugesandt mit der Bitte, den beiliegenden Fragebogen (siehe Anhang 7.4) ausgefüllt in einem frankierten Umschlag an die Fabry Ambulanz zurückzuschicken.

Neben persönlichen Daten standen medizinisch relevante Informationen im Vordergrund: verabreichtes Enzym, Therapie- und Infusionsdauer sowie eine eventuelle Prämedikation. Aus zwölf vorgegeben Befindlichkeiten wurde die Verträglichkeit der Infusion durch Ankreuzen beurteilt. Die Patienten konnten die Dauer der Nebenwirkungen angeben und hatten die Möglichkeit für sonstige Anmerkungen.

Gleichzeitig bekamen die behandelnden Ärzte eine Mitteilung über die geplante Erhebung (siehe Anhang 7.5).

Erfolgte keine Rückantwort, wurden die Patienten erneut nach einer Adressenrecherche telefonisch oder per E-Mail kontaktiert. Drei Fabrazyme[®]- und ein Replagal[®]-Patient waren trotz großer Bemühungen nicht erreichbar, ihre Daten standen für eine Auswertung nicht zur Verfügung. Die Rücklaufquote betrug somit 93,7 %.

Vier mit Fabrazyme[®] behandelte Patienten machten zur Therapiedauer keine Angaben. Einer davon erhielt als Prämedikation bei Bedarf Acetylcystein sowie Loratadin und wurde deshalb bei Fragen bezüglich der Prämedikation nicht berücksichtigt.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS Statistics 17.0 für Windows durchgeführt. Von den ermittelten Patientendaten liegen die Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichungen (SD) beziehungsweise ihre Mediane vor. Hat die Software das Testergebnis $p = 0,000$ ausgewiesen, wurde es als $p < 0,001$ beschrieben. Testergebnisse mit

$p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen, das heißt als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde 0,05 gewählt.

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser deskriptiv projektierten Studie wurden folgende Testungen durchgeführt:

Die Messwerte für das Lebensalter ($p = 0,44$) und die Therapiedauer ($p = 0,64$) wiesen keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilung auf. Deswegen kam hier jeweils der t-Test (Mittelwertevergleich für zwei unabhängige Stichproben) zur Anwendung.

Da sich die Messwerte für die Infusionsdauer ($p < 0,001$) als nicht normalverteilt erwiesen, erfolgte die Signifikanz-Testung mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Dieser nicht-parametrische Rangtest vergleicht die Verteilungen zweier unabhängiger Stichproben und stellt damit ein parameterfreies Analogon zum t-Test dar.

Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test angewendet, der Häufigkeitsdaten auf signifikante Unterschiede untersucht. Genutzt wurde dazu der Chi-Quadrat-Wert von Pearson.

Lagen zwei stetige Variable vor, so wurde zur Prüfung des Zusammenhangs der Korrelationskoeffizient ermittelt:

- Beim Produkt-Moment-Korrelations-Test nach Pearson müssen die beiden zu korrelierenden Variablen gaußverteilt sein und es muss eine abhängige Stichprobe vorliegen. Es handelt sich um ein metrisches Skalenniveau.
- Die nicht-parametrische Rangkorrelation nach Spearman betrachtet Unterschiede in den Rangplätzen der beiden zusammengehörigen Werte eines Wertepaares, weshalb eine abhängige Stichprobe vorliegen muss. Sie findet Anwendung, wenn keine Normalverteilung vorliegt.

Der Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und $+1$ annehmen. Bei einem Wert von $+1$ (bzw. -1) besteht ein vollständig positiver (bzw. negativer) linearer Zusammenhang zwischen den betrachteten Merkmalen. Je näher der Korrelationskoeffizient bei $+1$ oder -1 liegt, desto stärker ist die Abhängigkeit der beiden Messungen. Beträgt der Wert 0 , so hängen die beiden Merkmale überhaupt nicht linear voneinander ab.

2.5 Enzyersatztherapie

2.5.1 Replagal[®] und Fabrazyme[®]

Die European Medicines Agency (EMA) ließ 2001 die beiden einzigen verfügbaren rekombinanten α -Galaktosidase A-Präparate zur Enzyersatztherapie des Morbus Fabry in Europa zu [47].

Agalsidase α , mit dem Handelsnamen Replagal[®] (Shire Human Genetic Therapies, 700 Main Street, Cambridge, Massachusetts 02139, USA) wird alle zwei Wochen mit einer empfohlenen Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht durchschnittlich 40 Minuten intravenös infundiert. Der Wirkstoff ist das auf gentechnologischem Weg aus einer humanen Fibroblasten-Zelllinie produzierte menschliche Protein α -Galaktosidase A. Die Infusionslösung enthält zusätzlich Mononatriumphosphat, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Wasser [48].

Fabrazyme[®] der Firma Genzyme Corporation (500 Kendall Street, Cambridge, Massachusetts 02142, USA) besitzt als wirksamen Bestandteil Agalsidase β . Diese rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A wird mittels DNA-Technologie aus Säugerzellkulturen der Ovarien des chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen.

Die empfohlene Dosierung von Agalsidase β beträgt 1 mg/kg Körpergewicht im Abstand von 14 Tagen als intravenöse Infusion. Das Arzneimittel beinhaltet des Weiteren Mannitol, primäres Natriumphosphat-Monohydrat und sekundäres Natriumphosphat-heptahydrat [49].

Der Proteinanteil beider α -Galaktosidase A-Präparate wird von der gleichen humanen DNA-Sequenz kodiert, die auch in Säugetierzellen exprimiert wird. Aufgrund posttranslationaler Modifikationen und Umbauprozesse während der Glykolisierung sind beide Enzymstrukturen nicht identisch. Dies führt zu geringfügigen Unterschieden in biologischen und biochemischen Eigenschaften. Hinsichtlich der Immunogenität, spezifischer Aktivität und Effektivität sind die Pharmaka jedoch vergleichbar [28, 44, 50, 51].

Wegen einer theoretischen Hemmung der intrazellulären α -Galaktosidase-Aktivität sollte keines der beiden Medikamente zusammen mit Chloroquin, Amiodaron, Benoquin oder Gentamicin appliziert werden [44].

Die folgende Tabelle führt einige wichtige Unterschiede beider Präparate auf.

	Agalsidase α	Agalsidase β
Herstellung	humane Zellen	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters
Glykosylierungstyp	human	nichthuman
Sialinsäure / Mannose-6-Phosphat Verhältnis	3,63	1,23
N-Glykosylneuraminsäure	nein	ja
Auftreten von IgG-Antikörpern	ungefähr 55 %	ungefähr 80 %
Auftreten von IgE-Antikörpern	nein	ja
Infusionsreaktionen	ungefähr 10 %	ungefähr 50 %
Dosis	0,2 mg/kg KG / 2 Wochen	1 mg/kg KG / 2 Wochen
Dauer der Infusion	40 Minuten	2 – 4 Stunden

Tab. 4: Vergleich der beiden Enzyersatzpräparate Agalsidase α (Replagal[®]) und Agalsidase β (Fabrazyme[®]). (KG = Körpergewicht). Modifiziert nach Lidove [52].

2.5.2 Pharmakodynamik

Nach intravenöser Verabreichung einer der beiden Wirkstoffe wird dieser schnell aus dem Kreislauf eliminiert. Die Steuerung und Aufnahme erfolgt vor allem mit Hilfe des Mannose-6-Phosphat-Rezeptors in die Lysosomen von Gefäßendothel und Parenchymzellen [49].

Der erhöhte pathologische Globotriaosylceramid-Spiegel im Plasma der Patienten sank um annähernd 50 % [44] und korrelierte direkt mit der Beseitigung der mikrovaskulären Ablagerungen [53]. Die GL3-Clearance im Plasma war dosisabhängig und im Gewebe zusätzlich noch organabhängig [42].

Bei 69 % der therapierten Patienten wurde die GL3-Ablagerung in den mikrovaskulären Endothelzellen der Niere nahezu vollständig beseitigt. In der Placebo-Gruppe blieb sie unverändert bestehen [53]. Die Funktion der Niere stabilisierte sich während der Behandlungsdauer und die Fraktion normaler Glomeruli nahm signifikant zu [54]. Patienten mit zu Beginn geringeren Nierenfunktionsstörungen zeigten im Vergleich zu stärker Geschä-

digten bessere Behandlungsergebnisse [43]. Die Enzymersatztherapie kann zu einem Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie und zu einer verbesserten regionalen Myokardfunktion führen [54, 55]. Patienten berichteten unter dieser Behandlung über eine signifikante Schmerzabnahme, eine steigende Fähigkeit zu schwitzen und den Gewinn einer besseren Lebensqualität [42, 54]. Die Enzymersatztherapie verzögerte im Vergleich zur Placebo-Gruppe das Auftreten von renalen, kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen sowie den Tod hinaus [43].

Über 80 % der Patienten mit klassischem Morbus Fabry, die keine oder nur geringe α -Galaktosidase A-Aktivität aufwiesen, entwickelten nach 4-6 Infusionen nichtneutralisierende IgG-Antikörper. Bei einigen dieser Patienten traten infusionsbedingte Reaktionen auf, die jedoch nicht die Sicherheit und Effektivität der Behandlung beeinflussten [29, 53, 54, 56]. Mit der Zeit fielen die Antikörpertiter bei serokonvertierten Patienten ab und es konnte schließlich zu einer Toleranz des infundierten Enzyms kommen [29]. Bei Infusion von Agalsidase β konnten im Gegensatz zu Agalsidase α -Infusionen zusätzlich noch IgE-Antikörper auftreten [52].

2.5.3 Pharmakokinetik

Eine einzelne Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht Agalsidase α führte zu einem biphasischen Verteilungs- und Eliminationsprofil im Kreislauf. Die pharmakokinetischen Eigenschaften blieben im Wesentlichen unbeeinflusst von der Dosis des Enzyms, wobei die Eliminationshalbwertszeit bei männlichen Patienten 108 ± 17 Minuten betrug. Nach 6 Monaten Replagal[®]-Behandlung wiesen 12 von 28 Patienten eine deutliche Beschleunigung der Clearance auf. Gleichzeitig stieg die Entwicklung von Antikörpern mit niedrigem Titer auf das Präparat, was jedoch die Therapie nicht beeinflusste [48].

Nach intravenöser Verabreichung mit unterschiedlichen Dosen von Agalsidase β (0,3 – 3 mg/kg KG) stieg die Plasmakonzentration mehr als dosisproportional an, was auf eine sättigbare Kinetik hinweist. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit ist dosisabhängig und lag bei einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 300 Minuten und einer Verabreichung alle zwei Wochen bei 80 – 120 Minuten. Nach IgG-Serokonversion verringerte sich die Clearance, dagegen erhöhte sich die Halbwertszeit [49].

Beide rekombinanten Enzyme unterliegen vermutlich keinen speziellen Ausscheidungsmechanismen von Leber oder Niere, sondern werden wie andere Proteine auch

hydrolysiert. Die Ausscheidung über die Niere ist nur geringfügig, deshalb ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich [48, 49].

2.5.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Beide Präparate werden prinzipiell gut vertragen. Trotzdem können unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Sie sind in der folgenden Tabelle nach Organsystemklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Organsystemklasse	Sehr häufig > 10 %	Häufig 1 % bis 10 %	Gelegentlich 0,1 % bis 1 %
Infektionen und Infestation		Nasopharynx	Rhinitis
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Parästhesie	Schwindelgefühl, Somnolenz, Hypästhesie, brennendes Gefühl, Lethargie, Synkope	Hyperästhesie, Tremor
Augenerkrankungen		verstärkte Tränenbildung	Augenpruritus, okuläre Hyperämie
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths		Tinnitus, Vertigo	Aurikularschwellung, Ohrenschmerzen
Herzkrankungen		Tachy-, Bradykardie, Herzklopfen	Sinusbradykardie
Gefäßerkrankungen		Rötungen des Gesichts, Hyper-, Hypotonie, Blässe, Hitzewallungen	peripheres Kältegefühl
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums		Dyspnoe, verstopfte Nase, Engegefühl im Hals, pfeifender Husten	Bronchospasmus, Pharyngolaryngalschmerzen, Rhinorrhoe, Tachypnoe, Verengung der oberen Atemwege
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen	Magenbeschwerden, Schmerzen im oberen Bauchraum, orale Hypästhesie, Durchfall	Dyspepsie, Dysphagie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes		Pruritus (auch generalisiert), Erythem, Nesselsucht, angioneurotisches Ödem, Gesichtsschwellung, (makulopapulöser) Ausschlag	Levido reticularis, erythematöser Ausschlag, pruritischer Ausschlag, Pigmentierungsstörung der Haut, Hautbeschwerden

Skelettmuskulatur, Bindegewebes- und Knochenkrankungen		Glieder-, Muskel-, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Arthralgie, Skelettmuskelsteifheit	Skelettmuskelschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost, Fieber, Kältegefühl	Müdigkeit, Brustbeschwerden, Hitzegefühl, Ödem der Gliedmaßen, Schmerzen, Asthenie, Brustschmerzen, Gesichtsoedem, Hyperthermie	Hitze-, Kältegefühl, grippeähnliche Erkrankungen, Schmerzen / Reaktionen / Thrombosen am Verabreichungsort, Unwohlsein, Ödem

Tab. 5: Nebenwirkungen bei Fabrazyme[®] nach Organsystemklasse und Häufigkeit. Modifiziert nach Fachinformation Fabrazyme[®] [49].

Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion, meist Pyrexie, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Rötung und Müdigkeit (siehe auch Tab. 5) [29, 48]. Gelegentlich treten auch ernsthafte infusionsbedingte Reaktionen auf.

Obwohl beide Präparate in verschiedenen Dosen verabreicht werden, ist das anfängliche Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen ungefähr gleich: 57 % bei Replagal[®] (0,2 mg/kg KG) und 59 % bei Fabrazyme[®] (1 mg/kg KG). Anaphylaktische Reaktionen traten bisher nicht auf [44].

Eine Milderung der infusionsbedingten Symptome verspricht die Verlängerung der Infusionsdauer [29]. Leichte bis mäßiggradige Reaktionen können zusätzlich konservativ mit einer Prämedikation, wie zum Beispiel Ibuprofen, Antihistaminika und Antipyretika, behandelt werden. In schwierigeren Fällen müssen Kortikosteroide verabreicht werden. Ist eine Toleranz erreicht, sinken die Infusionsreaktionen und die Infusionsrate kann dementsprechend langsam gesteigert werden [44].

2.6 Zielsetzung der Arbeit

Die Infusion von humaner rekombinanter α -Galaktosidase A als neue und erste spezifische Therapieform zur Behandlung des Morbus Fabry wurde in Europa im Jahr 2001 und in den USA im Jahr 2003 von den Arzneimittelbehörden zugelassen. Auftretende Nebenwirkungen bei der Behandlung des Morbus Fabry mit den Enzyersatzpräparaten Replagal[®] und Fabrazyme[®] sind bisher oft nur über eine kurze Therapiedauer und unter Studienbedingungen bzw. im Zulassungsverfahren ermittelt worden. Die vorliegende

Dissertation erfasst objektiv, systematisch und standardisiert sieben Jahre nach der Zulassung einer neuen Therapie das in der Praxis relevante Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen unter der Enzyersatztherapie. Alle Patienten wurden über das Fabry-Zentrum der Universitätsklinik Würzburg betreut. Zusätzlich werden anhand von Geschlecht, Prämedikation, Lebensalter, Therapie- und Infusionsdauer beide Präparate auf ihre Verträglichkeit miteinander verglichen und ihr Einfluss auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen untersucht.

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten und Erhebungen

3.1.1 Patienten

An der Untersuchung nahmen 59 Patienten teil, darunter 40 Männer und 19 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug $44,0 \pm 11,7$ Jahre. Die Angaben der Patienten sind in den folgenden Tabellen aufgeführt.

Replagal[®]

Patient	Geschlecht	Alter / Jahre	Therapie / Monate	Infusion / Minuten	Prämedikation	Nebenwirkungen
1	m	17	13	40	-	-
2	m	23	56	40	-	-
3	m	32	14	120	ja	ja
4	w	48	13	40	-	ja
5	w	58	1	60	-	ja

Tab. 6: Datenerhebungen bei Replagal[®]-Patienten (– = keine).

Fabrazyme[®]

Patient	Geschlecht	Alter / Jahre	Therapie / Monate	Infusion / Minuten	Prämedikation	Nebenwirkungen
6	m	20	21	150	ja	ja
7	m	23	5	240	-	-
8	m	24	21	120	-	ja
9	m	24	25	120	-	-
10	m	29	5	150	ja	-
11	m	31	24	180 – 240	ja	ja
12	m	36	o. A.	210	-	-
13	m	37	85	90 – 120	-	ja
14	m	37	13	300	ja	ja
15	m	37	o. A.	120	ja	ja
16	m	39	85	120	-	ja
17	m	39	88	120	ja	ja
18	m	39	81	150	-	ja
19	m	40	37	120	-	-
20	m	41	56	120	-	-
21	m	41	82	120	-	ja
22	m	42	89	90	-	ja
23	m	42	67	100 – 120	-	-
24	m	42	69	120	-	-
25	m	43	60	120	-	-
26	m	43	70	90	-	-
27	m	43	70	100	-	ja

Ergebnisse

28	m	43	49	300	ja	ja
29	m	44	25	90	ja	ja
30	m	44	48	120	-	-
31	m	46	60	120	-	-
32	m	47	56	110	-	ja
33	m	47	30	120	-	ja
34	m	48	90	100 – 120	ja	ja
35	m	50	76	420	-	ja
36	m	51	39	150	ja	ja
37	m	54	88	120	-	ja
38	m	55	32	240	-	-
39	m	56	27	120	-	ja
40	m	58	41	240	ja	ja
41	m	60	88	120	ja	ja
42	m	64	o. A.	150	ja	ja
43	w	31	42	60	-	ja
44	w	40	21	150	-	ja
45	w	42	1	90 – 240	-	ja
46	w	45	13	150	-	ja
47	w	45	63	60	-	ja
48	w	47	38	190	ja	-
49	w	47	o. A.	120	Bei Bedarf: ACC, Loratadin	ja
50	w	48	40	120	-	ja
51	w	48	5	150	-	-
52	w	48	19	120	-	ja
53	w	48	29	120	-	ja
54	w	49	30	120	-	ja
55	w	62	72	120	-	ja
56	w	63	85	90	-	-
57	w	63	89	150	-	ja
58	w	64	59	120	-	-
59	w	71	41	120	-	-

Tab. 7: Datenerhebungen bei Fabrazyme[®]-Patienten (o. A.= ohne Angabe, – = keine).

Vier Patienten machten keine Angaben über die Therapiedauer und eine Patientin erhielt nur nach Bedarf eine Prämedikation. Deshalb wurden diese Patienten jeweils bezüglich dieses Parameters ausgeschlossen ($n_T = 55$, beziehungsweise $n_P = 58$).

Einige Patienten gaben bei der Infusionsdauer nur Zeitspannen an. Zur Auswertung wurden die jeweiligen Mittelwerte verwendet.

3.1.2 Prämedikation

Prämedikation bei Replagal®-Patienten

Eine Vormedikation wurde zur Vermeidung oder bei bereits aufgetretenen Unverträglichkeiten verabreicht.

Patient	Paracetamol	Tavegil	Ranitic	Cortison
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	ja	ja
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-

Tab. 8: Prämedikation bei Patienten, die Replagal® erhielten (- = keine).

Prämedikation bei Fabrazyme®-Patienten

Patient	Paracetamol	Tavegil	Ranitic	Cortison
6	ja	ja	ja	ja
7	-	-	-	-
8	-	-	-	-
9	-	-	-	-
10	ja	ja	ja	-
11	ja	ja	-	-
12	-	-	-	-
13	-	-	-	-
14	ja	ja	ja	ja
15	ja	ja	ja	-
16	-	-	-	-
17	ja	ja	ja	-
18	-	-	-	-
19	-	-	-	-
20	-	-	-	-
21	-	-	-	-
22	-	-	-	-
23	-	-	-	-
24	-	-	-	-
25	-	-	-	-
26	-	-	-	-
27	-	-	-	-
28	ja	ja	-	-
29	ja	ja	-	ja
30	-	-	-	-
31	-	-	-	-
32	-	-	-	-
33	-	-	-	-
34	ja	ja	ja	-
35	-	-	-	-

Ergebnisse

36	-	ja	-	ja
37	-	-	-	-
38	-	-	-	-
39	-	-	-	-
40	ja	-	-	-
41	ja	ja	-	-
42	ja	ja	-	-
43	-	-	-	-
44	-	-	-	-
45	-	-	-	-
46	-	-	-	-
47	-	-	-	-
48	ja	ja	-	-
49	bei Bedarf ACC und Loratadin			
50	-	-	-	-
51	-	-	-	-
52	-	-	-	-
53	-	-	-	-
54	-	-	-	-
55	-	-	-	-
56	-	-	-	-
57	-	-	-	-
58	-	-	-	-
59	-	-	-	-

Tab. 9: Prämedikation bei Patienten, die Fabrazyme[®] erhielten (- = keine).

43 Patienten kamen ohne Prämedikation aus, ein Patient benötigte ein Medikament, sieben Patienten brauchten zwei Medikamente, fünf Patienten erhielten drei Medikamente und zwei Patienten bekamen vier Medikamente.

Die Ergebnisse des Fragebogens zu den Nebenwirkungen wurden tabellarisch erfasst. Keiner der Patienten litt unter Schwellungen, weshalb dieses Symptom im Folgenden ohne Berücksichtigung blieb.

3.1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Replagal®-Patienten

Patient	Palpitationen	Blutdruck- schwankungen	Atemnot	Haut- irritation	Müdigkeit	Fieber	Schüttel- frost	Übelkeit	Kopf- schmerzen	Schwindel
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	ja	-	-	-	ja	-	-	-
4	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-

Tab. 10: Nebenwirkungen bei Verabreichung von Replagal® (- = keine).

Fabrazyme®-Patienten

Patient	Palpitationen	Blutdruck- schwankungen	Atemnot	Haut- irritation	Müdigkeit	Fieber	Schüttel- frost	Übelkeit	Kopf- schmerzen	Schwindel
6	-	ja	-	-	-	ja	ja	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	ja	ja	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	ja
14	-	-	-	-	ja	-	ja	-	-	-
15	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	ja
17	-	ja	-	-	ja	-	-	-	ja	-
18	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	ja	-	ja	-	ja	ja
22	-	-	-	-	-	-	ja	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	ja	-	ja	-	-	ja
28	-	-	-	ja	ja	-	-	-	-	-

Ergebnisse

29	-	-	-	-	ja	ja	ja	ja	-	ja
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	ja	ja	-	ja	ja	-	ja	-	-	-
33	-	-	-	-	ja	ja	-	-	-	-
34	ja	ja	ja	-	ja	-	ja	ja	-	ja
35	-	ja	-	-	-	-	-	-	-	ja
36	-	-	-	-	-	-	ja	-	-	-
37	-	ja	-	-	ja	-	ja	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	ja	-	ja	-	-	-
41	-	-	-	-	-	-	-	-	ja	ja
42	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
43	ja	ja	ja	ja	ja	-	-	-	ja	ja
44	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	ja
45	ja	-	-	ja	ja	ja	ja	-	ja	-
46	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	-	-	ja	ja	ja	-	-	-	-	-
50	ja	ja	-	-	ja	-	ja	-	-	-
51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
52	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
53	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
54	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-
55	-	ja	-	-	ja	-	-	-	ja	-
56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
57	-	ja	-	-	ja	-	-	-	-	-
58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 11: Nebenwirkungen bei Verabreichung von Fabrazyme® (- = keine).

Bei 39 Patienten traten während oder nach der Infusion Beschwerden auf, davon drei unter Replagal® und 36 unter Fabrazyme®. Eine detaillierte Angabe zur Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen ist unter Punkt 3.2.6. aufgeführt.

Das folgende Diagramm zeigt die Häufigkeiten der auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei der Gesamtkohorte.

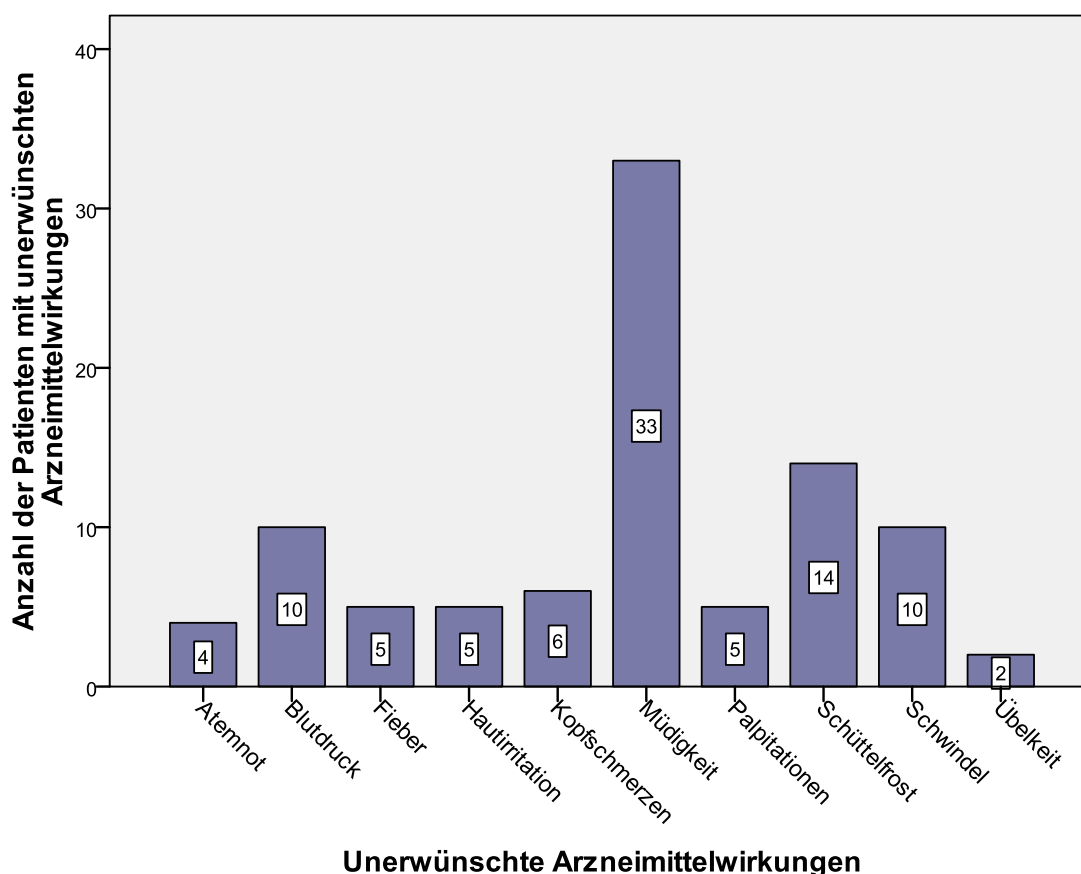


Abb. 5: Häufigkeiten der auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

3.2 Vergleich von Replagal® und Fabrazyme®

3.2.1 Lebensalter und Geschlecht

Die 59-köpfige Kohorte setzte sich aus 19 weiblichen (32,2 %) und 40 männlichen (67,8 %) Patienten zusammen. Ihr Durchschnittsalter betrug insgesamt $44,0 \pm 11,7$ Jahre (Frauen $50,9 \pm 10,0$ und Männer $40,8 \pm 11,1$). Der jüngste Teilnehmer war 17, der älteste 71 Jahre alt (siehe Tab. 14).

Weitere Daten sind den Tabellen 12 und 13 zu entnehmen.

Replagal®

	Patienten- anzahl	Anteil an allen Patienten / %	Alter (MW)	Standard- abweichung	LA _{min}	LA _{max}
Gesamt	5	8,5	35,6	17,1	17	58
Männer	3	5,1	24,0	7,6	17	32
Frauen	2	3,4	53,0	7,1	48	58

Tab. 12: Geschlecht und Lebensalter der Replagal®-Patienten in Jahren (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Ergebnisse

Fabrazyme®

	Patienten- anzahl	Anteil an allen Patienten / %	Alter (MW)	Standard- abweichung	LA _{min}	LA _{max}
Gesamt	54	91,5	44,8	10,9	20	71
Männer	37	62,7	42,1	10,2	20	64
Frauen	17	28,8	50,7	10,4	31	71

Tab. 13: Geschlecht und Lebensalter der Fabrazyme®-Patienten in Jahren (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Gesamte Kohorte

	Patienten- anzahl	Anteil an allen Patienten / %	Alter (MW)	Standard- abweichung	LA _{min}	LA _{max}
Gesamt	59	100	44,0	11,7	17	71
Männer	40	67,8	40,8	11,1	17	64
Frauen	19	32,2	50,9	10,0	31	71

Tab. 14: Geschlecht und Lebensalter aller Enzyersatzpatienten in Jahren (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

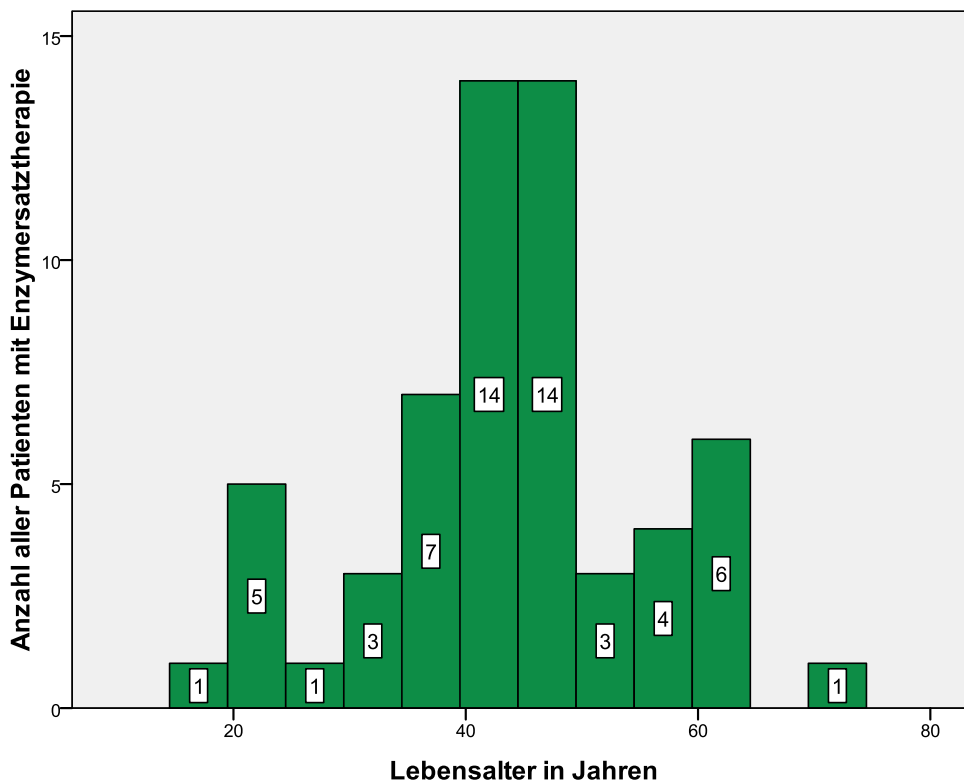


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung des Lebensalters in Jahren bei allen Enzyersatztherapie-Patienten.

3.2.2 Therapiedauer

Folgende Tabelle zeigt die Therapiedauer bei beiden Präparaten.

	Patienten- anzahl	Therapiedauer (MW)	Standard- abweichung	TD _{min}	TD _{max}
Gesamt	55	46,3	28,2	1	90
Fabrazyme[®]	50	49,0	27,6	1	90
Replagal[®]	5	19,4	21,1	1	56

Tab. 15: Therapiedauer bei Verabreichung von Fabrazyme[®] und Replagal[®] in Monaten (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer).

Fabrazyme[®]-Patienten erhielten die Enzyersatztherapie um durchschnittlich 29,6 Monate länger als die Replagal[®]-Patienten (p = 0,02). Der Standardfehler betrug 12,7 Monate.

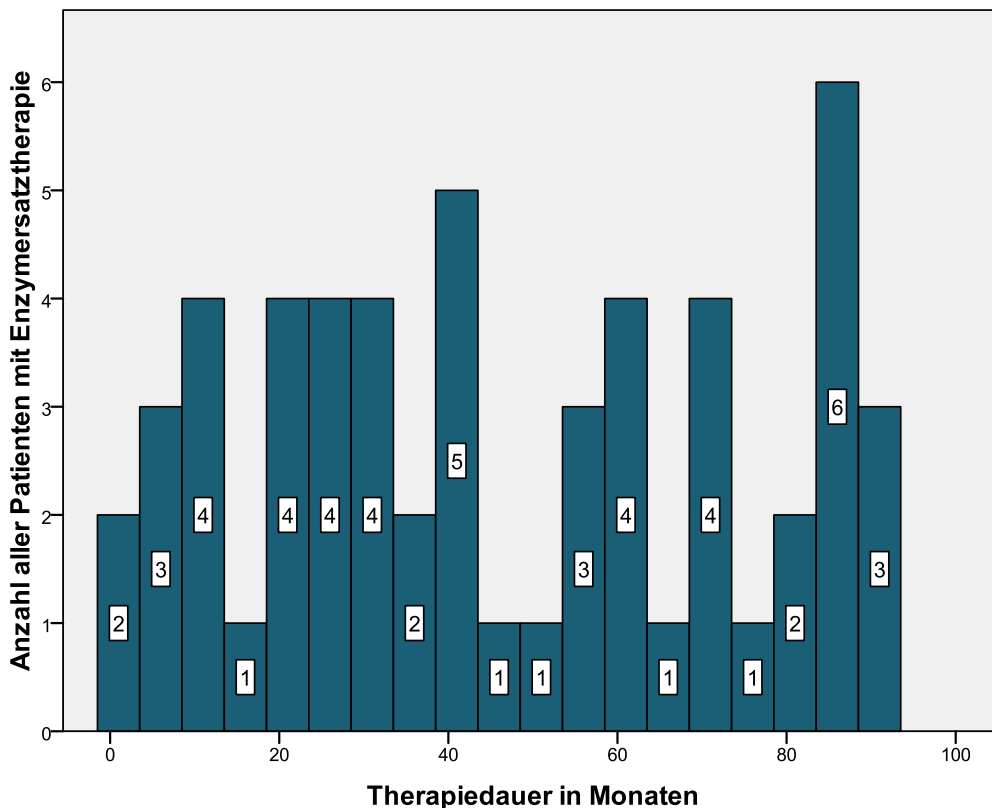


Abb. 7: Häufigkeiten der Therapiedauer in Monaten bei allen Enzyersatztherapie-Patienten.

3.2.3 Infusionsdauer

Die Infusionsdauer von Fabrazyme[®] wurde der von Replagal[®] tabellarisch gegenübergestellt.

Ergebnisse

	Patienten- anzahl	Infusions- dauer (MW)	Median	Standard- abweichung	IF _{min}	IF _{max}
Gesamt	59	136,6	120,0	65,3	40	420
Fabrazyme[®]	54	143,7	120,0	63,0	60	420
Replagal[®]	5	60,0	40,0	34,6	40	120

Tab. 16: Infusionsdauer bei Verabreichung von Fabrazyme[®] und Replagal[®] in Minuten (MW = Mittelwert, IF_{min} = minimale Infusionsdauer, IF_{max} =maximale Infusionsdauer).

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Infusionsdauer und dem Präparat festgestellt werden ($p = 0,002$). Die Infusion mit Fabrazyme[®] dauerte durchschnittlich mehr als doppelt so lange als die mit Replagal[®].

3.2.4 Prämedikation

Von den 43 Patienten ohne Prämedikation bekamen 39 Fabrazyme[®] (73,6 % aller Fabrazyme[®]-Patienten) und vier Replagal[®] (80 % aller Replagal[®]-Patienten).

Die restlichen 15 Personen benötigten eine Prämedikation (25,9 % aller Patienten), davon erhielten 14 Fabrazyme[®] und einer Replagal[®].

Ein Zusammenhang zwischen den Enzympräparaten und der Prämedikation wurde aufgrund der geringen Patientenzahl der Replagal[®]-Patienten nicht berechnet.

Paracetamol oder Tavegil

Kein Replagal[®]-Patient erhielt Paracetamol oder Tavegil als Prämedikation. Jedoch wurden jeweils 13 Fabrazyme[®]-Patienten mit dem Analgetikum oder dem Antihistaminikum behandelt (24,5 % aller Fabrazyme[®]-Patienten).

Ranitic

Ranitic als Prämedikation wurde einem Replagal[®]- und sechs Fabrazyme[®]-Patienten (11,3 % aller Fabrazyme[®]-Patienten) verabreicht.

Cortison

Ein Replagal[®]-Patient und vier Fabrazyme[®]-Patienten erhielten Cortison zur besseren Verträglichkeit der Infusion, also 20,0 % aller Replagal[®]- beziehungsweise 7,5 % aller Fabrazyme[®]-Patienten.

3.2.5 Beschwerdefreiheit

Von insgesamt 59 Patienten hatten 39 (66,1 %) während und nach der Infusion Beschwerden angegeben. Drei der fünf (60,0 %) Replagal[®]-Patienten beziehungsweise 36

der 54 (66,7 %) Fabrazyme[®]-Patienten wiesen entsprechende Symptome auf. 33,9 % der an der Studie Beteiligten waren beschwerdefrei. Die Wahl des Präparates hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Beschwerden ($p = 0,76$).

3.2.6 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Tabellen 17 bis 19 zeigen jeweils die Anzahl der Betroffenen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die zugehörigen Prozentanteile.

Gesamt

	Betroffene	Anteil an der Gesamtkohorte / %
Palpitationen	5	8,5
Blutdruckschwankungen	10	16,9
Atemnot	4	6,8
Hautirritation	5	8,5
Müdigkeit	33	55,9
Schwellung	0	0
Fieber	5	8,5
Schüttelfrost	14	23,7
Übelkeit	2	3,4
Kopfschmerzen	6	10,2
Schwindel	10	16,9

Tab. 17: Anteil der Nebenwirkungen bei allen Enzymersatztherapie-Patienten.

Fabrazyme[®]

	Betroffene	Anteil an allen Fabrazyme[®]-Patienten / %
Palpitationen	5	9,3
Blutdruckschwankungen	10	18,5
Atemnot	3	5,6
Hautirritation	5	9,3
Müdigkeit	31	57,4
Fieber	5	9,3
Schüttelfrost	13	24,1
Übelkeit	2	3,7
Kopfschmerzen	6	11,1
Schwindel	10	18,5

Tab. 18: Anteil der Nebenwirkungen bei Fabrazyme[®]-Patienten.

Replagal®

	Betroffene	Anteil an allen Replagal®-Patienten / %
Atemnot	1	20
Müdigkeit	2	40
Schüttelfrost	1	20

Tab. 19: Anteil der Nebenwirkungen bei Replagal®-Patienten.

Hautirritation, Fieber, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Blutdruckschwankungen und Palpitationen blieben bei Replagal®-Patienten aus. Keine der beiden Enzyersatztherapien hatte Schwellungen zur Folge.

Statistische Auswertungen ergaben keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Präparat und unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen gering.

3.3 Bedeutung des Lebensalters

3.3.1 Infusionsdauer

Das Lebensalter korreliert nicht mit der Infusionsdauer (Korrelationskoeffizient $\rho = 0,021$). Scheinbar steigt die Infusionsdauer mit zunehmendem Alter an. Es kann jedoch keine sichere Aussage dazu getroffen werden, da keine Signifikanz vorliegt ($p = 0,87$).

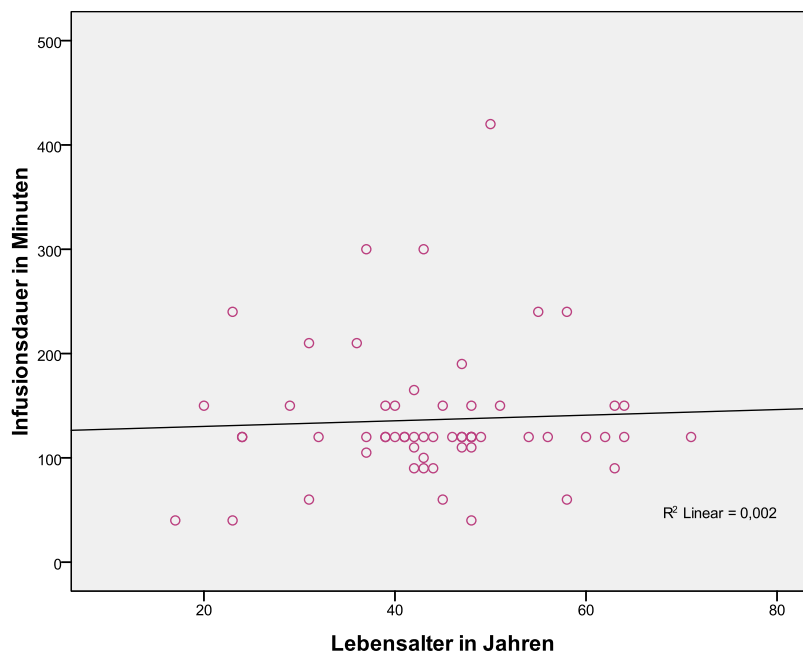


Abb. 8: Korrelation der Infusionsdauer in Minuten mit dem Lebensalter in Jahren. Die Anpassungslinie ist eingezeichnet.

3.3.2 Prämedikation

43 Patienten, von 17 bis 71 Jahren, brauchten keine Prämedikation. Ihr mittleres Lebensalter belief sich auf 44,4, die Standardabweichung auf 11,7 Jahre.

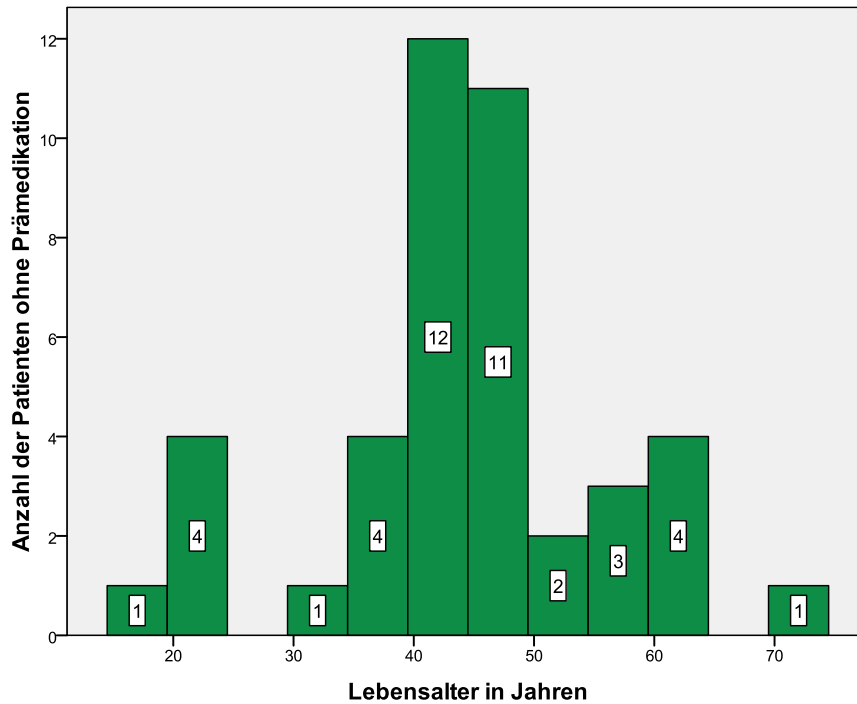


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung des Lebensalters in Jahren bei Patienten ohne Prämedikation.

Die restlichen 15 Patienten, im Alter von 20 bis 64 Jahren (Durchschnitt $42,7 \pm 12,4$ Jahre), erhielten eine oder mehrere Prämedikationen.

Zwischen dem Lebensalter und der Einnahme einer Prämedikation trat keine Signifikanz auf ($p = 0,62$). Patienten ohne Prämedikation waren im Durchschnitt $1,8 \pm 3,6$ Jahre älter als jene mit medikamentöser Vorbehandlung.

Die Zusammenhänge zwischen Lebensalter und den einzelnen Prämedikationen werden in den folgenden Tabellen dargestellt.

Paracetamol

	Anzahl der Patienten	Alter (MW)	Standardabweichung	LA _{min}	LA _{max}
Paracetamol	13	42,9	12,8	20	64
Kein Paracetamol	45	44,3	11,6	17	71

Tab. 20: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Paracetamol-Medikation (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Ergebnisse

Tavegil

	Anzahl der Patienten	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA _{min}	LA _{max}
Tavegil	13	42,3	12,2	20	64
Kein Tavegil	45	44,5	11,7	17	71

Tab. 21: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Tavegil-Medikation (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Ranitic

	Anzahl der Patienten	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA _{min}	LA _{max}
Ranitic	7	34,6	8,8	20	48
Kein Ranitic	51	45,3	11,6	17	71

Tab. 22: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Ranitic-Medikation (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Cortison

	Anzahl der Patienten	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA _{min}	LA _{max}
Cortison	5	36,8	11,8	20	51
Kein Cortison	53	44,7	11,6	17	71

Tab. 23: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Cortison-Medikation (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Lebensalter und der Prämedikation (Paracetamol $p = 0,70$; Tavegil $p = 0,56$; Cortison $p = 0,16$).

Nur Patienten mit der Prämedikation Ranitic sind um 10,7 Jahre signifikant jünger als Patienten ohne dieses Medikament ($p = 0,02$). Der Standardfehler betrug 4,6.

3.3.3 Beschwerdefreiheit

Der jüngste der 20 beschwerdefreien Patienten war 17, der älteste 71 Jahre (Mittelwert $42,1 \pm 14,3$ Jahre). Während oder nach der Infusion klagten 39 Patienten über Nebenwirkungen. In der Altersspanne von 20 bis 64 Jahren lag das Durchschnittsalter bei 45,1, die Standardabweichung bei 10,1 Jahren.

Zwischen Patientenalter und Beschwerdefreiheit konnte kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden ($p = 0,35$). Beschwerdefreie Patienten waren um 3,0 Jahre jünger als Patienten mit Nebenwirkungen. Der Standardfehler betrug 3,2 Jahre.

Von den 40 Männern waren 15 beschwerdefrei. Ihr mittleres Lebensalter betrug 36,5 Jahre. Die 25 männlichen Patienten mit Nebenwirkungen waren durchschnittlich 43,3 Jahre alt.

Das mittlere Lebensalter der 14 Frauen mit Beschwerden lag bei 48,1 Jahren, das der fünf Frauen mit Beschwerdefreiheit bei 58,6 Jahren.

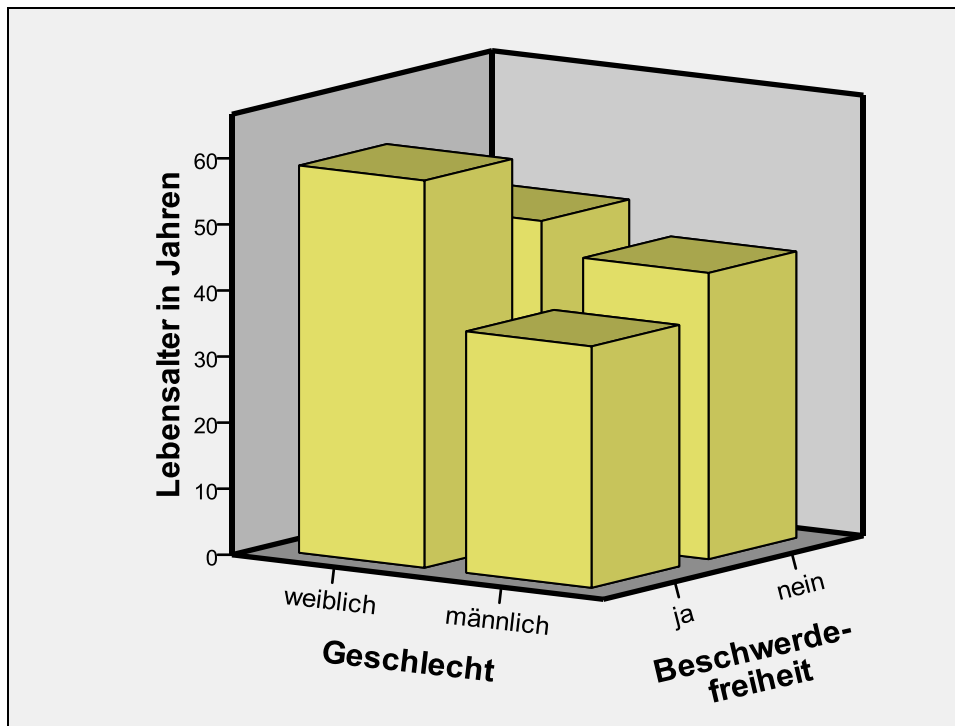


Abb. 10: Zusammenhang zwischen Geschlecht, Beschwerdefreiheit und Lebensalter in Jahren.

3.3.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen Lebensalter und verschiedenen Nebenwirkungen, die bei der Gabe von Replagal® beziehungsweise Fabrazyme® auftraten. Von Interesse waren dabei Unverträglichkeiten, die während oder nach der Infusion auftraten.

Palpitationen

	Betroffene	Alter (MW)	Standardabweichung	LA _{min}	LA _{max}
Palpitationen	5	43,2	7,3	31	48
Keine Palpitationen	54	44,1	12,0	17	71

Tab. 24: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Palpitationen (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Ergebnisse

Blutdruckschwankungen

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Blutdruckschwankungen	10	46,2	13,3	20	63
Keine Blutdruckschwankungen	49	43,6	11,4	17	71

Tab. 25: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Blutdruckschwankungen (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Atemnot

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Atemnot	4	39,5	9,3	31	48
Keine Atemnot	55	44,4	11,8	17	71

Tab. 26: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Atemnot (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Hautirritation

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Hautirritation	5	42,0	6,6	31	47
Keine Hautirritation	54	44,2	12,1	17	71

Tab. 27: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Hautirritationen (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Müdigkeit

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Müdigkeit	33	45,5	9,3	24	64
Keine Müdigkeit	26	42,2	14,1	17	71

Tab. 28: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Müdigkeit (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Auch hier zeigte trotz hoher Fallzahlen der t-Test keine Signifikanz zwischen dem Lebensalter und dem Auftreten von Müdigkeit ($p = 0,28$). Die von Müdigkeit betroffenen Patienten waren durchschnittlich 3,4 Jahre älter als Patienten ohne diese Nebenwirkung. Der Standardfehler betrug 3,1 Jahre.

Ergebnisse

Fieber

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Fieber	5	36,8	11,2	20	47
Kein Fieber	54	44,7	11,6	17	71

Tab. 29: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Fieber (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Schüttelfrost

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Schüttelfrost	14	43,4	9,5	20	58
Kein Schüttelfrost	45	44,2	12,4	17	71

Tab. 30: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Schüttelfrost (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Übelkeit

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Übelkeit	2	46,0	2,8	44	48
Keine Übelkeit	57	44,0	11,9	17	71

Tab. 31: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Übelkeit (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Kopfschmerzen

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Kopfschmerzen	6	45,8	12,4	31	62
Keine Kopfschmerzen	53	43,8	11,7	17	71

Tab. 32: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Kopfschmerzen (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

Schwindel

	Betroffene	Alter (MW)	Standard-abweichung	LA_{min}	LA_{max}
Schwindel	10	43,3	8,0	31	60
Kein Schwindel	49	44,2	12,3	17	71

Tab. 33: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Schwindel (MW = Mittelwert, LA_{min} = minimales Lebensalter, LA_{max} = maximales Lebensalter).

3.4 Bedeutung des Geschlechts

3.4.1 Infusionsdauer

Die Infusion dauerte bei den 19 Frauen im Mittel 117,1 Minuten mit einer Standardabweichung von 39,8 Minuten. Die kürzeste Infusionsdauer betrug 40, die längste 190 und der Median 120 Minuten.

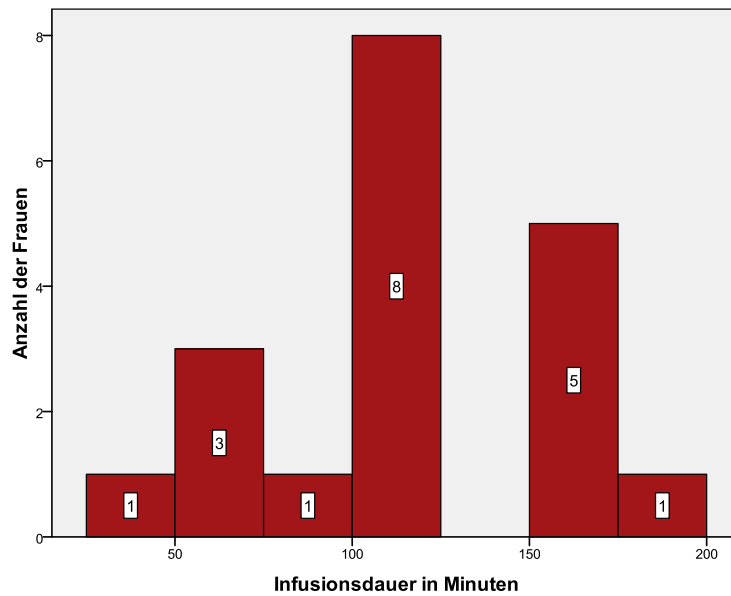


Abb. 11: Dauer der Infusion bei Frauen in Minuten.

Die 40 Männer bekamen im Mittel 145,9-minütige Infusionen, wobei 40 Minuten die geringste und 420 Minuten die längste Infusionsdauer darstellte (Standardabweichung 73,1 Minuten). Der Median lag bei 120 Minuten.

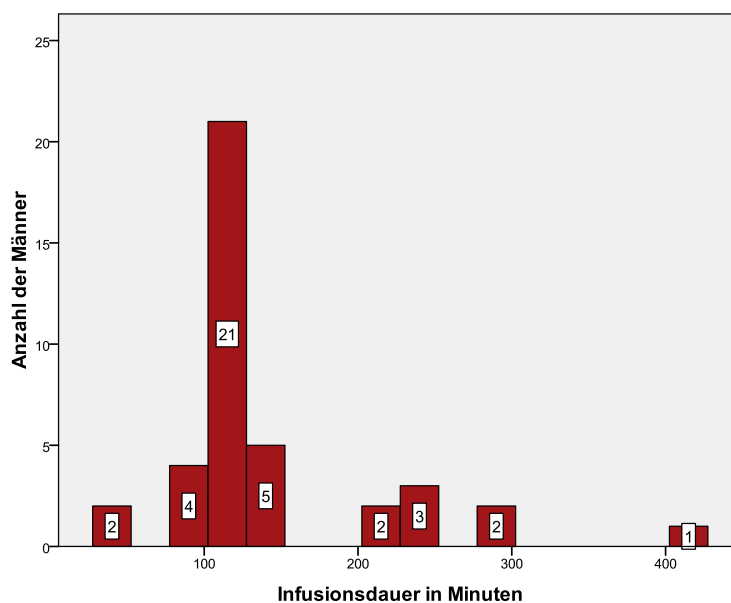


Abb. 12: Dauer der Infusion bei Männern in Minuten.

Infusionsdauer und Geschlecht stehen in keinem signifikanten Zusammenhang ($p = 0,50$). Männer benötigten für die Infusion nahezu 30 Minuten länger als Frauen.

3.4.2 Prämedikation

Keine Prämedikation

43 Personen, 17 weiblichen und 26 männlichen Geschlechts, erhielten keine medikamentöse Vorbehandlung, was einem Anteil von 94,4 % aller Frauen und 65,0 % aller Männer entspricht. Insgesamt konnten 74,1 % aller Patienten auf vorbeugende Maßnahmen verzichten. Frauen benötigten signifikant weniger Prämedikation als Männer ($p = 0,02$).

Es wurde überprüft, ob die unterschiedlichen Prämedikationen vom Geschlecht abhängen. Allerdings wurde dabei auf eine Signifikanzberechnung aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.

Paracetamol oder Tavegil

Einer Frau und zwölf Männern wurden Paracetamol und Tavegil verabreicht. Das entspricht 5,6 % aller Frauen und 30,0 % aller Männer.

Ranitic

Nur sieben männliche Patienten bekamen Ranitic, ein Anteil von 17,5 %.

Cortison

Fünf Männer wurden mit Cortison therapiert, das betrifft 12,5 % aller männlichen Teilnehmer.

3.4.3 Beschwerdefreiheit

Beschwerdefrei waren 20 Personen (fünf Frauen und 15 Männer), das waren 33,9 % aller Patienten beziehungsweise 26,3 % der Frauen und 37,5 % der Männer.

Frauen zeigten im Vergleich etwas häufiger Beschwerden während oder nach der Infusion, jedoch besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Beschwerdefreiheit und dem Geschlecht ($p = 0,40$).

3.4.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Es wurde der Anteil der Nebenwirkungen bei Frauen und Männern untersucht.

Ergebnisse

	Betroffene Männer	Anteil an allen Männern / %	Betroffene Frauen	Anteil an allen Frauen / %
Palpitationen	2	5,0	3	15,8
Blutdruckschwankungen	6	15,0	4	21,1
Atemnot	2	5,0	2	10,5
Hautirritation	2	5,0	3	15,8
Müdigkeit	19	47,5	14	73,7
Fieber	4	10,0	1	5,3
Schüttelfrost	12	30,0	2	10,5
Übelkeit	2	5,0	0	0
Kopfschmerzen	3	7,5	3	15,8
Schwindel	8	20,0	2	10,5

Tab. 34: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Abhängigkeit vom Geschlecht.

Aufgrund der geringen Fallzahlen war eine Berechnung der Signifikanz nicht sinnvoll. Die trotzdem durchgeführten Überprüfungen der Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Geschlecht brachten keine signifikanten Zusammenhänge.

Nur bei „Müdigkeit“ fiel eine Annäherung an das Signifikanzniveau auf ($p = 0,06$). Frauen fühlten sich im Durchschnitt nach der Infusion häufiger müde als Männer.

„Müdigkeit“ war auch die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung, die von 48 % der Männer und 74 % der Frauen angegeben wurde. Am seltensten trat „Übelkeit“ auf (5 % der Männer und 0 % der Frauen). Siehe auch Tab. 17.

3.5 Rolle der Therapiedauer

3.5.1 Infusionsdauer

Zwischen der Therapie- und der Infusionsdauer ließ sich eine inverse Korrelation erkennen, die allerdings keine Signifikanz erreichte ($p = 0,07$).

Es lag eine geringe negative Korrelation mit einem Koeffizienten von $\rho = -0,25$ vor.

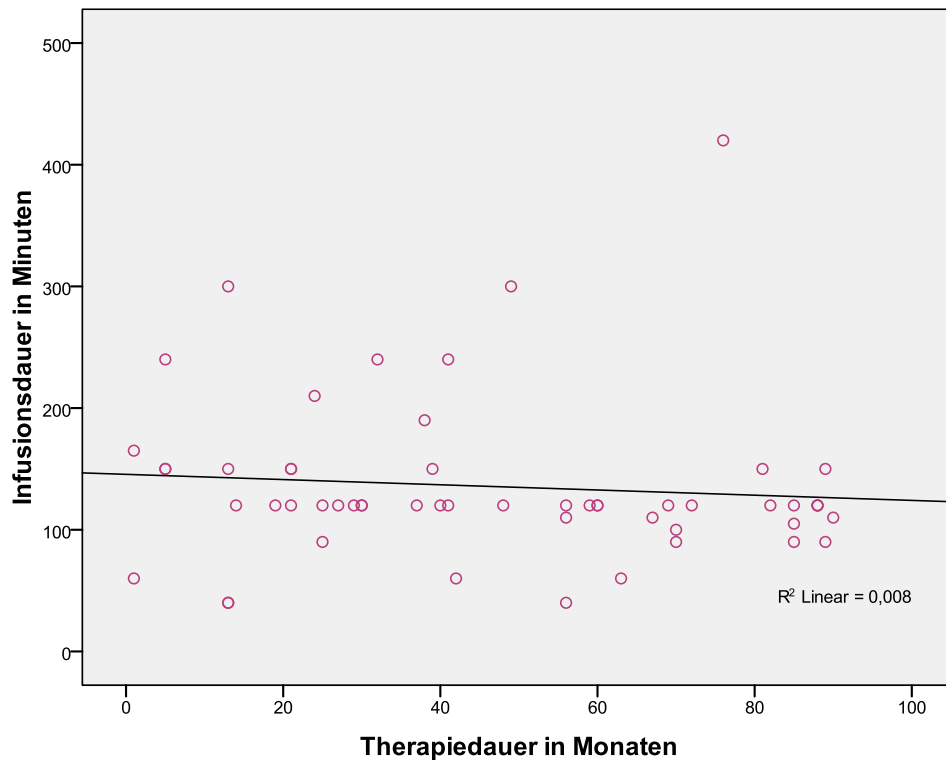


Abb. 13: Abhängigkeit der Infusionsdauer in Minuten von der Therapiedauer in Monaten. Die Anpassungslinie ist eingezeichnet.

3.5.2 Prämedikation

Der Mittelwert der Therapiedauer betrug bei den 42 Patienten ohne Prämedikation 47,9 Monate mit einer Standardabweichung von 27,9 Monaten. Die kürzeste Behandlung dauerte einen Monat, die längste 89 Monate.

Zum Erhebungszeitpunkt bekamen die 13 Patienten mit Prämedikation durchschnittlich 41,2 Monate lang eine Enzymersatztherapie. Die Variationsbreite erstreckte sich von fünf bis 90 Monate. Die Standardabweichung betrug 29,8 Monate.

Zwischen Therapiedauer und Prämedikation ließ sich keine Signifikanz nachweisen ($p = 0,46$).

Patienten ohne Prämedikation erhielten die Therapie im Durchschnitt 6,7 Monate länger als Patienten, die zur Verträglichkeit zusätzliche Medikamente benötigten. Der Standardfehler ergab den Wert 9,0.

Vier verschiedene Prämedikationen wurden auf ihre Abhängigkeit von der Therapiedauer untersucht.

Ergebnisse

Paracetamol

	Anzahl der Patienten	Therapiedauer (MW)	Standardabweichung	TD _{min}	TD _{max}
Paracetamol	11	43,8	31,4	5	90
Kein Paracetamol	44	46,9	27,7	1	89

Tab. 35: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Paracetamol-Medikation (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer).

Tavegil

	Anzahl der Patienten	Therapiedauer (MW)	Standardabweichung	TD _{min}	TD _{max}
Tavegil	11	43,6	31,4	5	90
Kein Tavegil	44	47,0	27,7	1	89

Tab. 36: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Tavegil-Medikation (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer).

Ranitic

	Anzahl der Patienten	Therapiedauer (MW)	Standardabweichung	TD _{min}	TD _{max}
Ranitic	6	38,5	39,5	5	90
Kein Ranitic	49	47,2	26,9	1	89

Tab. 37: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Ranitic-Medikation (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapiedauer und der Gabe von Paracetamol ($p = 0,75$), Tavegil ($p = 0,73$) und Ranitic ($p = 0,48$) konnte nicht gezeigt werden.

Cortison

	Anzahl der Patienten	Therapiedauer (MW)	Standardabweichung	TD _{min}	TD _{max}
Cortison	5	22,4	10,5	13	39
Kein Cortison	50	48,7	28,4	1	90

Tab. 38: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Cortison-Medikation (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer).

Bei Patienten, die Cortison erhielten, war die Therapiedauer um 26,3 Monate signifikant kürzer als bei Patienten ohne diese Prämedikation ($p = 0,001$). Der Standardfehler betrug 6,2 Monate.

3.5.3 Beschwerdefreiheit

Die Auswertung der Befragungen sollte klären, ob die Beschwerdefreiheit von der Therapiedauer abhängt.

	Anzahl der Patienten	Therapiedauer (MW)	Standardabweichung	TD _{min}	TD _{max}
Beschwerdefrei	19	43,7	24,4	5	85
Nicht Beschwerdefrei	36	47,6	30,3	1	90

Tab. 39: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Beschwerdefreiheit (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer).

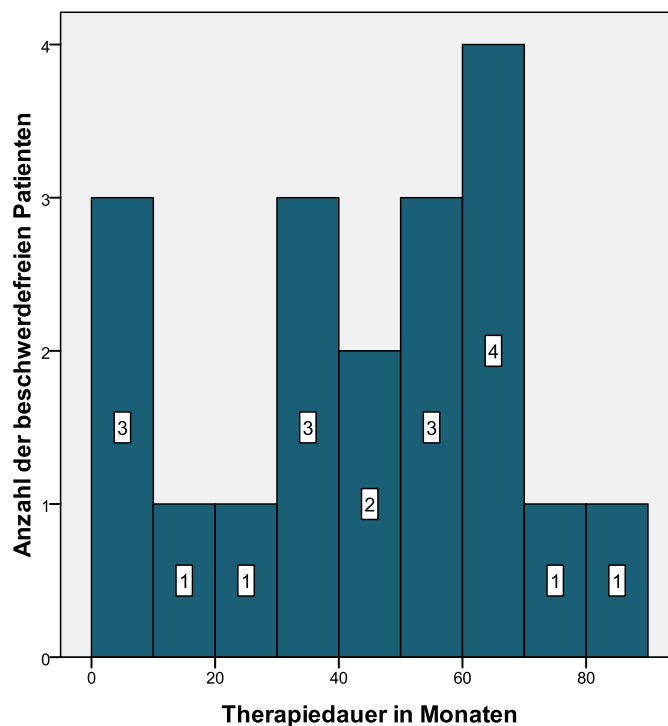


Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Therapiedauer in Monaten bei Beschwerdefreiheit.

Therapiedauer und Beschwerdefreiheit zeigten keinen signifikanten Zusammenhang ($p = 0,63$). Die Behandlungsdauer der Patienten mit Nebenwirkungen war im Durchschnitt um 3,9 Monate länger als die der beschwerdefreien Patienten. Der Standardfehler lag bei 8,1 Monaten.

Das 3-D-Diagramm zeigt den Zusammenhang zwischen Prämedikation, Beschwerdefreiheit und Therapiedauer in Monaten.

Von den 15 Patienten mit Prämedikation waren zwei beschwerdefrei, 13 klagten trotzdem über Infusionsnebenwirkungen. Der Mittelwert der Therapiedauer bei Beschwerdefreiheit lag bei 21,5 Monaten, bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

bei 44,7 Monaten. 25 der Patienten ohne Prämedikation beschrieben Nebenwirkungen, 18 nicht. Die mittlere Therapiedauer bei Beschwerdefreiheit betrug 46,4, bei Beschwerden 48,9 Monate.

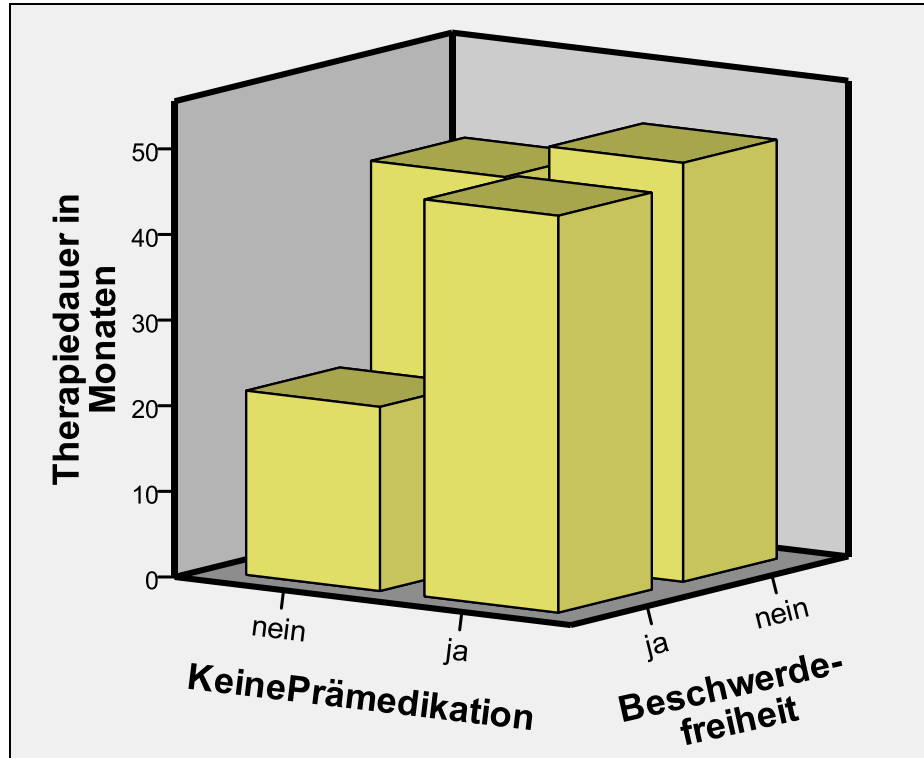


Abb. 15: Zusammenhang zwischen Prämedikation, Beschwerdefreiheit und Therapiedauer in Monaten.

3.5.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Es wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von der Therapiedauer abhängen.

Palpitationen

	Betroffene	Therapiedauer (MW)	Standardabweichung	TD _{min}	TD _{max}	p
Palpitationen	5	45,8	32,1	1	90	n.s.
Keine Palpitationen	50	46,3	28,2	1	89	

Tab. 40: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Palpitationen (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeitsverteilung, n.s. = nicht signifikant).

Ergebnisse

Blutdruckschwankungen

	Betroffene	Therapie- dauer (MW)	Standard- abweichung	TD_{min}	TD_{max}	p
Blutdruck- schwankungen	10	66,2	24,9	21	90	0,01
Keine Blutdruck- schwankungen	45	41,9	27,2	1	89	

Tab. 41: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Blutdruckschwankungen (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeitsverteilung).

Aufgrund der stark unterschiedlichen Mittelwerte wurde ein t-Test durchgeführt. Die Therapiedauer war bei Patienten mit Blutdruckschwankungen signifikant länger als bei Patienten ohne (p = 0,01). Der Standardfehler lag bei 9,4 Monaten.

Atemnot

	Betroffene	Therapie- dauer (MW)	Standard- abweichung	TD_{min}	TD_{max}	p
Atemnot	3	48,7	38,4	14	90	n.s.
Keine Atemnot	52	46,2	28,0	1	89	

Tab. 42: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Atemnot (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeitsverteilung, n.s. = nicht signifikant).

Hautirritation

	Betroffene	Therapie- dauer (MW)	Standard- abweichung	TD_{min}	TD_{max}	p
Hautirritation	4	37,0	24,7	1	56	n.s.
Keine Hautirritation	51	47,0	28,6	1	90	

Tab. 43: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Hautirritation (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeitsverteilung, n.s. = nicht signifikant).

Müdigkeit

	Betroffene	Therapie- dauer (MW)	Standard- abweichung	TD_{min}	TD_{max}	p
Müdigkeit	30	46,3	29,9	1	90	0,995
Keine Müdigkeit	25	46,3	26,6	5	89	

Tab. 44: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Müdigkeit (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeitsverteilung).

Ergebnisse

Keine Signifikanz bestand zwischen Therapiedauer und Müdigkeit ($p = 0,995$). Patienten, die Müdigkeit aufgrund der Infusion verspürten, waren durchschnittlich minimal jünger als Patienten ohne diese Nebenwirkung. Der Standardfehler betrug 7,7 Monate.

Fieber

	Betroffene	Therapie-dauer (MW)	Standard-abweichung	TD_{min}	TD_{max}	p
Fieber	5	20,2	11,2	1	30	0,001
Kein Fieber	50	48,9	28,1	1	90	

Tab. 45: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Fieber (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeits-Verteilung).

Wegen des großen Unterschieds der Mittelwerte wurde ein t-Test durchgeführt. Bei Patienten mit Fieber nach der Infusion war die Therapiedauer signifikant kürzer als bei Patienten ohne Fieber ($p = 0,001$). Der Standardfehler ergab einen Wert von 12,8 Monaten.

Schüttelfrost

	Betroffene	Therapie-dauer (MW)	Standard-abweichung	TD_{min}	TD_{max}	p
Schüttelfrost	14	47,8	31,4	1	90	n.s.
Kein Schüttelfrost	41	45,8	27,5	1	89	

Tab. 46: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Schüttelfrost (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeits-Verteilung, n.s. = nicht signifikant).

Übelkeit

	Betroffene	Therapie-dauer (MW)	Standard-abweichung	TD_{min}	TD_{max}	p
Übelkeit	2	57,5	46,0	25	90	n.s.
Keine Übelkeit	53	45,9	27,9	1	89	

Tab. 47: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Übelkeit (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeits-Verteilung, n.s. = nicht signifikant).

Kopfschmerzen

	Betroffene	Therapie-dauer (MW)	Standard-abweichung	TD_{min}	TD_{max}	p
Kopfschmerzen	6	62,2	34,6	1	88	n.s.
Keine Kopfschmerzen	49	44,4	27,1	1	90	

Tab. 48: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Kopfschmerzen (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeits-Verteilung, n.s. = nicht signifikant).

Schwindel

	Betroffene	Therapie- dauer (MW)	Standard- abweichung	TD _{min}	TD _{max}	p
Schwindel	10	66,4	26,7	21	90	0,01
Kein Schwindel	45	41,8	26,8	1	89	

Tab. 49: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Schwindel (MW = Mittelwert, TD_{min} = minimale Therapiedauer, TD_{max} = maximale Therapiedauer, p = Wahrscheinlichkeitsverteilung).

Die stark unterschiedlichen Mittelwerte gaben Anlass, einen t-Test durchzuführen. Patienten mit Schwindel nach der Infusion wiesen eine signifikant längere Therapiedauer auf als jene ohne diese Nebenwirkung (p = 0,01). Der Standardfehler lag bei 9,4 Monaten.

3.6 Rolle der Infusionsdauer

3.6.1 Prämedikation

Keine Prämedikation

Die 43 Patienten ohne Prämedikation hatten eine durchschnittliche Infusionsdauer von 126,1 Minuten und einen Median von 120 Minuten. Die Standardabweichung lag bei 62,8 Minuten und das Minimum bei 40, das Maximum bei 420 Minuten.

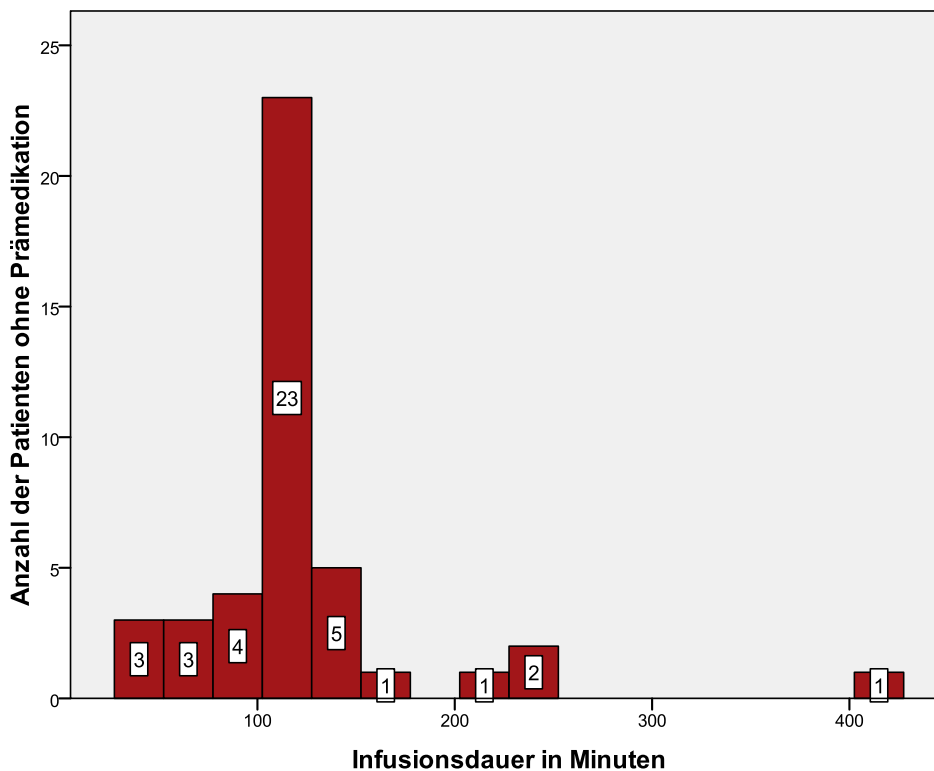


Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Infusionsdauer in Minuten bei Patienten ohne Prämedikation.

Prämedikation

15 Patienten erhielten eine Prämedikation. Deren durchschnittliche Infusionsdauer betrug 168,0, der Median 150 Minuten. Die Standardabweichung war mit 66,7 anzugeben, das Minimum mit 90 und das Maximum mit 300 Minuten.

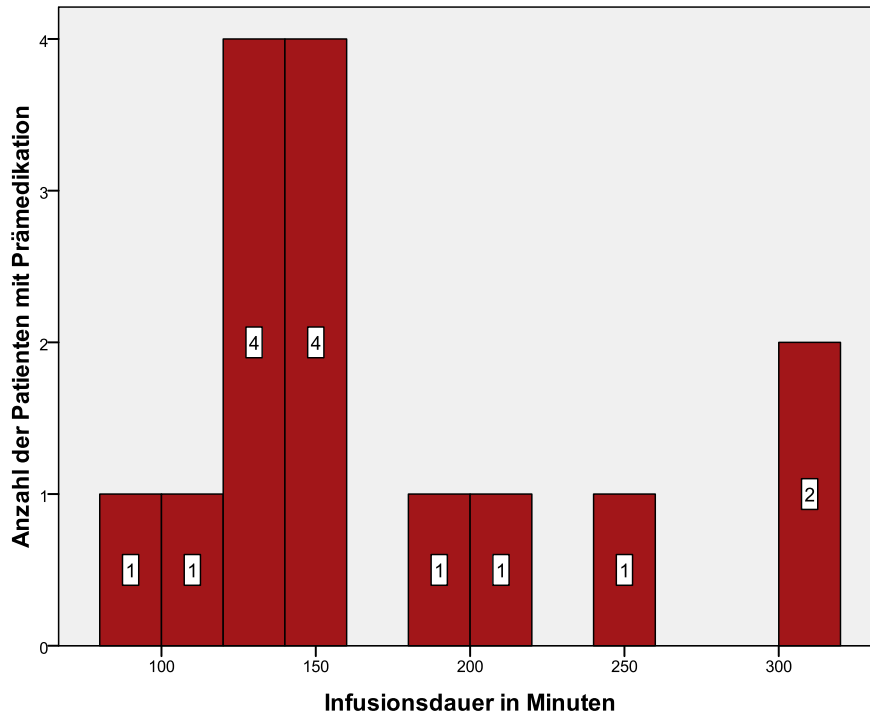


Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der Infusionsdauer in Minuten bei Patienten mit Prämedikation.

Die Infusionsdauer hing nicht signifikant mit der Prämedikation zusammen ($p = 0,13$). Die Verabreichungsdauer lag bei Patienten ohne Prämedikation um 42,0 Minuten niedriger als die von Patienten mit Prämedikation.

Paracetamol

	Betroffene	Infusionsdauer (MW)	Median	Standardabweichung	IF _{min}	IF _{max}
Paracetamol	13	173,1	150	70,3	90	300
Kein Paracetamol	45	126,4	120	61,4	40	420

Tab. 50: Zusammenhang zwischen Infusionsdauer in Minuten und Paracetamol-Medikation (MW = Mittelwert, IF_{min} = minimale Infusionsdauer, IF_{max} = maximale Infusionsdauer).

Patienten, die Paracetamol verschrieben bekamen, hatten eine signifikant längere Infusionsdauer als Patienten der Vergleichsgruppe ($p = 0,02$). Patienten mit Paracetamol benötigten durchschnittlich 12,1 Minuten länger als Patienten ohne diese Prämedikation.

Tavegil

	Betroffene	Infusionsdauer (MW)	Median	Standardabweichung	IF _{min}	IF _{max}
Tavegil	13	166,2	150	67,5	90	300
Kein Tavegil	45	128,4	120	63,6	40	420

Tab. 51: Zusammenhang zwischen Infusionsdauer in Minuten und Tavegil-Medikation (MW = Mittelwert, IF_{min} = minimale Infusionsdauer, IF_{max} = maximale Infusionsdauer).

Die Infusionsdauer der Patienten, die Tavegil erhielten, war um 11,1 Minuten signifikant länger als bei denen ohne Medikation ($p = 0,03$).

Ranitic

	Betroffene	Infusionsdauer (MW)	Median	Standardabweichung	IF _{min}	IF _{max}
Ranitic	7	152,9	120	66,8	110	300
Kein Ranitic	51	134,7	120	66,1	40	420

Tab. 52: Zusammenhang zwischen Infusionsdauer in Minuten und Ranitic-Medikation (MW = Mittelwert, IF_{min} = minimale Infusionsdauer, IF_{max} = maximale Infusionsdauer).

Die Infusionsdauer hing nicht signifikant mit der Gabe von Ranitic zusammen ($p = 0,39$). Der Mittelwert der Infusionsdauer bei Patienten mit Ranitic lag um 18,2 Minuten höher als bei Patienten ohne.

Cortison

	Betroffene	Infusionsdauer (MW)	Median	Standardabweichung	IF _{min}	IF _{max}
Cortison	5	162,0	150	81,1	90	300
Kein Cortison	53	134,5	120	64,7	40	420

Tab. 53: Zusammenhang zwischen Infusionsdauer in Minuten und Cortison-Medikation (MW = Mittelwert, IF_{min} = minimale Infusionsdauer, IF_{max} = maximale Infusionsdauer).

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Infusionsdauer und der Prämedikation mit Cortison ($p = 0,34$). Patienten, die Cortison bekamen, hatten eine um 27,5 Minuten längere Infusionsdauer als Patienten ohne dieses Medikament.

3.6.2 Beschwerdefreiheit

Die kürzeste Infusionsdauer der 20 beschwerdefreien Patienten lag bei 40, die längste bei 240 und der Mittelwert bei 131,5 Minuten. Als Standardabweichung wurden 54,1 und als

Median 120 Minuten ermittelt. 39 Patienten mit Nebenwirkungen wurden im Mittel 139,2 Minuten mit einer Spanne von 40 bis 420 Minuten infundiert. Die Standardabweichung betrug 70,9 und der Median 120 Minuten.

Nach dem Mann-Whitney-Test ergab sich zwischen der Infusionsdauer und der Beschwerdefreiheit kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,87$). Für Patienten mit Nebenwirkungen dauerte die Infusion im Mittel 7,4 Minuten länger.

Das 3-D-Diagramm veranschaulicht die mittlere Infusionsdauer bei Patienten mit Prämedikation und Beschwerdefreiheit (170,0 Minuten) beziehungsweise mit Nebenwirkungen (167,7 Minuten).

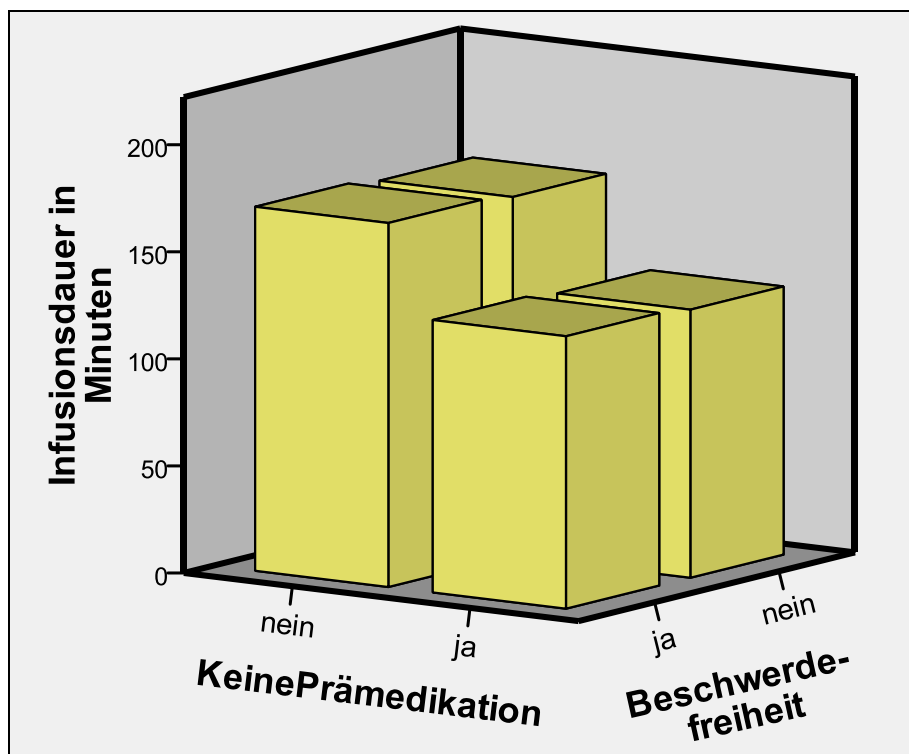


Abb. 18: Zusammenhang zwischen Prämedikation, Beschwerdefreiheit und Infusionsdauer in Minuten.

Der Mittelwert der Infusionsdauer bei Patienten ohne Prämedikation und Beschwerdefreiheit lag bei 127,2 Minuten, bei Patienten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei 125,2 Minuten.

3.6.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Von Interesse war die Klärung einer eventuellen Abhängigkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen von der Infusionsdauer.

Ergebnisse

	Betroffene	MW	Median	Standardabweichung	IF _{min}	IF _{max}
Palpitationen	5	113,0	110	37,4	60	165
Blutdruck - schwankungen	10	148,0	120	98,8	60	420
Atemnot	4	102,5	115	28,7	60	120
Hautirritation	5	151,0	120	91,3	60	300
Müdigkeit	33	132,7	120	57,9	40	300
Fieber	5	147,0	150	45,5	90	210
Schüttelfrost	14	141,8	120	59,7	90	300
Übelkeit	2	100,0	100	14,1	90	110
Kopfschmerzen	6	117,5	120	33,4	60	165
Schwindel	10	139,5	115	101,3	60	420

Tab. 54: Unerwünschte Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Infusionsdauer (MW = Mittelwert, IF_{min} = minimale Infusionsdauer, IF_{max} = maximale Infusionsdauer).

In keinem der vorliegenden Fälle konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden. Mit Ausnahme der Patienten mit Müdigkeitserscheinungen nach der Infusion (Wahrscheinlichkeit, dass Müdigkeit eintritt: $p_M = 0,70$) waren die Ergebnisse aufgrund der Datenlage aber nicht aussagekräftig genug.

3.7 Bedeutung der Prämedikation

3.7.1 Beschwerdefreiheit

Die Vierfeldertafel macht die Wahrscheinlichkeitsverteilung von Prämedikation und Beschwerdefreiheit deutlich.

		Beschwerdefreiheit		Total
		nein	ja	
Prämedikation	Absolute Anzahl	13	2	15
	% aller Beschwerdefreien	34,2	10,0	25,9
	% aller Pat. mit Prämedikation	86,7	13,3	100,0
Keine Prämedikation	Absolute Anzahl	25	18	43
	% aller Beschwerdefreien	65,8	90,0	74,1
	% aller Pat. ohne Prämedikation	58,1	41,9	100,0
Total	Absolute Anzahl	38	20	58
	% aller Beschwerdefreien	100,0	100,0	100,0
	% aller Pat. ohne Prämedikation	65,5	34,5	100,0

Tab. 55: Einfluss der Prämedikation auf die Beschwerdefreiheit (Pat. = Patienten).

Patienten ohne Prämedikation sind signifikant häufiger beschwerdefrei als Patienten mit Prämedikation ($p = 0,045$).

Paracetamol und Tavegil

13 Patienten benötigten Paracetamol und genauso viele Tavegil. Davon waren jeweils zwei anschließend beschwerdefrei und elf hatten trotzdem Nebenwirkungen. Das entsprach jeweils 10,0 beziehungsweise 28,9 % aller beschwerdefreien Patienten.

Von den 45 Patienten ohne Paracetamol- oder Tavegil-Gabe waren jeweils 18 beschwerdefrei, 27 allerdings nicht (das entspricht 90,0 bzw. 71,1 % aller Patienten ohne Beschwerden).

Die Prämedikation mit Paracetamol oder Tavegil hing nicht signifikant mit der Beschwerdefreiheit zusammen ($p = 0,10$). Patienten ohne Prämedikation waren häufiger ohne Beschwerden als die andere Gruppe.

Ranitic

Sieben Patienten erhielten Ranitic, davon war nur einer beschwerdefrei (5,0 % aller beschwerdefreien Patienten). 51 Patienten kamen ohne Ranitic aus, 19 ohne und 32 mit Nebenwirkungen. Das entspricht 95,0 % beziehungsweise 84,2 % aller Patienten ohne Beschwerden.

Es zeigte sich keine Signifikanz zwischen der Beschwerdefreiheit und der Ranitic-Medikation ($p = 0,23$). Patienten ohne medikamentöse Vorbehandlung waren häufiger beschwerdefrei als Patienten, denen Ranitic verabreicht wurde.

Cortison

Fünf Patienten benötigten eine Cortison-Medikation, alle klagten über Nebenwirkungen. 53 Patienten kamen ohne diese Prämedikation aus, 33 davon ohne und 20 mit Beschwerden (86,8 % bzw. 100 % aller Patienten mit Nebenwirkungen).

Es bestand keine Signifikanz zwischen Cortison-Gabe und Beschwerdefreiheit ($p = 0,09$).

3.7.2 Unerwünschte Nebenwirkungen

Im Folgenden sind nur ausgewählte Beispiele zum Zusammenhang zwischen der Prämedikation und den auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen aufgeführt.

Ergebnisse

Prämedikation und Müdigkeit

		Müdigkeit		Total
		nein	ja	
Prämedikation	Absolute Anzahl	6	9	15
	% der Pat. mit Müdigkeit	23,1	28,1	25,9
	% der Pat. mit Prämedikation	40,0	60,0	100
Keine Prämedikation	Absolute Anzahl	20	23	43
	% der Pat. mit Müdigkeit	76,9	71,9	74,1
	% der Pat. ohne Prämedikation	46,5	53,5	100,0
Total	Absolute Anzahl	26	32	58
	% der Pat. mit Müdigkeit	100,0	100,0	100,0
	% der Pat. mit Prämedikation	44,8	55,2	100,0

Tab. 56: Einfluss der Prämedikation auf die Nebenwirkung Müdigkeit (Pat. = Patienten).

Es bestand keine Signifikanz zwischen Prämedikations-Gabe und Müdigkeit ($p = 0,66$).

Paracetamol und Müdigkeit

		Müdigkeit		Total
		nein	ja	
Paracetamol	Absolute Anzahl	4	9	13
	% der Pat. mit Müdigkeit	15,4	28,1	22,4
	% der Pat. mit Paracetamol	30,8	69,2	100,0
Kein Paracetamol	Absolute Anzahl	22	23	45
	% der Pat. mit Müdigkeit	84,6	71,9	77,6
	% der Pat. ohne Paracetamol	48,9	51,1	100,0
Total	Absolute Anzahl	26	32	58
	% der Pat. mit Müdigkeit	100,0	100,0	100,0
	% der Pat. mit Paracetamol	44,8	55,2	100,0

Tab. 57: Einfluss der Paracetamol-Gabe auf die Nebenwirkung Müdigkeit (Pat. = Patienten).

Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Paracetamol-Gabe und der Nebenwirkung Müdigkeit finden ($p = 0,25$).

Prämedikation und Schüttelfrost

		Schüttelfrost		Total
		nein	ja	
Prämedikation	Absolute Anzahl	8	7	15
	% der Pat. mit Schüttelfrost	18,2	50,0	25,9
	% der Pat. mit Prämedikation	53,3	46,7	100,0
Keine Prämedikation	Absolute Anzahl	36	7	43
	% der Pat. mit Schüttelfrost	81,8	50,0	74,1
	% der Pat. ohne Prämedikation	83,7	16,3	100,0
Total	Absolute Anzahl	44	14	58
	% der Pat. mit Schüttelfrost	100,0	100,0	100,0
	% der Pat. mit Prämedikation	75,9	24,1	100,0

Tab. 58: Einfluss der Prämedikation auf die Nebenwirkung Schüttelfrost (Pat. = Patienten).

Patienten ohne Prämedikation hatten signifikant häufiger Schüttelfrost als Patienten mit medikamentöser Vorbehandlung ($p = 0,02$).

Paracetamol und Schüttelfrost

		Schüttelfrost		Total
		nein	ja	
Paracetamol	Absolute Anzahl	8	5	13
	% der Pat. mit Schüttelfrost	18,2	35,7	22,4
	% der Pat. mit Paracetamol	61,5	38,5	100,0
Kein Paracetamol	Absolute Anzahl	36	9	45
	% der Pat. mit Schüttelfrost	81,8	64,3	77,6
	% der Pat. ohne Paracetamol	80,0	20,0	100,0
Total	Absolute Anzahl	44	14	58
	% der Pat. mit Schüttelfrost	100,0	100,0	100,0
	% der Pat. mit Paracetamol	75,9	24,1	100,0

Tab. 59: Einfluss der Paracetamol-Gabe auf die Nebenwirkung Schüttelfrost (Pat. = Patienten).

Die Paracetamol-Gabe hing nicht signifikant mit der Nebenwirkung Schüttelfrost zusammen ($p = 0,17$).

Ergebnisse

Prämedikation und Fieber

		Fieber		Total
		nein	ja	
Prämedikation	Absolute Anzahl	12	3	15
	% der Pat. mit Fieber	22,6	60,0	25,9
	% der Pat. Prämedikation	80,0	20,0	100,0
Keine Prämedikation	Absolute Anzahl	41	2	43
	% der Pat. mit Fieber	77,4	40,0	74,1
	% der Pat. ohne Prämedikation	95,3	4,7	100,0
Total	Absolute Anzahl	53	5	58
	% der Pat. mit Fieber	100,0	100,0	100,0
	% der Pat. mit Prämedikation	91,4	8,6	100,0

Tab. 60: Einfluss der Prämedikation auf die Nebenwirkung Fieber (Pat. = Patienten).

Prämedikation und die Nebenwirkung Fieber ließen eine gewisse Tendenz zur Signifikanz erkennen ($p = 0,07$).

Prämedikation und Übelkeit

		Übelkeit		Total
		nein	ja	
Prämedikation	Absolute Anzahl	13	2	15
	% der Pat. mit Übelkeit	23,2	100,0	25,9
	% der Pat. mit Prämedikation	86,7	13,3	100,0
Keine Prämedikation	Absolute Anzahl	43	0	43
	% der Pat. mit Übelkeit	76,8	0	74,1
	% der Pat. ohne Prämedikation	100,0	0	100,0
Total	Absolute Anzahl	56	2	58
	% der Pat. mit Übelkeit	100,0	100,0	100,0
	% der Pat. mit Prämedikation	96,6	3,4	100,0

Tab. 61: Einfluss der Prämedikation auf die Nebenwirkung Übelkeit (Pat. = Patienten).

Die Prämedikation und die Nebenwirkung Übelkeit wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ($p = 0,02$).

4. Diskussion

4.1 Klinische Relevanz des Morbus Fabry

Morbus Fabry ist eine autosomal-rezessiv vererbte, lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen teilweisen oder vollständigen Mangel an α -Galaktosidase A hervorgerufen wird. Der Enzymdefekt führt zu einer progressiven intrazellulären Akkumulation von Glykosphingolipiden, vor allem Globotriaosylceramid, die sich epithelial, glomerulär und interstitiell ablagern. Dadurch kommt es frühzeitig zu Organschäden wie Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt und zerebralem Insult. Lange Zeit konnten die auftretenden Symptome nur gelindert, das Fortschreiten der Krankheit jedoch nicht verzögert werden. Heute kann als kausale Therapie die humane, rekombinant hergestellte α -Galaktosidase A regelmäßig intravenös zugeführt werden, was in der Regel zur Lebensverlängerung führt. Bei der Behandlung treten meist nur milde unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (siehe Tab. 5).

Die Dissertation erfasst objektiv, systematisch und standardisiert die Verträglichkeit des verabreichten Enzyms bei Patienten des Fabry-Zentrums Würzburg. Aus dem gewonnenen Datenmaterial konnten Einflüsse von Geschlecht, Prämedikation, Lebensalter, Therapie- und Infusionsdauer auf die Verträglichkeit dargelegt werden. Für den einzelnen Patienten besteht so die Möglichkeit, eine auf ihn optimal zugeschnittene Enzyersatztherapie zu entwickeln.

Die vorliegende Studie umfasst 59 Patienten, darunter 40 Männer und 19 Frauen. Fünf Patienten erhielten Replagal[®], davon waren drei männlich und zwei weiblich. Fabrazyme[®] bekamen 54 Teilnehmer infundiert, 37 Männer und 17 Frauen.

Das durchschnittliche Lebensalter der Gesamtkohorte betrug $44,0 \pm 11,7$ Jahre, die mittlere Therapiedauer $46,3 \pm 28,2$ Monate und die durchschnittliche Infusionsdauer $136,6 \pm 65,3$ Minuten. Nur 15 der 59 Studienteilnehmer benötigten eine Prämedikation, die aus Paracetamol, Tavegil, Ranitic oder Cortison bestand. Drei der Replagal[®]- und 36 der Fabrazyme[®]-Patienten klagten über Beschwerden während oder nach der Infusion. Die Auswertung der standardisierten Fragebögen lieferte verschiedene unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Müdigkeit (55,9 %), Schüttelfrost (23,7 %), Blutdruckschwankungen (16,9 %), Schwindel (16,9 %), Kopfschmerzen (10,2 %), Fieber (8,5 %), Palpitationen (8,5 %), Hautirritation (8,5 %), Atemnot (6,8 %) und Übelkeit (3,4 %). Schwellungen traten bei keinem der Patienten auf.

Ein aussagekräftiger Vergleich der eigenen Ergebnisse mit aktuellen Veröffentlichungen gestaltet sich schwierig, da standardisierte Endpunktstudien zu diesem Thema derzeit nicht vorliegen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung steht nur ein geringes Patientenkollektiv ($n = 59$) zur Verfügung. Gleiches Krankheitsstadium, ähnliche Therapiedauer und identische Prämedikation lassen sich nur schwer finden. Nur eine geringe Anzahl an Publikationen beschäftigt sich überhaupt mit der Verträglichkeit und den Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie. Keine hat diese wichtige Fragestellung als Endpunkt. Deshalb nimmt sich die vorliegende Arbeit dieser Thematik an.

Das Arzneitelegramm spricht von Unverträglichkeiten bei jedem zweiten Patienten nach Gabe von Fabrazyme[®]. Diese sind charakteristisch für Infusionen von Proteinen und bestehen vor allem aus Serumkrankheit mit Fieber und Schüttelfrost, Rhinitis, Dyspnoe, Juckreiz sowie Brust-, Muskel- und Kopfschmerzen [57].

Auch die vorliegende Arbeit liefert ähnliche Ergebnisse: 66,1 % der Patienten klagten über Nebenwirkungen (60 % der Replagal[®]- und 66,7 % der Fabrazyme[®]-Patienten), wobei die Wahl des Präparates keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Beschwerden hatte.

4.1.1 Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen bei Agalsidase α

Die folgende Tabelle vergleicht die wichtigsten Studien zur Verträglichkeit der Agalsidase α -Infusionen in Hinblick auf Patientenzahl, Geschlecht, Studiendauer, Gabe einer Prämedikation, Dosierung des Enzyersatzpräparates und Prozentsatz der infusionsbedingten Reaktionen.

	Autoren Publikationsjahr	Patientenanzahl / Geschlecht	Untersuchungs- zeitraum	Prä- medikation	Dosierung in mg/kg KG	Infusionsbedingte Reaktionen in %
1	Schiffmann, Murray 2000 [58]	10 / ♂	einmalige Infusi- on	–	0,007 - 0,1	keine
2	Schiffmann, Askari 2007 [59]	41 / ♂	24 – 48 m	keine An- gaben	0,2	keine
3	Beck, Ricci 2004 FOS Datenbank [60]	314 / 203 ♂, 111 ♀	bis zu 56 m	bei Bedarf	0,2	12
4	Barbey, Livio 2006 FOS Datenbank [61]	401 / 241 ♂, 160 ♀	Langzeitstudie	bei Bedarf	0,2	13
5	Ries, Clarke 2006 [62]	24 Kinder / 19 ♂, 5 ♀	6 m	bei Bedarf	0,2	29
6	Pastores, Boyd 2007 [63]	22 / 20 ♂, 2 ♀	6 m	bei Bedarf	0,2	38
7	Schiffmann, Ries 2005 [64]	25 / ♂	6 m	bei Bedarf	0,2	52
8	Schiffmann, Kopp 2001 [54]	26 / –	6 m	bei Bedarf	0,2	57
9	Eigene Erhebungen 2009	5 / 3 ♂, 2 ♀	bis zu 56 m	bei Bedarf, 20 % aller Patienten	0,2	60

Tab. 62: Gegenüberstellung aktueller Studien zur Verträglichkeit der Agalsidase α -Infusionen. Anordnung nach der Häufigkeit des Auftretens von infusionsbedingten Reaktionen (♂ = männlicher Patient, ♀ = weiblicher Patient, m = Monat, KG = Körpergewicht).

Die tabellarisch erfassten Daten aus relevanten Studien bedürfen ergänzender Interpretationen.

1. Schiffmann, Murray 2000

Da die Enzymgabe nur einmalig erfolgte und keiner der Patienten bis zum 28. Tag nach der Infusion Antikörper gegen Agalsidase α entwickelte, blieben typische Nebenwirkungen aus. Allerdings ist zu bedenken, dass die maximale Dosierung nur der Hälfte der Empfehlung des Herstellers entsprach. Es konnte bei den verabreichten Infusionen keine Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden [58].

2. Schiffmann, Askari 2007

Nachdem die Patienten von der zweiwöchigen auf eine wöchentliche Verabreichung umgestellt wurden, konnten keine infusionsbedingten Reaktionen mehr festgestellt werden. Komplikationen, die während der wöchentlichen Gabe auftraten, wurden der Manifestation des Morbus Fabry zugeschrieben. Auch die erhobenen Routine-Bluttests lieferten keine Agalsidase α -abhängigen Abnormitäten [59].

3. Beck, Ricci 2004, FOS Datenbank

Bei der großen Gesamtzahl an Verabreichungen über einen relativ langen Zeitraum traten nur bei 103 Infusionen Reaktionen auf. Die Inzidenz der infusionsbedingten Reaktionen betrug somit annähernd 0,7 %. Bis zum Auftreten der ersten Nebenwirkungen dauerte es durchschnittlich 12,1 Monate. Neben diesen Beschwerden kamen bei 38 Patienten (27 Männer, 11 Frauen) schwere unerwünschte Ereignisse vor. Keine davon wurden der Behandlung zugeschrieben, sondern dem natürlichen Fortschritt der Erkrankung [52, 60].

4. Barbey, Livio 2006, FOS Datenbank

Meistens traten die infusionsbedingten Reaktionen einige Monate nach Behandlungsbeginn auf und verschwanden im Laufe der Zeit. 11,0 % der Patienten (38 Männer, 6 Frauen) aus der FOS Datenbank erhielten eine Prämedikation, die meist aus Paracetamol und/oder Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden bestand. Im Allgemeinen bestätigt die FOS-Datenbank das gute Sicherheitsprofil der Agalsidase α -Therapie und die gute Verträglichkeit der Behandlung [61]. In der vorliegenden Arbeit benötigten 25,9 % aller an der Studie teilnehmenden Patienten ein Medikament, um die Infusion besser zu vertragen.

Die in der FOS-Datenbank vorgefundenen Ergebnisse zur Häufigkeit einzelner Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie werden in der folgenden Tabelle mit den eigenen Daten verglichen.

Symptome	Alle Patienten der vorliegenden Studie (n = 59)	Nur Replagal®-Patienten der vorliegenden Studie (n = 5)	Patienten der FOS-Datenbank (n = 401)
Alle auftretenden infusionsbedingten Reaktionen	66,1	60	13
Palpitationen	8,5	nicht aufgetreten	≈ 2,3
Blutdruckschwankungen	16,9	nicht aufgetreten	≈ 4,6*
Atemnot	6,8	20	≈ 11,9
Hautirritation	8,5	nicht aufgetreten	≈ 44,2*
Müdigkeit	55,9	40	≈ 8,4
Schwellung	0	nicht aufgetreten	≈ 2,3
Fieber	8,5	nicht aufgetreten	≈ 17,7
Schüttelfrost	23,7	20	nicht evaluiert
Übelkeit	3,4	nicht aufgetreten	≈ 11,9*
Kopfschmerzen	10,2	nicht aufgetreten	≈ 17,7
Schwindel	16,9	nicht aufgetreten	≈ 10,3*

Tab. 63: Häufigkeiten der Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie in %. Die letzte Spalte führt abgeleitete Werte aus einer Grafik der FOS-Datenbank auf [61] (n = Anzahl der Studienteilnehmer, * = Addition einzelner Werte ähnlicher Symptome).

Der Grund für die zum Teil große Schwankungsbreite der Werte kann in der geringen Patientenzahl der vorliegenden Studie gesehen werden.

5. Ries, Clarke 2006

Bei den untersuchten Kindern traten in 17 von 312 Infusionen (5,4 %) Reaktionen auf. Nur bei fünf Patienten war eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Steroiden oder eine Verlängerung der Infusionsdauer notwendig. Deshalb schlagen die Autoren vor, erst bei Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen Maßnahmen zu ergreifen [62]. Die Verträglichkeit der Enzyersatztherapie bei Kindern mit Morbus Fabry ist mit der von betroffenen Erwachsenen vergleichbar [54, 60, 64].

6. Pastore, Boyd 2007

Während der Behandlung erlebten zwar 95,2 % der Patienten einen oder mehrere unerwünschte Zwischenfälle, die jedoch nur zu 38 % mit der Medikation in Zusammenhang gebracht wurden. Die restlichen Ereignisse schrieb man dem natürlichen Verlauf des

Morbus Fabry zu [63]. Alle Patienten dieser Studie litten unter dauerhaftem Nierenversagen (ESRD). Trotzdem war das Agalsidase α -Sicherheitsprofil ähnlich dem von Fabry-Patienten ohne schwere Nierenbeteiligung [54, 63].

7. Schiffmann, Ries 2005

Ziel dieser Studie war die Bewertung der Langzeitsicherheit (4 – 4,5 Jahre) sowie Auswirkungen auf die Nierenfunktion und Anwendbarkeit einer Heiminfusion mit Agalsidase α bei erwachsenen männlichen Patienten mit Morbus Fabry. Der Großteil der auftretenden Nebenwirkungen wurde auf den natürlichen Krankheitsverlauf des Morbus Fabry zurückgeführt und konnte nicht der Therapie mit dem Enzyersatzpräparat zugeordnet werden. Als Antwort auf die Häufigkeit von infusionsbedingten Reaktionen erhöhte man die Infusionsdauer von 20 auf 40 Minuten und verabreichte betroffenen Patienten eine orale Prämedikation für die nachfolgenden Infusionen [64].

8. Schiffmann, Kopp 2001

Im Behandlungszeitraum milderten sich die infusionsbedingten Reaktionen allmählich, bei einigen Patienten konnte die Gabe einer Prämedikation ausgeschlichen werden. Mit einer Verlängerung der Infusionsdauer von 20 auf 40 Minuten lässt sich derzeit bei Erstverabreichung des Präparates die Inzidenz dieser Reaktionen auf weniger als 10 % senken [54].

Im Unterschied zu einigen der oben dargestellten Ergebnisse gibt die Fachinformation von Replagal[®] die Häufigkeit von idiosynkratischen Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion mit nur 13,7 % an [48]. Allerdings sind die auftretenden Symptome in allen Studien annähernd identisch. Am häufigsten treten Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit, Rötung und Müdigkeit auf. Es wird aber auch von ernsthafteren infusionsbedingten Reaktionen berichtet, wie zum Beispiel Pyrexie, Rigor, Tachykardie, Urtikaria, Erbrechen, angioneurotischem Ödem mit Engegefühl im Hals und geschwollener Zunge [48].

4.1.2 Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen bei Agalsidase β

Für Studien zur Verträglichkeit der Agalsidase β -Infusionen wurde ebenfalls eine tabellarische Gegenüberstellung gewählt.

Diskussion

	Autoren Publikationsjahr	Patientenanzahl / Geschlecht	Untersuchungs- zeitraum	Prä- medikation	Dosierung in mg/kg KG	Infusionsbedingte Reaktionen in %
1	Germain, Waldek 2007 [65], Erweiterungsstudie II	58 / 56 ♂, 2 ♀	54 m	+	1	≥ 10
2	Wilcox, Banikazemi 2004 [66], Erweiterungsstudie I	58 / 56 ♂, 2 ♀	30 – 36 m	+	1	zu Beginn 59, am Ende 14
3	Eng, Banikazemi 2001 [42]	15 / ♂	je 5 Infusionen	bei Bedarf	0,3; 1,0; 3,0 alle 14 d oder 1,0; 3,0 alle 48 h	27
4	Wraith, Tyłki- Szymanska 2008 [67]	16 Kinder / 14 ♂, 2 ♀	48 w	+	1	38
5	Banikazemi, Bultas 2007 [43]	82	bis zu 35 m	+	1	55
6	Eng, Guffon 2001 [53], Grundstudie	58 / 56 ♂, 2 ♀	20 w	+	1	59
7	Eigene Erhebungen 2009	54 / 37 ♂, 17 ♀	bis zu 90 m	bei Bedarf, 26,4 % aller Patienten	1	66,7

Tab. 64: Gegenüberstellung aktueller Studien zur Verträglichkeit der Agalsidase β -Infusionen. Anordnung nach der Häufigkeit des Auftretens von infusionsbedingten Reaktionen (♂ = männlicher Patient, ♀ = weiblicher Patient, h = Stunde, d = Tag, w = Woche, m = Monat, KG = Körpergewicht).

1. Germain, Waldek 2007

Um die Langzeitsicherheit und -verträglichkeit von Agalsidase β zu ermitteln, wurden zwei Extensionsstudien zur placebokontrollierten Doppelblindstudie von Eng und Guffon 2001 durchgeführt [53]. Die erste Erweiterung veröffentlichten Wilcox und Banikazemi 2004, sie umschloss 30 bis 36 Monate [66]. Germain und Waldek führten 2007 die zweite Verlängerung mit 54 Monaten fort. Die häufigsten behandlungsabhängigen Nebenwirkungen waren milde infusionsbedingte Reaktionen, die mindestens 10 % der Teilnehmer aufwiesen. Neben den in Tabelle 65 dargestellten Nebenwirkungen klagten die Patienten auch über Rigor, Temperaturempfindungsstörung, Erbrechen, Brustschmerzen, Rhinitis, Pruritus, Myalgien, abdominelle Schmerzen und Akroparästhesien. Im Laufe der Zeit nahmen die Beschwerden merklich ab und die Patienten tolerierten höhere Infusionsraten, wodurch man kürzere Infusionszeiten erreichte. Viele Patienten ließen sich erfolgreich und bequem zu Hause infundieren [65].

2. Wilcox, Banikazemi 2004

In einer ersten Verlängerung übernahm Wilcox alle 58 Patienten von Eng und Guffon [53] in eine offene, 30-monatige Erweiterungsstudie. Bei dieser Untersuchung sank im Verlauf die Häufigkeit der infusionsassoziierten Reaktionen. Zu Beginn klagten noch 58,62 % der Patienten über Nebenwirkungen, am Ende nur noch 13,73 %. Im Behandlungszeitraum konnte die Infusionsdauer reduziert werden und betrug teilweise nur noch 90 Minuten. Auch Heiminfusionen waren bei klinisch stabilen Patienten möglich [66].

3. Eng, Banikazemi 2001

Diese initiale Dosisfindungsstudie zeigte generell eine gute Verträglichkeit mit einem raschen, dosis- und organabhängigen Abfall der GL3-Konzentration im Plasma und im Gewebe. Nur vier Teilnehmer entwickelten milde bis mäßige Reaktionen, die auf eine Hypersensitivität hinwiesen. Aufgrund allergischer Reaktionen tolerierten zwei Patienten keine weiteren Infusionen und mussten die Therapie abbrechen. Die häufigste Nebenwirkung äußerte sich in einem vorübergehend leicht erhöhten Blutdruck während der Infusion, der die Behandlung nicht beeinflusste und kurz danach zu normalen Werten zurückkehrte [42].

4. Wraith, Tylki-Szymanska 2008

Das Sicherheitsprofil in dieser pädiatrischen Kohorte spiegelt die Beobachtungen in der erwachsenen Population wider [43, 53]. Fabrazyme[®] war gut verträglich, die meisten

unerwünschten Ereignisse konnten nicht auf die Behandlung zurückgeführt werden. 97 % der behandlungsbedingten Nebenwirkungen bestanden aus milden bis moderaten infusionsassoziierten Reaktionen wie zum Beispiel Rigor, Fieber oder Rhinitis. Die Häufigkeit dieser Reaktionen sank mit der Zeit, was an einer Kombination aus effektiver Prophylaxe mit Prämedikation, Optimierung der Infusionsraten und steigender Toleranz des exogenen Proteins liegen könnte [67].

5. Banikazemi, Bultas 2007

Insgesamt gaben 99 % der Studienteilnehmer unerwünschte Ereignisse an, wobei diese aber ähnlich häufig in der Placebo- sowie in der Verumgruppe auftraten und deshalb unabhängig von der Arzneimittelgabe zu sein schienen. 55 % der Agalsidase β - und 23 % der Placebo-Patienten berichteten von milden bis mäßigen infusionsbedingten Reaktionen. Der zeitliche Verlauf dieser Nebenwirkungen ähnelte dem der vorher beschriebenen Studien. Aufgrund der relativ guten Verträglichkeit konnte die mittlere Infusionsdauer in beiden Behandlungsgruppen auf annähernd die Hälfte der ursprünglichen Zeit gesenkt werden [43, 68].

Die folgende Tabelle schlüsselt einzelne Nebenwirkungen der Verumgruppe im Vergleich zu Daten aus der Germain und Waldek 2007- und der vorliegenden Studie auf.

Symptome	Alle Patienten der vorliegenden Studie (n = 59)	Fabrazyme®-Patienten der vorliegenden Studie (n = 54)	Patienten der Eng, Guffon 2001-Studie (n = 58)	Patienten der Banikazemi 2007-Studie (n = 82)	Patienten der Germain 2007-Studie (n = 58)
Alle infusionsbedingten Reaktionen	66,1	66,7	59	55	> 10
Palpitationen	8,5	9,3	n. e.	10	21
Blutdruckschwankungen	16,9	18,5	10	14	12
Atemnot	6,8	5,6	n. e.	n. e.	17
Hautirritation	8,5	9,3	n. e.	n. e.	19
Müdigkeit	55,9	57,4	n. e.	10	14
Schwellung	0	0	n. e.	n. e.	n. e.
Fieber	8,5	9,3	24	27	36
Schüttelfrost	23,7	24,1	14	35	59
Übelkeit	3,4	3,7	n. e.	12	28
Kopfschmerzen	10,2	11,1	17	n. e.	29
Schwindel	16,9	18,5	n. e.	n. e.	n. e.

Tab. 65: Häufigkeiten der Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie in %. Ausgewählte Daten aus den Veröffentlichungen von Eng, Guffon 2001 [53], Banikazemi, Bultas 2007 [43] und Germain, Waldek 2007 [65] (n = Anzahl der Studienteilnehmer, n. e. = nicht evaluiert).

6. Eng, Guffon 2001

Der primäre Endpunkt dieser placebo-kontrollierten, doppelblinden Multicenter-Studie bestand in der Beseitigung der GL3-Ablagerungen aus dem renalen kapillären Endothel. Infusionsbedingte Reaktionen traten signifikant häufiger als in der Placebo-Gruppe auf und konnten durch eine Reduzierung der Infusionsrate und/oder präventive Medikation kontrolliert werden [53]. Alle Patienten nahmen an einer offenen, 30-monatigen Erweiterungsstudie teil (siehe 2. Wilcox und Banikazemi 2004) und anschließend noch an einer weiteren 54-monatigen Verlängerung (siehe 1. Germain und Waldek 2007).

Laut der Fachinformation zu Fabrazyme® klagten 67 % der Patienten über mindestens eine infusionsbedingte Reaktion. Diesen Wert erreicht auch annähernd die vorliegende Untersuchung. Alle oben dargestellten Studien sowie die Arzneimittelinformation zu Replagal® decken sich in der Symptombeschreibung und deren Therapiemöglichkeiten [48, 49].

4.1.3 Verträglichkeit der Enzyersatztherapie bei Frauen

Mit Replagal[®] therapierte Fabry-Patientinnen vertragen die Infusionen offensichtlich sehr gut. Bei ihnen liegt der Prozentsatz an infusionsbedingten Reaktionen signifikant niedriger als bei Männern [48, 62]. In einer Studie mit 15 schwer betroffenen Frauen, die bis zu 55 Wochen lang Agalsidase α in der üblichen Dosierung erhielten, entwickelte keine einzige Patientin Antikörper- oder infusionsbedingte Reaktionen. Dabei war das pharmakokinetische Agalsidase α -Profil der weiblichen Patienten mit dem der Männer vergleichbar [69]. Eine umfassendere Untersuchung lieferte ein ähnliches Ergebnis: von 36 symptomatischen Fabry-Patientinnen, die über vier Jahre mit Replagal[®] therapiert wurden, trat lediglich bei einer Frau Schüttelfrost und Fieber auf. Über den ganzen Studienzeitraum wurden keine Anti-Agalsidase-Antikörper gefunden [70]. Diesen Sachverhalt belegt auch das große Patientenkollektiv der FOS-Datenbank: 17,4 % der Männer und nur 5,6 % der Frauen entwickelten Nebenwirkungen [61].

Die bessere Verträglichkeit der Enzyersatztherapie bei weiblichen Patienten lässt sich auf die Anwesenheit eines normalen α -Galaktosidase A-Gens pro Zelle zurückführen. Ein immunologischer Schutz kann so durch eine residuelle α -Galaktosidase A-Enzymaktivität, die aufgrund der ungleichen Inaktivierung des X-Chromosoms besteht, gegeben sein [69, 71]. Dabei hängt die Schwere der Erkrankung vom Grad der Inaktivierung des normalen X-Chromosoms ab. So kann die zufallsbedingte, ungleich verteilte X-Inaktivierung bei weiblichen Fabry-Patienten eine Abweichung von 25 – 75 % des normalen Enzymspiegels zur Folge haben. Im Falle einer gravierenden oder nicht zufallsbedingten Verteilung können Enzymspiegel unter 25 % auftreten [72].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit resultieren hauptsächlich aus der Anwendung von Fabrazyme[®] und weichen von den oben zitierten Publikationen ab. Hierbei besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und dem Geschlecht. Dennoch wird deutlich, dass Frauen etwas häufiger unter Beschwerden während oder nach der Infusion mit beiden Präparaten leiden als Männer. So traten bei 73,7 % der Frauen und 62,5 % der Männer Nebenwirkungen auf. Eine mögliche Erklärung könnte in der kürzeren Infusionsdauer (siehe 3.4.1) und der signifikant niedrigeren Prämedikation (siehe 3.4.2) bei Frauen liegen.

Obwohl heterozygote Frauen zu einem hohen Prozentsatz an infusionsbedingten Reaktionen leiden, muss eine Enzyersatztherapie mit einem möglichst frühen Behandlungs-

beginn erwogen werden. Betroffene Frauen sollten vor allem als Patienten und nicht nur als Überträger der Erkrankung gesehen werden [71-75].

4.1.4 Ursachen für infusionsbedingte Reaktionen

Die häufigsten Nebenwirkungen der Enzymersatztherapie sind infusionsbedingte Reaktionen, deren Ursache sich überwiegend auf die Bildung von IgG-Antikörpern zurückführen lässt [49, 57, 76]. Da klassisch betroffene Fabry-Patienten keine oder nur geringe Mengen an körpereigenem α -Galaktosidase A-Enzymprotein besitzen, entwickelt die Mehrheit der Patienten, die mit Agalsidase α oder β behandelt werden, Antikörper [12, 42, 53, 54]. Bei hemizygoten Männern werden deshalb im Vergleich zu Frauen stärkere und länger andauernde Immunantworten erwartet [56, 61]. Auch die Art der Mutation in der Genkodierung der α -Agalsidase A kann die Wahrscheinlichkeit für infusionsbedingte Reaktionen bei männlichen Patienten mit Morbus Fabry bestimmen. So ist die Inzidenz von Infusionsreaktionen bei Patienten mit Missense-Mutationen geringer als bei Vorliegen einer Nullmutation [77].

Die Serokonversionsrate ist abhängig von Geschlecht, Enzympräparat und Patientenkollektiv. Zu beiden Präparaten gibt es Studien, bei denen keine IgG-Antikörper bei Frauen nachgewiesen werden konnten [63, 67, 69, 70]. In anderen Studien mit Fabrazyme[®] serokonvertierten 37 % [43] beziehungsweise 50 % [56, 65] der Patientinnen.

Männer produzieren nicht-neutralisierende Antikörper sowohl gegen Agalsidase β (53,3 %) [42] als auch gegen Agalsidase α (56 %) [64].

Bezogen auf das Enzympräparat entwickelten 55 % der Agalsidase α -Patienten Antikörper. Nach 12 – 18 Monaten zeigten über 80 % der antikörperpositiven Patienten eine immunologische Toleranz [54, 78].

Nach Fabrazyme[®]-Infusionen bildeten 88 % der Patienten nicht-neutralisierende IgG-Antikörper [53]. Beim Großteil der Patienten erreichte die Konzentration der IgG-Antikörper innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Behandlungsbeginn ihren Höhepunkt und fiel danach etwas ab [56]. Weitere Studien lieferten ähnliche Ergebnisse [65, 67, 79]. Vermutlich lassen sich die verschiedenen IgG-Titer der beiden Enzymersatzpräparate auf den deutlichen Unterschied in der Dosierung (0,2 beziehungsweise 1 mg/kg Körpergewicht) zurückführen [44].

Patienten, die eine Immunreaktion gegen Agalsidase α entwickelten, zeigten anschließend den gleichen Titer gegenüber Agalsidase β und umgekehrt. Aufgrund der kompletten Kreuz-Reaktivität dieser Antikörper ist es unwahrscheinlich, dass das Wechseln zu einem anderen rekombinanten Protein vor der Immunantwort und den damit zusammenhängenden Reaktionen schützt [50, 61, 80].

Insgesamt sank die Häufigkeit von infusionsassoziierten Reaktionen im Behandlungszeitraum parallel zu der Serokonversionsrate [53, 54, 56, 65-67]. Auf der Basis früherer Erfahrungen mit der Langzeitenzymersatztherapie deuten solche Befunde auf die Entwicklung einer immunologischen Toleranz hin [53, 54, 61]. Allerdings persistierten die Antikörperlevel bei ungefähr einem Drittel der Patienten oder bildeten ein Plateau [47, 49].

Auf die Sicherheit, den Therapieerfolg oder die klinische Wirksamkeit der Enzymersatztherapie schien die IgG-Serokonversion keinen Einfluss auf zu haben [50, 53, 54, 56, 61, 64, 67]. Darüber hinaus erbrachten histologische Begutachtungen von Niere, Herz und Haut keinen Beweis, dass die Immunantwort die Aktivität des infundierten Enzyms hemmt [79]. Außerdem ließ sich keine Korrelation zwischen dem höchsten IgG-Titer und dem Auftreten klinischer Ereignisse finden. Im Gegensatz dazu machten hohe Titer an Anti-Agalsidase α -IgG ein Wiederauftreten von GL-3 Ablagerungen in Hautendothelzellen wahrscheinlicher [56]. Bei Patienten, die persistierende Antikörper besaßen, sanken die GL-3-Konzentrationen im Urin vergleichsweise gering [50, 64].

Bislang gibt es keine Berichte über Anaphylaxien bei Verabreichung von Fabrazyme[®] oder Replagal[®] [48, 79]. In den meisten Studien konnten auch keine IgE-Antikörper gegen eines der beiden Enzymersatzpräparate nachgewiesen werden [48, 54, 59, 61, 63, 64]. Allerdings gibt es auch Veröffentlichungen, bei denen die IgE-Antikörpertestung oder intradermale Tests bei Fabrazyme[®]-Gabe positiv ausfielen [43, 53, 66, 79, 81]. Das Risiko von anaphylaktischen Schocks nach Agalsidase-Infusionen bleibt trotzdem bestehen [80].

4.1.5 Behandlung von infusionsbedingten Reaktionen

Treten infusionsbedingte Reaktionen auf, ist eine fünf bis zehnminütige Unterbrechung der Infusion bis zum Nachlassen der Symptome indiziert. Das Risiko von Unverträglichkeitsreaktionen kann durch eine orale oder intravenöse Vorbehandlung ein bis 24 Stunden vor der Infusion, mit Antihistaminika, nichtsteroidalen Antiphlogistika und/oder

Kortikosteroiden minimiert werden [48, 49, 61]. Hilfreich ist oft auch eine Verlängerung der Infusionsdauer [54, 64]. Bei schweren allergieartigen und anaphylaktischen Reaktionen muss die Infusion sofort abgebrochen werden [48, 49, 61, 76].

4.1.6 Beginn der Enzyersatztherapie

Die derzeitigen Richtlinien zur Therapie des Morbus Fabry schlagen den Behandlungsbeginn erst bei signifikanten klinischen Organschäden vor. Einige Experten empfehlen allerdings die Gabe von Enzyersatzpräparaten schon vor Auftreten der ersten Symptome und größeren Organschädigungen [60, 66, 82, 83]. Die frühzeitige Behandlung bei asymptomatischen Erwachsenen oder Kindern könnte irreversible Endorganschäden durch chronische GL-3 Ablagerungen verhindern oder zumindest den Fortschritt der Erkrankung verzögern [64, 67, 74]. Derzeit existieren noch keine zugelassenen Alternativen zur Prävention von Langzeitkomplikationen der Fabry-Erkrankung [84].

Eine vernünftige Strategie zur Behandlung neuer Patienten beginnt mit einer geringen Infusionsrate der Enzyersatzpräparate, die sich gegebenenfalls schrittweise erhöhen lässt. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist unerlässlich, um Verträglichkeit und eventuell notwendige Prämedikation zu erkennen [67].

4.2 Diskussion eigener Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden die Enzyersatzpräparate Replagal[®] und Fabrazyme[®] bezüglich ihrer Verträglichkeit und der Infusionsdauer miteinander verglichen. Die Ergebnisse decken sich, was die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen angeht, mit anderen Veröffentlichungen, in denen primär die Wirksamkeit einer Enzyersatztherapie untersucht wurde [44, 53, 54]. Die Wahl des Präparates hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen (siehe 3.2.3 und 3.2.6 sowie Tab. 62 und 64). Allerdings dauerte die Infusion mit Fabrazyme[®] durchschnittlich mehr als doppelt so lange wie die mit Replagal[®]. Gründe dafür könnten in der höheren Dosierung der Agalsidase β sowie in der unterschiedlichen Herstellung des Enzyms liegen. Beide Enzyme werden rekombinant erzeugt, Fabrazyme[®] aus einer Hamsterzelllinie (CHO Zellen), Replagal[®] aus einer Zelllinie humaner Fibroblasten. Generell wird eine langsame Infusionsrate besser vertragen als eine schnelle [53, 54, 64]. Es ist deshalb anzunehmen, dass eine Verkürzung der Infusionsdauer beziehungsweise eine Erhöhung der

Dosis pro Zeiteinheit auch das Auftreten von Nebenwirkungen erhöht. In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Infusionsdauer und der Beschwerdefreiheit beziehungsweise dem Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen nachgewiesen werden. Allerdings war die Infusionszeit bei Patienten mit Beschwerden im Mittel um 7,4 Minuten länger als bei Patienten ohne Nebenwirkungen.

Des Weiteren wurde der Einfluss des Lebensalters auf Infusionsdauer, Verträglichkeit und Prämedikation untersucht. Zwar zeigt sich mit zunehmendem Alter ein Anstieg der Infusionszeit, diese war jedoch nicht signifikant. Zudem konnte keine Signifikanz zum Auftreten von infusionsbedingten Nebenwirkungen mit steigendem Alter gefunden werden. Beschwerdefreie Patienten waren etwas jünger als Patienten mit Nebenwirkungen. Auch im großen Patientenkollektiv der FOS Datenbank schien die Gefahr, infusionsbedingte Reaktionen zu entwickeln, nicht mit dem Alter zu korrelieren [61]. Eine Erklärung für die etwas höhere Zahl an Nebenwirkungen mit steigendem Lebensalter könnte die häufiger verabreichte Prämedikation jüngerer Patienten im Vergleich zu älteren Patienten sein, obwohl auch hier kein signifikanter Zusammenhang auftrat. Als Folge davon erhöhte sich auch die Infusionsdauer im Alter (siehe oben).

Mit zunehmender Dauer der Therapie verringerte sich die Infusionszeit. Erklärbar ist dies durch die Bildung einer immunologischen Toleranz und dem Absinken der Antikörpertiter im Laufe der Zeit [52, 53, 55, 65, 66]. Danach wäre allerdings auch eine bessere Verträglichkeit bei protrahierter Therapiedauer zu erwarten, wie es auch die in der FOS-Datenbank erfassten Patienten zeigten [61]. Die bessere Verträglichkeit war in der vorliegenden Arbeit aber nicht nachweisbar, sondern eher eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen bei länger therapierten Patienten. So war zum Beispiel die Behandlungsdauer bei Patienten mit Blutdruckschwankungen und Schwindel signifikant länger als bei Patienten ohne diese Nebenwirkung. Nur bei Patienten mit Fieber trat dieses Symptom im Therapieverlauf schon früher auf. Ähnlich wie bei Daten der FOS-Datenbank [61] nahm die Prämedikation im Laufe der Zeit nicht ab und Patienten, die eine Prämedikation benötigten, erhielten ihre Enzyersatztherapie kürzer als Patienten ohne Prämedikation. Patienten aus der FOS-Datenbank erhielten zur Prävention der infusionsbedingten Nebenwirkungen die gleichen Medikamente wie in der vorliegenden Studie: Paracetamol, Kortikosteroide und Antihistaminika [61]. Anhand dieser Beobachtung ist anzunehmen, dass die Verkürzung der Infusionsdauer bei zunehmender Therapiedauer zu einem gehäuften

Auftreten von Nebenwirkungen führt und dadurch dem positiven Effekt einer Toleranzentwicklung entgegenläuft.

Wie zu erwarten, war aufgrund der besseren Verträglichkeit die Infusionsdauer bei Patienten ohne Prämedikation kürzer als bei Patienten mit Prämedikation. Bezogen auf die einzelnen Medikamente zeigte aber nur die Gabe von Paracetamol oder Tavegil eine signifikant längere Infusionsdauer. Zwar war auch bei Ranitic und Cortison die Infusionsrate vermindert, allerdings nicht signifikant. Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen brauchten für ihre Infusion erwartungsgemäß etwas länger als beschwerdefreie Studienteilnehmer. In der Literatur wurden dazu keine vergleichbaren Daten gefunden.

Als unerwünschte Arzneimittelwirkung trat am häufigsten „Müdigkeit“ auf, die von 55,9 % aller Patienten berichtet wurde. Dieser Wert deckt sich jedoch nicht mit dem anderer Studien (siehe 4.1.1 und 4.1.2), bei denen dieses Symptom viel seltener angegeben wurde (14 % [65], 10 % [43] und 8,4 % [61] der Patienten). Am meisten klagten diese Patienten über Schüttelfrost und Krämpfe („Rigor“) mit 59 % [65], 54,2 % [61] und 35 % [43]. Die Nebenwirkung „Schüttelfrost“ ist in der vorliegenden Studie mit 23,7 % zwar deutlich seltener aufgetreten, aber nach Müdigkeit immer noch die zweithäufigste Nebenwirkung. Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse könnten die stark differierenden Patientenzahlen sowie die verschiedenen konzipierten Fragebögen sein, bei denen die Patienten nur aus bestimmten vorgegebenen Symptomen auswählen konnten.

Insgesamt waren beschwerdefreie Männer im Durchschnitt die jüngsten (36,5 Jahre) und beschwerdefreie Frauen im Durchschnitt die ältesten Patienten (58,6 Jahre) (siehe 3.3.3).

Die durchschnittlich längste Therapie- (48,9 Monate) und die durchschnittlich kürzeste Infusionsdauer (125,2 Minuten) wiesen Patienten ohne Prämedikation und mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf, dagegen zeigten Patienten mit Prämedikation und Beschwerdefreiheit die durchschnittlich geringste Therapie- (21,5 Monate) beziehungsweise die längste Infusionsdauer (170,0 Minuten) (siehe 3.5.3 und 3.6.2).

4.3 Limitationen der Arbeit

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit ist durch das Fehlen einer Fabry-Kontrollgruppe, die nur Placebos erhielt, etwas gemindert. Aus ethischen Gründen wurden alle symptomatischen Patienten mit Replagal® oder Fabrazyme® behandelt. Kritisch muss auch der

Vergleich zwischen den beiden Enzyersatzpräparaten gesehen werden, denn Replagal[®] erhielten fünf, Fabrazyme[®] jedoch 54 Patienten.

Der Chi-Quadrat-Wert von Pearson ist nur unter Vorbehalt zu sehen, da bei diesem Test eine erwartete Häufigkeit von fünf nötig ist, um aussagekräftig zu sein. Dies ist bei Patienten, die Replagal[®] und/oder eine Prämedikation erhalten, nicht immer gegeben. Zu beachten ist, dass der berechnete Korrelationskoeffizient bei stetigen Variablen eine statistisch sichere Auswertung nur bei $p < 0,05$ zulässt.

Möglicherweise können die Langzeitfolgen der Enzyersatztherapie noch nicht vollständig abgeschätzt werden, da die kausale Behandlung erst seit wenigen Jahren möglich ist und bisher nur geringe Erfahrungen über entsprechende Auswirkungen vorliegen. Hilfreich wären zusätzliche Studien mit längeren Therapiedauern und Bestätigung der Ergebnisse durch eine größere Kohorte. Eine Erweiterung der Arbeit mit einer größeren Anzahl von Replagal[®]-Patienten sowie die Erfassung des Antikörperstatus der Patienten wären denkbar.

Trotz der niedrigen Prävalenz der Erkrankung stand ein ausreichend großes Patientenkollektiv ($n = 59$) zur Verfügung. Die Studie ist monozentrisch angelegt und weist eine sehr gute Rücklaufquote von 93,7 % auf. Im Vergleich zu anderen Studien ist der Frauenanteil mit 32,2 % relativ hoch.

Die gewonnenen Erkenntnisse können den behandelnden Ärzten als praktische Anleitung zur Verbesserung der Behandlung des Morbus Fabry dienen.

4.4 Ausblick

Derzeit stehen außer der Enzyersatztherapie keine weiteren kausalen Behandlungsansätze zur Verfügung. Es werden jedoch neue verbesserte Methoden entwickelt.

Bei der Enzyersatztherapie wird die infundierte α -Galaktosidase A größtenteils von vaskulären Endothelzellen aufgenommen, was die Wirksamkeit der Behandlung begrenzt. Strukturell modifizierte Glykoformen des Enzyms könnten die rezeptorabhängige Aufnahme in weitere Zelltypen erleichtern [85]. Möglich wäre auch das Hinzufügen einer TAT-Protein-Transduktions-Domäne, die eine rezeptorunabhängige Aufnahme gewährleistet [86].

Die Substratdeprivation verfolgt eine andere Strategie, bei der die Bildung von akkumulierenden Glykosphingolipiden verhindert werden kann. In Zelllinien von Lymphoblasten aus Fabry-Patienten gelang es, durch Inhibition der Glucosylceramid-Synthase die Bildung von Globotriaosylceramid zu reduzieren [87]. Der gleiche Hemmstoff führt in Fabry-Knock-out-Mäusen zu einer konzentrationsabhängigen Abnahme des Glucosylceramid-Levels in Niere, Leber und Milz [88]. Diese begleitende Behandlung könnte den Effekt der Enzyersatztherapie wirksam verbessern. Zudem bietet die orale Verabreichung des Therapeutikums Vorteile [85].

Ein interessanter Therapieansatz für Patienten mit der kardialen Fabry-Variante, die noch eine residuale α -Galaktosidase A-Aktivität besitzen, ist die Enzymverstärkungstherapie. Dabei wird ein falsch oder unzureichend gefaltetes Protein mittels niedermolekularer Liganden vor dem Abbau geschützt. Als so genanntes Chaperon kann Galaktose fungieren, die die Proteinprodukte einiger Missense-Mutationen des α -Galaktosidase A-Gens stabilisieren kann [89, 90]. Pharmakologische Chaperone, wie zum Beispiel der kompetitive Enzyminhibitor 1-Deoxygalactonojirimycin (DGJ), können den frühzeitigen Enzymabbau gleichermaßen verhindern [29, 91-93]. Im Gegensatz zu dem rekombinant hergestellten lysosomalen Enzym können die kleinen hydrophoben Moleküle besser in alle Körperzellen diffundieren und die Bluthirnschranke überwinden [29].

Eine zukünftige Heilungschance bietet die Gentherapie. Die Arbeitsgruppe um Takenaka transplantierte hämatopoetische Zellen, die mit einem retroviralen Vektor, der die α -Galaktosidase A kodiert, transfiziert waren, in eine Fabry-Maus. Das Ergebnis war ein lang anhaltender Enzymanstieg sowie eine Reduktion der Globotriaosylceramid-Ablagerung in allen Organen bis auf das Gehirn [94]. Der α -Galaktosidase A-Mangel kann bei Mäusen aber auch durch Verwendung verschiedener adeno-assoziiertes viraler Vektoren ausgeglichen werden [95]. Diese Therapiemöglichkeit birgt allerdings noch eine Reihe von gravierenden Fragestellungen.

In unmittelbarer Zukunft wird man auf die Enzyersatztherapie nicht verzichten können. Allerdings wäre eine multimodale Therapie anzustreben, die eine möglichst patientenfreundliche, nebenwirkungsarme und kostengünstige Behandlung des Morbus Fabry zum Ziel hat.

5. Zusammenfassung

Morbus Fabry ist eine generalisierte lysosomale Speicherkrankheit, die auf einer Mutation des α -Galaktosidase A-Gens beruht und einem X-chromosomal rezessiven Erbgang folgt. Die verminderte beziehungsweise fehlende Aktivität des Enzyms führt zu einer progressiven intrazellulären Akkumulation von Glykosphingolipiden, insbesondere Globotriaosylceramid. Diese werden vor allem in den Lysosomen von vaskulärem Endothel und glatten Muskelzellen der Blutgefäße, Kardiomyozyten, verschiedenen Nierenzelltypen und diversen Organen abgelagert. Die Erkrankung verläuft progredient und kann unbehandelt zum frühzeitigen Tod durch Herz-, Niereninsuffizienz oder zu zerebrovaskuläre Komplikationen führen. Seit 2001 ist eine exogene Substitution mit humaner, rekombinant hergestellter α -Galaktosidase A (Replagal[®] und Fabrazyme[®]) verfügbar.

Erste Studien zur Verträglichkeit der Enzymersatztherapie wurden nur über einen kurzen Therapiezeitraum, unter Studienbedingungen oder im Zulassungsverfahren durchgeführt. Ziel der vorliegenden Dissertation war die Erfassung relevanter unerwünschter Nebenwirkungen unter der Enzymersatztherapie sowie der Einfluss von Geschlecht, Prämedikation, Lebensalter, Therapie- und Infusionsdauer auf die Verträglichkeit der Medikation.

In der Fabry-Ambulanz der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg lagen zwischen Juni 2001 und November 2008 insgesamt 63 Datensätze von Patienten mit Morbus Fabry vor, die eine Enzymersatztherapie erhielten. Diese Patienten wurden per Post, E-Mail und Telefon aufgefordert, einen vorgegebenen Fragebogen auszufüllen. Die Rücklaufquote betrug 93,7 % (insgesamt 59 Datensätze, 40 ♂, 19 ♀).

Fünf Patienten erhielten Replagal[®] (drei ♂, zwei ♀) und 54 Fabrazyme[®] (37 ♂, 17 ♀). Das durchschnittliche Lebensalter des Gesamtkollektivs betrug 44,0 Jahre, die mittlere Therapiedauer 46,3 Monate und die durchschnittliche Infusionsdauer 136,6 Minuten. Eine Prämedikation aus Paracetamol, Tavegil, Ranitic oder Cortison erhielten 25,42 % der Patienten. 66,1 % der Patienten klagten über unerwünschte Nebenwirkungen. Die Wahl des Präparates hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Beschwerden (60 % der Replagal[®]- und 66,7 % der Fabrazyme[®]-Patienten). Von den infusionsbedingten Symptomen war Müdigkeit (55,9 %) am häufigsten, alle weiteren Nebenwirkungen traten deutlich seltener auf: Schüttelfrost (23,7 %), Blutdruckschwankungen und

Schwindel (je 16,9 %), Kopfschmerzen (10,2 %), Fieber und Palpitationen (je 8,5 %), Hautirritation (8,5 %), Atemnot (6,8 %), Übelkeit (3,4 %), Schwellungen (0 %).

Obwohl in der Literatur eine bessere Verträglichkeit der Enzymersatztherapie bei Frauen beschrieben wird, konnte dieser Zusammenhang bei der durchgeführten Erhebung nicht bestätigt werden. Frauen litten sogar etwas häufiger (73,7 %) unter Nebenwirkungen als Männer (62,5 %). Eine mögliche Erklärung könnte in der kürzeren Infusionsdauer und der signifikant niedrigeren Prämedikationsrate bei Frauen liegen.

Auch war keine Signifikanz zwischen Infusionsdauer und Beschwerdefreiheit nachweisbar. Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen wurden aber länger infundiert als beschwerdefreie Studienteilnehmer. Die Nebenwirkungen korrelierten nicht mit dem Lebensalter und die Prämedikation nahm im Laufe der Zeit nicht signifikant ab. Aus dem Datenmaterial ließen sich noch weitere interessante Zusammenhänge klären. So erhöhte sich mit steigendem Alter die Infusionsdauer, jedoch nicht signifikant. Zwischen Infusionszeit und Prämedikation bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang. Die Infusion mit Fabrazyme[®] dauerte signifikant länger als die mit Replagal[®]. Verantwortlich dafür scheint die höhere Dosierung der Agalsidase β sowie die unterschiedliche Herstellung des Enzyms zu sein. Die Infusionsdauer konnte mit zunehmender Therapiedauer verringert werden, vermutlich aufgrund der Bildung einer immunologischen Toleranz. Die erwartete bessere Verträglichkeit blieb jedoch aus und es zeigten sich eher mehr Nebenwirkungen bei länger therapierten Patienten.

Es ist deshalb anzunehmen, dass die Verkürzung der Infusionsdauer bei längerer Therapiedauer zu mehr Nebenwirkungen führt und dadurch dem positiven Effekt einer Toleranzentwicklung entgegenläuft. Wie zu erwarten, war aufgrund der besseren Verträglichkeit die Infusionsdauer bei Patienten ohne Prämedikation kürzer als bei Patienten mit Prämedikation.

Die Wahl des Präparates war jedoch nicht ausschlaggebend für das Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen. Für Risikogruppen empfiehlt sich eine intensive Prämedikation von Beginn an. Diese kann im Therapieverlauf versuchsweise reduziert werden. Prinzipiell scheint eine langsamere Infusion verträglicher zu sein. Die Infusionsdauer lässt sich im Laufe der Therapie oft verkürzen, jedoch verbessert sich dabei die Verträglichkeit nicht. Für den einzelnen Patienten wäre eine individuell zugeschnittene Therapie wünschenswert.

6. Literaturverzeichnis

1. Anderson W: **A case of angiokeratoma.** *Br J Dermatol* 1898, **10**:113-117.
2. Fabry J: **Weiterer Beitrag zur Klinik des Angiokeratoma naeviforme (Naevus angiokeratosus).** *Dermatol Wochenschr* 1930, **90**:339.
3. Fabry J: **Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura haemorrhagica nodularis hebrae).** *Arch Derm Syph* 1898, **43**:187-200.
4. Steiner L, Voerner H: **Angiomatosis miliaris: Eine idiopathische Gefäßerkrankung.** *Deutsches Archiv für klinische Medizin* 1909, **96**:105-116.
5. Pompen AW, Ruiten M, Wyers HJ: **Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease; two autopsy reports.** *Acta Med Scand* 1947, **128**(3):234-255.
6. Sweeley CC, Klionsky B: **Fabry's Disease: Classification as a Sphingolipidosis and Partial Characterization of a Novel Glycolipid.** *J Biol Chem* 1963, **238**:3148-3150.
7. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L: **Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency.** *N Engl J Med* 1967, **276**(21):1163-1167.
8. Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ: **Structural organization of the human alpha-galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988, **85**(11):3903-3907.
9. Bishop DF, Calhoun DH, Bernstein HS, Hantzopoulos P, Quinn M, Desnick RJ: **Human alpha-galactosidase A: nucleotide sequence of a cDNA clone encoding the mature enzyme.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986, **83**(13):4859-4863.
10. Mapes CA, Anderson RL, Sweeley CC, Desnick RJ, Krivit W: **Enzyme replacement in Fabry's disease, an inborn error of metabolism.** *Science* 1970, **169**(949):987-989.
11. Brady RO, Tallman JF, Johnson WG, Gal AE, Leahy WR, Quirk JM, Dekaban AS: **Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified ceramidetrihexosidase in Fabry's disease.** *N Engl J Med* 1973, **289**(1):9-14.
12. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM: **α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease.** In *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th edition. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS. New York: McGraw Hill; 2001:3733-3774.
13. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukel T, Thiagarajan G, Sakuraba H, Ponzzone A, Desnick RJ: **High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening.** *Am J Hum Genet* 2006, **79**(1):31-40.
14. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ: **Epidemiology of lysosomal storage disease: an overview.** In *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. 1st edition. Edited by Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd; 2006:9-20.
15. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, Christomanou H, Kandolf R, Bishop DF, Desnick RJ: **An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium.** *N Engl J Med* 1991, **324**(6):395-399.

16. Ishii S, Sakuraba H, Suzuki Y: **Point mutations in the upstream region of the alpha-galactosidase A gene exon 6 in an atypical variant of Fabry disease.** *Hum Genet* 1992, **89**(1):29-32.
17. Sakuraba H, Oshima A, Fukuhara Y, Shimmoto M, Nagao Y, Bishop DF, Desnick RJ, Suzuki Y: **Identification of point mutations in the alpha-galactosidase A gene in classical and atypical hemizygotes with Fabry disease.** *Am J Hum Genet* 1990, **47**(5):784-789.
18. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Kanzaki T, Enriquez AL, Eng CM, Tanaka H *et al*: **Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype.** *Kidney Int* 2003, **64**(3):801-807.
19. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW: **alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2003, **18**(8):1581-1584.
20. Kotanko P, Kramar R, Devrnja D, Paschke E, Voigtlander T, Auinger M, Pagliardini S, Spada M, Demmelbauer K, Lorenz M *et al*: **Results of a nationwide screening for Anderson-Fabry disease among dialysis patients.** *J Am Soc Nephrol* 2004, **15**(5):1323-1329.
21. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, Tei C, Lee P, McKenna WJ, Elliott PM: **Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy.** *Circulation* 2002, **105**(12):1407-1411.
22. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, Kodama C, Tanaka A, Tahara M, Yoshida A, Kuriyama M, Hayashibe H, Sakuraba H *et al*: **An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy.** *N Engl J Med* 1995, **333**(5):288-293.
23. Beck M: **Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey.** In *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. 1st edition. Edited by Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd; 2006:155-161.
24. Eng CM, Niehaus DJ, Enriquez AL, Burgert TS, Ludman MD, Desnick RJ: **Fabry disease: twenty-three mutations including sense and antisense CpG alterations and identification of a deletional hot-spot in the alpha-galactosidase A gene.** *Hum Mol Genet* 1994, **3**(10):1795-1799.
25. Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF: **Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene.** *Nucleic Acids Res* 1989, **17**(8):3301-3302.
26. Tse KC, Chan KW, Tin VP, Yip PS, Tang S, Li FK, Ho YW, Lai KN, Chan TM: **Clinical features and genetic analysis of a Chinese kindred with Fabry's disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2003, **18**(1):182-186.
27. Gal A, Schäfer E, Rohard I: **The genetic basis of Fabry disease.** In *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. 1st edition. Edited by Mehta AB, M. Sunder-Plassmann, G. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd; 2006:323-330.
28. Garman SC, Garboczi DN: **The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase.** *J Mol Biol* 2004, **337**(2):319-335.
29. Desnick RJ, Schuchman EH: **Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders.** *Nat Rev Genet* 2002, **3**(12):954-966.
30. Breunig F, Knoll A: **Therapie des Morbus Fabry.** In *Morbus Fabry: Klinik, Diagnostik und Therapie*. 1st edition. Edited by Wanner C. Bremen: UNI-MED; 2004:84-94.

31. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P: **Vesicular Traffic, Secretion, and Endocytosis: Mannose 6-Phosphate Residues Target Soluble Proteins to Lysosomes**. In *Molecular Cell Biology*. 6th edition. New York: W.H. Freeman and Company; 2008:600-602.
32. http://hss.ulb.uni-bonn.de/ulb_bonn/diss_online/math_nat_fak/2004/coburg_alexander_von/teil1.pdf.
33. Wherrett JR, Hakomori SI: **Characterization of a Blood Group B Glycolipid, Accumulating in the Pancreas of a Patient with Fabry's Disease**. *The Journal of Biological Chemistry* 1973, **248**(9):3046-3051.
34. MacDermot J, MacDermot KD: **Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options**. *Eur J Pharmacol* 2001, **429**(1-3):121-125.
35. Grau AJ, Schwaninger M, Goebel HH, Beck M: **Morbus Fabry, Eine lysosomale Stoffwechselerkrankung mit neuen therapeutischen Möglichkeiten**. *Nervenarzt* 2003, **74**(6):489-496.
36. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, Gal A, Beck M: **The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents**. *Eur J Pediatr* 2003, **162**(11):767-772.
37. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH: **Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males**. *J Med Genet* 2001, **38**(11):750-760.
38. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH: **Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females**. *J Med Genet* 2001, **38**(11):769-775.
39. Breunig F, Knoll A: **Klinische, biochemische und molekulargenetische Diagnostik**. In *Morbus Fabry: Klinik, Diagnostik und Therapie*. 1st edition. Edited by Wanner C. Bremen: UNI-MED; 2004:22-28.
40. Desnick RJ, Raman MK, Bendel RP, Kersey J, Lee JC, Krivit W, Sharp HL: **Prenatal diagnosis of glycosphingolipidoses: Sandhoff's and Fabry's disease**. *J Pediatr* 1973c, **83**:149-150.
41. Hughes DA, Evans S, Milligan A, Richfield L, Mehta A: **A multidisciplinary approach to the care of patients with Fabry disease**. In *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. 1st edition. Edited by Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Oxford: Oxford PharmaGenesis[™] Ltd; 2006:339-344.
42. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, Gass A, Winston J, Dikman S, Fallon JT *et al*: **A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies**. *Am J Hum Genet* 2001, **68**(3):711-722.
43. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, Finkel R, Packman S, Bichet DG, Warnock DG *et al*: **Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial**. *Ann Intern Med* 2007, **146**(2):77-86.
44. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, Grabowski G, Packman S, Wilcox WR: **Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy**. *Ann Intern Med* 2003, **138**(4):338-346.
45. Breunig F, Weidemann F, Beer M, Eggert A, Krane V, Spindler M, Sandstede J, Strotmann J, Wanner C: **Fabry disease: diagnosis and treatment**. *Kidney Int Suppl* 2003(84):S181-185.

46. Wanner C, Breunig F, Schaefer RM: **Empfehlungen für das Management von Patienten mit Morbus Fabry und Nierenbeteiligung.** *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005, **34**(9):412-422.
47. Desnick RJ: **Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval.** *Expert Opin Biol Ther* 2004, **4**(7):1167-1176.
48. RoteListeServiceGmbH: *Fachinfo Replagal*[®]. Berlin; 2005.
49. RoteListeServiceGmbH: *Fachinfo Fabrazyme*[®]. Berlin; 2003.
50. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM: **Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta.** *Kidney Int* 2004, **66**(4):1589-1595.
51. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, Geagan L, Qiu H, Seiger K, Barngrover D *et al*: **A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease.** *Glycobiology* 2003, **13**(4):305-313.
52. Lidove O, Joly D, Barbey F, Bekri S, Alexandra JF, Peigne V, Jaussaud R, Papo T: **Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature.** *Int J Clin Pract* 2007, **61**(2):293-302.
53. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ: **Safety and Efficacy of recombinant human a-Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease.** *N Engl J Med* 2001, **345**(1):9-16.
54. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO: **Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial.** *Jama* 2001, **285**(21):2743-2749.
55. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, Ertl G, Knoll A, Wanner C, Strotmann JM: **Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study.** *Circulation* 2003, **108**(11):1299-1301.
56. Benichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F: **A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease.** *Mol Genet Metab* 2009, **96**(1):4-12.
57. arznei-telegramm: **Agalsidase Beta (Fabrazyme): Enzym-Ersatz-Therapie bei Morbus Fabry.** 2001, **32**(10):100.
58. Schiffmann R, Murray GJ, Treco D, Daniel P, Sellos-Moura M, Myers M, Quirk JM, Zirzow GC, Borowski M, Loveday K *et al*: **Infusion of alpha-galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry disease.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(1):365-370.
59. Schiffmann R, Askari H, Timmons M, Robinson C, Benko W, Brady RO, Ries M: **Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing.** *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**(5):1576-1583.
60. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Houge G, Ramaswami U *et al*: **Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment.** *Eur J Clin Invest* 2004, **34**(12):838-844.
61. Barbey F, Livio F: **Safety of Enzyme Replacement Therapy.** In *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. Edited by Mehta A, Beck M, Sunder-Plassman G. Oxford: Oxford PharmaGenesisTM Ltd; 2006:395-404.

62. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, Pastores G, Lien YH, Kampmann C, Brady RO *et al*: **Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease.** *Pediatrics* 2006, **118**(3):924-932.
63. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N: **Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease.** *Nephrol Dial Transplant* 2007, **22**(7):1920-1925.
64. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO: **Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting.** *Nephrol Dial Transplant* 2006, **21**(2):345-354.
65. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, Lee P, Loew T, Vedder AC, Abichandani R *et al*: **Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease.** *J Am Soc Nephrol* 2007, **18**(5):1547-1557.
66. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, Desnick RJ, Germain DP: **Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease.** *Am J Hum Genet* 2004, **75**(1):65-74.
67. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, Germain DP: **Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease.** *J Pediatr* 2008, **152**(4):563-570, 570 e561.
68. Schaefer RM: **Enzymersatztherapie für Morbus Fabry: Die Geschichte zweier α -Galaktosidase-Präparate und einer FDA-Zulassung.** *journal MED* 2004, **Sonderdruck 6**:1-4.
69. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M: **Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study.** *J Inherit Metab Dis* 2003, **26**(7):617-627.
70. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, Kampmann C: **A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease.** *Genet Med* 2009, **11**(6):441-449.
71. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, Bruhl K, Gal A, Bunge S, Beck M: **Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes.** *J Inherit Metab Dis* 2001, **24**(7):715-724.
72. Deegan PB, Böhner F, Barba M, Hughes DA, Beck M: **Fabry disease in females: clinical characteristics and effects of enzyme replacement therapy.** In *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. Edited by Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd; 2006:295-304.
73. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, Linhart A, Sunder-Plassmann G, Ries M, Beck M: **Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey.** *Eur J Clin Invest* 2004, **34**(3):236-242.
74. Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G: **Natural history and effects of enzyme replacement therapy in children and adolescents with Fabry disease.** In *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. Edited by Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd; 2006:305-313.

-
75. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, Beer M, Breunig F, Wanner C: **[Females with Fabry's disease - an interdisciplinary diagnostic and therapeutic challenge]**. *Med Klin (Munich)* 2010, **105**(9):627-634.
76. transparenz-telegramm: **Agalsidase alfa, Agalsidase beta**. In *AKB Arzneimittelkursbuch 2007/08, 15 Ausgabe*. Berlin: A.V.I. Arzneimittel-Verlags-GmbH Berlin; 2007:278-279.
77. Hartung R, Schaefer E, Mengel E, Beck M: **Infusion reactions to agalsidase alfa in relation to Fabry genotype**. In *International Journal of Paediatrics, Acta Paediatrica. Volume 95. Lysosomal disease: natural course, pathology and therapy, Supplement 451*; 2006:137.
78. Barbey F, Hayoz D, Widmer U, Burnier M: **Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease**. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2004, **2**(4):277-286.
79. Genzyme Corporation: **Fabrazyme Advisory Committee Briefing Document**. aus Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Center for Drug Evaluation and Research Meeting; 2003.
80. Tesmoingt C, Lidove O, Reberga A, Thetis M, Ackaert C, Nicaise P, Arnaud P, Papo T: **Enzyme therapy in Fabry disease: severe adverse events associated with anti-agalsidase cross-reactive IgG antibodies**. *Br J Clin Pharmacol* 2009, **68**(5):765-769.
81. Germain DP: **Fabry disease: recent advances in enzyme replacement therapy**. *Expert Opin Investig Drugs* 2002, **11**(10):1467-1476.
82. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, Rosing DR, Robinson C, Schaefer E, Gal A *et al*: **Pediatric Fabry disease**. *Pediatrics* 2005, **115**(3):e344-355.
83. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C: **Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease**. *Kidney Int* 2006, **69**(7):1216-1221.
84. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, Ten Berge IJ, Groener JE, Aerts JM, Wanner C *et al*: **Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3**. *Mol Genet Metab* 2008, **94**(3):319-325.
85. Brady R, Schiffmann R: **Possible future therapies for Fabry disease**. In *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. 1st edition. Edited by Mehta AB, M.; Sunder-Plassmann, G. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd; 2006:411-416.
86. Wadia JS, Stan RV, Dowdy SF: **Transducible TAT-HA fusogenic peptide enhances escape of TAT-fusion proteins after lipid raft macropinocytosis**. *Nat Med* 2004, **10**(3):310-315.
87. Abe A, Arend LJ, Lee L, Lingwood C, Brady RO, Shayman JA: **Glycosphingolipid depletion in fabry disease lymphoblasts with potent inhibitors of glucosylceramide synthase**. *Kidney Int* 2000, **57**(2):446-454.
88. Abe A, Gregory S, Lee L, Killen PD, Brady RO, Kulkarni A, Shayman JA: **Reduction of globotriaosylceramide in Fabry disease mice by substrate deprivation**. *J Clin Invest* 2000, **105**(11):1563-1571.
89. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, Natale L, Russo MA, Pieroni M, Eng CM, Desnick RJ: **Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy**. *N Engl J Med* 2001, **345**(1):25-32.

90. Okumiya T, Ishii S, Takenaka T, Kase R, Kamei S, Sakuraba H, Suzuki Y: **Galactose stabilizes various missense mutants of alpha-galactosidase in Fabry disease.** *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **214**(3):1219-1224.
91. Yam GH, Bosshard N, Zuber C, Steinmann B, Roth J: **Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants.** *Am J Physiol Cell Physiol* 2006, **290**(4):C1076-1082.
92. Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y: **Accelerated transport and maturation of lysosomal a-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor.** *Nature Medicine* 1999, **5**(1):112-115.
93. Legler G, Pohl S: **Synthesis of 5-amino-5-deoxy-D-galactopyranose and 1,5-dideoxy-1,5-imino-D-galactitol, and their inhibition of alpha- and beta-D-galactosidases.** *Carbohydr Res* 1986, **155**:119-129.
94. Takenaka T, Murray GJ, Qin G, Quirk JM, Ohshima T, Qasba P, Clark K, Kulkarni AB, Brady RO, Medin JA: **Long-term enzyme correction and lipid reduction in multiple organs of primary and secondary transplanted Fabry mice receiving transduced bone marrow cells.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(13):7515-7520.
95. Park J, Murray GJ, Limaye A, Quirk JM, Gelderman MP, Brady RO, Qasba P: **Long-term correction of globotriaosylceramide storage in Fabry mice by recombinant adeno-associated virus-mediated gene transfer.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, **100**(6):3450-3454.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung eines X-Chromosoms mit Lage des α -Galaktosidase A-Gens (Locus Xq22.1) sowie Position und Größe seiner sieben Exons [24]	- 3 -
Abb. 2: Struktur des α -GAL-Monomers. N-terminales Ende blau, C-terminales Ende rot markiert. Das aktive Zentrum in der Domäne 1 enthält das Galaktose-Substrat [26]	- 4 -
Abb. 3: Transport von neusynthetisierten lysosomalen Enzymen [27]	- 6 -
Abb. 4: Vertreter der Globotriaosylceramide und Angriffsort der α -Galactosidase A. Modifiziert nach [30]	- 7 -
Abb. 5: Häufigkeiten der auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen	- 28 -
Abb. 6: Häufigkeitsverteilung des Lebensalters bei allen Enzymersatztherapie-Patienten	- 29 -
Abb. 7: Häufigkeiten der Therapiedauer bei allen Enzymersatztherapie-Patienten	- 30 -
Abb. 8: Korrelation der Infusionsdauer in Minuten mit dem Lebensalter in Jahren	- 33 -
Abb. 9: Häufigkeitsverteilung des Lebensalters in Jahren bei Patienten ohne Prämedikation	- 34 -
Abb. 10: Zusammenhang zwischen Geschlecht, Beschwerdefreiheit, Lebensalter in Jahren	- 36 -
Abb. 11: Dauer der Infusion bei Frauen in Minuten	- 39 -
Abb. 12: Dauer der Infusion bei Männern in Minuten	- 39 -
Abb. 13: Abhängigkeit der Infusionsdauer in Minuten von der Therapiedauer in Monaten	- 42 -
Abb. 14: Häufigkeitsverteilung der Therapiedauer bei Beschwerdefreiheit	- 44 -
Abb. 15: Zusammenhang zwischen Prämedikation, Beschwerdefreiheit, Therapiedauer in Monaten	- 45 -
Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Infusionsdauer in min bei Patienten ohne Prämedikation	- 48 -
Abb. 17: Häufigkeitsverteilung der Infusionsdauer in min bei Patienten mit Prämedikation	- 49 -
Abb. 18: Zusammenhang zwischen Prämedikation, Beschwerdefreiheit, Infusionsdauer in Minuten	- 51 -

7.1 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klinische Manifestationen bei Morbus Fabry. Modifiziert nach Desnick [5], Grau[33]	- 8 -
Tab. 2: Möglichkeiten zur symptomatischen Behandlung, modifiziert nach Breunig [28] und Hughes [39]	- 11 -
Tab. 3: Aufteilung der Morbus Fabry Patienten nach Therapie und Geschlecht in Anzahl und Prozentsatz	- 13 -
Tab. 4: Vergleich von Agalsidase α und Agalsidase β . Modifiziert nach [50]	- 17 -
Tab. 5: Nebenwirkungen bei Fabrazyme [®] nach Organsystemklasse und Häufigkeit. Modifiziert nach Fachinfo Fabrazyme [®] [47]	- 20 -
Tab. 6: Datenerhebungen bei Replagal [®] -Patiente	- 22 -
Tab. 7: Datenerhebungen bei Fabrazyme [®] -Patienten	- 23 -
Tab. 8: Prämedikation bei Patienten, die Replagal [®] erhielten	- 24 -
Tab. 9: Prämedikation bei Patienten, die Fabrazyme [®] erhielten	- 25 -
Tab. 10: Nebenwirkungen bei Verabreichung von Replagal [®]	- 26 -
Tab. 11: Nebenwirkungen bei Verabreichung von Fabrazyme [®]	- 27 -
Tab. 12: Geschlecht und Lebensalter der Replagal [®] -Patienten in Jahren	- 28 -
Tab. 13: Geschlecht und Lebensalter der Fabrazyme [®] -Patienten in Jahren	- 29 -
Tab. 14: Geschlecht und Lebensalter aller Enzymersatzpatienten in Jahren	- 29 -
Tab. 15: Therapiedauer bei Verabreichung von Fabrazyme [®] und Replagal [®] in Monaten	- 30 -
Tab. 16: Infusionsdauer bei Verabreichung von Fabrazyme [®] und Replagal [®] in Minuten	- 31 -
Tab. 17: Anteil der Nebenwirkungen bei allen Enzymersatztherapie-Patienten	- 32 -
Tab. 18: Anteil der Nebenwirkungen bei Fabrazyme [®] -Patienten	- 32 -
Tab. 19: Anteil der Nebenwirkungen bei Replagal [®] -Patienten	- 33 -
Tab. 20: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Paracetamol-Medikation	- 34 -

Anhang

Tab. 21: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Tavegil-Medikation	- 35 -
Tab. 22: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Ranitic-Medikation	- 35 -
Tab. 23: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Cortison-Medikation	- 35 -
Tab. 24: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Palpitationen	- 36 -
Tab. 25: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Blutdruckschwankungen	- 37 -
Tab. 26: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Atemnot	- 37 -
Tab. 27: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Hautirritationen	- 37 -
Tab. 28: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Müdigkeit	- 37 -
Tab. 29: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Fieber	- 38 -
Tab. 30: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Schüttelfrost	- 38 -
Tab. 31: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Übelkeit	- 38 -
Tab. 32: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Kopfschmerzen	- 38 -
Tab. 33: Zusammenhang zwischen Lebensalter in Jahren und Schwindel	- 38 -
Tab. 34: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Abhängigkeit vom Geschlecht	- 41 -
Tab. 35: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Paracetamol-Medikation	- 43 -
Tab. 36: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Tavegil-Medikation	- 43 -
Tab. 37: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Ranitic-Medikation	- 43 -
Tab. 38: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Cortison-Medikation	- 43 -
Tab. 39: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Beschwerdefreiheit	- 44 -
Tab. 40: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Palpitationen	- 45 -
Tab. 41: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Blutdruckschwankungen	- 46 -
Tab. 42: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Atemnot	- 46 -
Tab. 43: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Hautirritation	- 46 -
Tab. 44: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Müdigkeit	- 46 -
Tab. 45: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Fieber	- 47 -
Tab. 46: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Schüttelfrost	- 47 -
Tab. 47: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Übelkeit	- 47 -
Tab. 48: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Kopfschmerzen	- 47 -
Tab. 49: Zusammenhang zwischen Therapiedauer in Monaten und Schwindel	- 48 -
Tab. 50: Zusammenhang zwischen Infusionsdauer in Minuten und Paracetamol-Medikation	- 49 -
Tab. 51: Zusammenhang zwischen Infusionsdauer in Minuten und Tavegil-Medikation	- 50 -
Tab. 52: Zusammenhang zwischen Infusionsdauer in Minuten und Ranitic-Medikation	- 50 -
Tab. 53: Zusammenhang zwischen Infusionsdauer in Minuten und Cortison-Medikation	- 50 -
Tab. 54: Unerwünschte Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Infusionsdauer	- 52 -
Tab. 55: Einfluss der Prämedikation auf die Beschwerdefreiheit	- 52 -
Tab. 56: Einfluss der Prämedikation auf die Nebenwirkung Müdigkeit	- 54 -
Tab. 57: Einfluss der Paracetamol-Gabe auf die Nebenwirkung Müdigkeit	- 54 -
Tab. 58: Einfluss der Prämedikation auf die Nebenwirkung Schüttelfrost	- 55 -
Tab. 59: Einfluss der Paracetamol-Gabe auf die Nebenwirkung Schüttelfrost	- 55 -
Tab. 60: Einfluss der Prämedikation auf die Nebenwirkung Fieber	- 56 -
Tab. 61: Einfluss der Prämedikation auf die Nebenwirkung Übelkeit	- 56 -
Tab. 62: Gegenüberstellung aktueller Studien zur Verträglichkeit der Agalsidase α	- 59 -
Tab. 63: Häufigkeiten der Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie in %	- 61 -
Tab. 64: Gegenüberstellung aktueller Studien zur Verträglichkeit der Agalsidase β	- 63 -
Tab. 65: Häufigkeiten der Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie in %. Ausgewählte Daten aus den Veröffentlichungen von Eng und Guffon 2001 [51], Banikazemi und Bultas 2007 [41] und Germain und Waldek 2007 [64]	- 66 -

7.3 Patienteninformation und Fragebogen

Med. Klinik I, Nephrologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Fabry-Zentrum Würzburg

Dr. F. Breunig

Fr. Dr. D. Schönfeld

Fr. Irina Davydenko

Tel.: 0931/201-36173

0931/201-36331

Fax: 0931/201-36502

e-mail: breunig_f@klinik.uni-wuerzburg.de

<http://www.uni-wuerzburg.de/nephrologie>

Würzburg, 30.12.2012

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

derzeit befinden Sie sich aufgrund ihrer Erkrankung an Morbus Fabry in ärztlicher Behandlung.

Die Ursache ihrer Beschwerden ist der Mangel an dem Enzym α -Galaktosidase A.

Als wirkungsvolle Therapie bietet sich die intravenöse Zufuhr des fehlenden Enzyms an. Durch die Enzymersatztherapie können in den betroffenen Zellen bereits angereicherte Ablagerungen abgebaut und weitere vermieden werden. Damit erzielt man eine Besserung, oder bei rechtzeitigem Therapieeinsatz, sogar eine Vermeidung der auftretenden Symptome.

Die Enzymersatztherapie wird seit 2001 eingesetzt und insgesamt gut vertragen. Ernsthafte Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt. Allerdings können – wie bei fast jeder Therapie – Unverträglichkeiten auftreten. Nach fast 7 Jahren in klinischem Einsatz möchten wir diese möglichen Reaktionen systematisch erfassen und bitten Sie, als Fabry Patient der mittels Enzymersatztherapie behandelt wird, um Ihre Mithilfe.

Bitte füllen Sie den beigelegten Fragebogen vollständig aus und schicken Sie ihn in dem adressierten und frankierten Briefkuvert an uns zurück. Sollten bei der Bearbeitung des Fragebogens Unklarheiten auftreten, setzen sich mit uns in Verbindung oder bitten Sie Ihren behandelnden Arzt um Mithilfe.

Für Rückfragen und weitere Informationen stehen wir Ihnen unter der Telefonnummer 0931 201 36173 (Fabry- Ambulanz) jederzeit gerne zur Verfügung.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. F. Breunig

Dr. D. Schönfeld

Cand. Med. K. Henckel

7.4 Informationsbrief für die behandelnden Ärzte

Med. Klinik I, Nephrologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg

Fabry-Zentrum Würzburg

Dr. F. Breunig

Fr. Dr. D. Schönfeld

Fr. Irina Davydenko

Tel.: 0931/201-36173

0931/201-36331

Fax: 0931/201-36502

e-mail: breunig_f@klinik.uni-wuerzburg.de

<http://www.uni-wuerzburg.de/nephrologie>

Würzburg, 30.12.2012

Sehr geehrte Frau Dr. Sehr geehrter Herr Dr.

derzeit befindet sich Frau / Herr _____

mit Morbus Fabry in ihrer Behandlung und erhält eine Enzyersatztherapie. Diese Therapie ist seit 2001 verfügbar. Langfristige und systematische Erhebungen zur Verträglichkeit dieser Therapie sind bisher nicht publiziert. Nach mittlerweile 7 Jahren im klinischen Einsatz möchten wir die Verträglichkeit der Enzyersatztherapie mit Fabrazyme® oder Replagal® besser beurteilen und an einer möglichst großen Patientengruppe systematisch erfassen. Hierzu beabsichtigen wir, die Patienten schriftlich (Fragebogen) und bei Bedarf auch telefonisch zu befragen.

Treten beim Ausfüllen der Fragebögen beim Patienten Unklarheiten auf, bitten wir Sie diese mit ihm zu klären. In Zweifelsfällen würden wir uns erlauben, Sie zu kontaktieren.

Falls Sie uns ihre Erfahrungen oder Anregungen in der Therapie mit der Enzyersatztherapie mitteilen möchten, würden wir diese gerne in unsere Arbeit mit einbeziehen. Telefonisch sind wir unter 0931 201 36173 für Sie erreichbar.

Wir versprechen uns von der Aktion eine verbesserte Behandlung der Betroffenen.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. F. Breunig

Fr. Dr. D. Schönfeld

Fr. Cand. Med. K. Henckel

Danksagung

Herrn Prof. Dr. C. Wanner, Leiter der Abteilung für Nephrologie des Universitätsklinikums Würzburg und des Fabry-Zentrums Würzburg, danke ich für die freundliche Beratung und die Überlassung des Dissertationsthemas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. F. Breunig, ärztlicher Leiter des KfH Nierenzentrums Ochsenfurt, für seine allzeit freundliche und geduldige Unterstützung, seine engagierte und kritische Durchsicht des Manuskripts sowie für die vielen hilfreichen Anregungen zu dieser Arbeit.

Frau I. Davydenko gebührt großer Dank für die bereitwillige Auskunfts- und Hilfsbereitschaft und für die gute Zusammenarbeit bei der Erhebung der Patientendaten.

Für die Hilfe bei den statistischen Auswertungen danke ich Frau A. Sauer.

Ebenso sei allen Patienten gedankt, die an der Studie teilgenommen haben.

Ein herzlicher Dank geht an meine Eltern für ihre Geduld und Unterstützung in allen Belangen.