

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
des Universitätsklinikums der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Frantz

Ein Vergleich zwischen der nach dem FASTEX berechneten und der mit
dem Lyso-GB3 gemessenen Krankheitsstabilität
bei Morbus Fabry

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde an der

Medizinischen Fakultät

der

Julius – Maximilians – Universität Würzburg

vorgelegt von

Lora Lorenz

aus Würzburg

Würzburg, Juni 2020

Referent: Prof. Dr. med. Christoph Wanner
Korreferentin: Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.10.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Pathophysiologie des Morbus Fabry.....	1
1.2	Betroffene Organe bei Morbus Fabry	1
1.3	Klassische vs. Nicht klassische Mutationsvarianten.....	4
1.4	Verfügbare Therapiemöglichkeiten	5
1.5	Biomarker zur Verlaufskontrolle der Krankheit	8
1.6	Die Problematik des Morbus Fabry.....	8
1.7	Bedeutung eines Scoring-Systems.....	9
1.8	Scoring-Systeme für Morbus Fabry	10
1.9	Fragestellung.....	17
2	Methodik.....	19
2.1	Das Patientenkollektiv	19
2.2	Globotriaosylsphingosin (Lyso-GB3)	19
2.3	FAbry STabilization indEX (FASTEX).....	20
2.4	Definitionen.....	21
3	Ergebnisse.....	22
3.1	Das Patientenkollektiv	22
3.2	FASTEX und Lyso-GB3	29
4	Diskussion	52
4.1	Das Patientenkollektiv	53
4.2	Idee und Problematik der unterschiedlichen Scores	58
4.3	Der FASTEX.....	59
4.4	Das Problem des FASTEX-Grenzwertes.....	61
5	Zusammenfassung.....	63
6	Literaturverzeichnis	64
7	Anhang	70
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	70

7.2	Tabellenverzeichnis.....	70
7.3	Abkürzungen.....	71

Danksagung.....

Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Pathophysiologie des Morbus Fabry

Morbus Fabry ist die zweithäufigste lysosomale Speichererkrankung nach Morbus Gaucher. Früher wurde die Inzidenz auf 1:40 000 bis 1:117 000 weltweit geschätzt. Heutzutage liegt diese infolge eines in mehreren Ländern durchgeführten Neugeborenen-Screenings zwischen 1:1368 und 1:8882 [1].

Morbus Fabry ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Krankheit, deren Ursache ein Mangel an dem Enzym α -Galaktosidase A ist. Das Enzym α -Galaktosidase A wird durch das α -Galaktosidase A Gen kodiert, welches sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms befindet [2]. Im Rahmen einer Mutation unterschiedlicher Art (Missense-, Nonsense-Mutation, Deletion, Insertion, Duplikation oder komplette Neuordnung) im α -Galaktosidase A Gen kommt es letztlich zu einer verminderten Produktion des Enzyms α -Galaktosidase A oder dieses fehlt komplett [3].

Im gesunden Körper führt das Enzym dazu, dass α -Galaktosyl-Bindungen in neutralen Glykosphingolipiden gespalten und dadurch die Glykosphingolipide abgebaut werden. Beim Vorliegen vom Morbus Fabry findet dieser Abbau nicht mehr oder nur teilweise statt, so dass es zu einer Anhäufung von Glykosphingolipiden, insbesondere von Globotriaosylceramiden (GB3), in den Lysosomen verschiedener Organe kommt [2]. Folglich präsentiert sich Morbus Fabry als eine Multisystemerkrankung mit einem Befall multipler Organe, wobei das Herz, die Niere, das Nervensystem, das Auge und die Haut im Vordergrund stehen [4].

1.2 Betroffene Organe bei Morbus Fabry

Je nach Mutationsart und hieraus resultierende Enzymmenge können einzelne Organe unterschiedlich stark betroffen sein oder es kommt zu einem Befall mehrerer Organsysteme.

1.2.1 Die Niere

In der Niere findet die initiale Anhäufung von Globotriaosylceramide-Ablagerungen im Bereich der Podozyten beziehungsweise des distalen Tubulusepithels statt. Daraus resultiert eine Proteinurie. Diese ist häufig als erster Hinweis auf eine beginnende renale Beteiligung zu sehen und scheint einer der wichtigsten Prädiktoren für das Fortschreiten der Nephropathie zu sein [5]. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Ansammlung der Ablagerungen ebenso im Gefäßendothel, im Mesangium und im Interstitium, so dass infolge dessen eine progrediente Niereninsuffizienz bis hin zur Dialysepflichtigkeit entstehen kann [6, 7]. Eine genaue Aussage über die tatsächliche Prävalenz von Dialysepatienten bei Morbus Fabry ist trotz einer großen Anzahl an Screening-Studien schwierig [8-10]. Das Hauptproblem ist hierbei, dass die Rolle vieler Fabry spezifischen Mutationen für die Krankheitspathogenität nicht vollständig verstanden ist [10]. Die Mutationen werden sowohl als pathogen, als auch als gutartig oder von unsicherer Bedeutung eingestuft [10].

1.2.2 Das Herz

Neben der Nierenbeteiligung steht die kardiale Beteiligung als wichtiger prognostischer Marker bei Morbus Fabry im Vordergrund [4]. Betroffen sind hier vor allem der Herzmuskel, die Herzklappen und das Reizleitungssystem. Hier kommt es ebenso zu einer Anhäufung von Globotriaosylceramiden [11, 12]. Als Folge dieser entwickelt sich in den Herzmuskelzellen eine linksventrikuläre Hypertrophie, welche im Verlauf progredient ist. Daraus resultieren Beschwerden wie Müdigkeit, Kurzatmigkeit und reduzierte Belastbarkeit [7]. Bei Beteiligung der Herzklappen sind vor allem die Mitralklappe und die Aortenklappe betroffen. Hauptursächlich für die pathologischen Veränderungen sind hier jedoch nicht die Globotriaosylceramide-Ablagerungen, sondern die veränderte Myokardmorphologie mit linksventrikulärer Hypertrophie und die myokardiale Fibrose [13].

Des Weiteren ist der Befall des Reizleitungssystems von besonderer klinischer Bedeutung. Hier kann es bei den Betroffenen von ungefährlichen

Herzrhythmusstörungen bis hin zu Arrhythmien – im schlimmsten Fall zu Kammerflimmern – kommen, weswegen eine ICD Implantation notwendig sein kann. Der plötzliche Herztod aufgrund von schwerwiegenden kardialen Veränderungen bei fortgeschrittener Hypertrophie und hieraus resultierende maligne Herzrhythmusstörungen zählen zu den Hauptgründen für die erhöhte Mortalität bei Morbus Fabry [14].

1.2.3 Das Nervensystem

Das Nervensystem ist bei Morbus Fabry auch häufig befallen. Je nach Mutation und hieraus resultierende Enzymaktivität fangen die ersten neurologischen Symptome in Form von Akroparästhesien bereits im Kleinkindesalter an [7]. Diese stellen sich als brennend stechende Schmerzen in Händen und Füßen dar und nehmen unter bestimmten Triggern, wie zum Beispiel bei Stress, bei körperlicher Anstrengung, bei Temperaturänderung oder bei Infekten, an Intensität zu. Die für diese Schmerzen zuständigen neuronalen Schäden betreffen vor allem die kleinen Nervenfasern des peripheren somatischen und autonomen Nervensystems [15]. Die Schmerzen können im Lauf des Lebens an Intensität abnehmen und die explizite Frage nach diesen ist von besonderer Bedeutung bei der Anamneseerhebung von neu diagnostizierten erwachsenen Patienten [16].

Ferner treten transitorische ischämische Attacken bis hin zum Apoplex auf [7, 17]. Verschiedene Mechanismen sind hier als Ursache im Rahmen des Morbus Fabry bekannt. Ein Schlaganfall im Bereich der großen Gefäße wird durch einen Verschluss einer großen intrakraniellen Arterie oder durch eine Embolie ausgelöst. Im Gegensatz dazu spielen Globotriaosylceramide-Ablagerungen eine wesentliche Rolle bei dem Auslösen eines Schlaganfalls im Bereich der kleinen Gefäße [18]. Insgesamt führt der Morbus Fabry zu einer Erhöhung des relativen Schlaganfallrisikos in allen Altersgruppen und stellt eine wichtige Ursache für den so genannten idiopathischen Schlaganfall dar [19].

1.2.4 Die Haut und das Auge

Parallel zu den oben erwähnten Akroparästhesien können dermale Veränderungen die Diagnosestellung erleichtern. Die dermale Beteiligung bei Morbus Fabry charakterisiert sich durch das Auftreten von so genannten Angiokeratomen, welche vor allem im enoralen, umbilicalen, genitalen oder lumbalen Bereich zu finden sind. Diese sind das sichtbarste frühe klinische Merkmal des Morbus Fabry und entstehen durch Schädigung der Endothelzellen der Hautgefäße, was zu einer Gefäßerweiterung in der Dermis führt [16]. Im Erwachsenenalter sind die Angiokeratome bei 66 % der männlichen beziehungsweise bei 36 % der weiblichen Patienten mit Morbus Fabry zu finden. Mit zunehmendem Alter nehmen Größe und Anzahl der Angiokeratome zu [17, 20].

Am Auge stellt sich die Cornea verticillata als eine der frühesten und häufigsten okularen Manifestationen bei Morbus Fabry dar [16]. Diese besteht aus spiralförmigen Trübungen in den oberflächlichen Schichten der Hornhaut und ist bedingt durch eine Ansammlung von Globotriaosylceramide-Ablagerungen in den basalen Epithelzellen [7, 21]. Differential diagnostisch sollte jedoch eine Vorbehandlung mit Amiodaron oder Chloroquin vor der Diagnosestellung ausgeschlossen werden, da beide Medikamente ein pathologisch ähnliches Bild am Auge hervorrufen können [22]. Im weiteren Krankheitsverlauf kann es zudem zu einer Anhäufung von Globotriaosylceramiden im Bereich der Linse und schließlich zur Entwicklung eines Fabry-Katarakts kommen [21].

1.3 Klassische vs. Nicht klassische Mutationsvarianten

Das α -Galaktosidase Vorläuferprotein umfasst insgesamt 429 Aminosäuren einschließlich des N-terminalen Signalpeptids von 31 Basen [23]. Hieraus resultiert eine große Anzahl an verschiedenen Mutationen. Inzwischen sind mehr als 900 Genmutationen bekannt, manche davon sind jedoch von zweifelhafter pathologischer Bedeutung [1]. Die Mutationen können von einer in die nächste Generation übertragen werden, so genannte „familiäre“ Mutationen. Des Weiteren gibt es „de novo“ Mutationen. Diese treten als Indexfall in einer Familie

auf [24]. Die klinische Variabilität der Mutationen innerhalb einer Familie sowie zwischen den beiden Geschlechtern ist sehr groß [25]. Durch den X-chromosomalen Erbgang und die hieraus resultierende Heterozygotie bei weiblichen Patienten bestehen eine schwankende Restenzymaktivität und eine unterschiedlich starke Ausprägung eines Phänotyps [7]. Inzwischen ist bekannt, dass Frauen trotz ihrer Heterozygotie ebenso wie Männer eine starke Organbeteiligung und in Folge derer eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Morbus Fabry aufweisen können [1].

Daneben wird heutzutage zwischen einem klassischen und einem Late-onset Phänotyp unterschieden, da hieraus verschiedene Krankheitsverläufe und Krankheitsprognosen resultieren [26]. Die Patienten mit einem klassischen Phänotyp verfügen über keine Restenzymaktivität oder die Enzymaktivität beträgt maximal 1 % - 3 % der normalen Enzymaktivität. In der Regel treten die ersten Symptome – Akroparästhesien oder Anhidrose – bei diesem Patientenkollektiv bereits im Kleinkindesalter auf. Die schweren Organkomplikationen, wie z.B. Nierenschädigung oder kardiale Hypertrophie, manifestieren sich hier sehr früh im 20. – 30. Lebensjahr [1]. Im Gegensatz dazu kann der Morbus Fabry bei dem so genannten Late-onset Phänotyp – in der Regel Frauen und Männer mit einer höheren Restenzymaktivität – nur ein Organsystem befallen, wobei die Beschwerden erst im höheren Lebensabschnitt – typischerweise ab dem 50. Lebensjahr – in Erscheinung treten. Neben diesen beiden Phänotypen gibt es noch weitere Phänotypen, wie zum Beispiel den Phänotyp f, welcher nur das weibliche Geschlecht betrifft. Erwähnenswert ist, dass alle Organsysteme, unabhängig vom Phänotyp, betroffen sein können [1].

1.4 Verfügbare Therapiemöglichkeiten

1.4.1 Die Enzymersatztherapie (ERT)

Da bei Morbus Fabry das Enzym α -Galaktosidase A fehlt oder in einer nicht ausreichenden Menge vorhanden ist, besteht das Haupttherapieprinzip in einer Substitution dieses Enzyms. Die Therapie heißt Enzymersatztherapie und wurde 2001 als Standardtherapie für Morbus Fabry etabliert. Aktuell stehen zwei

Präparate auf dem Markt zur Verfügung – Agalsidase Alpha und Agalsidase Beta. Dank langjähriger Beobachtungen bzw. Erfahrungen ist heutzutage bewiesen, dass Fabry Patienten am meisten davon profitieren, wenn eine Enzymersatztherapie rechtzeitig begonnen wird [1]. Dadurch kann eine Stabilisierung erzielt bzw. ein weiteres Voranschreiten der Krankheit im besten Fall verhindert werden. Nicht selten tritt sogar eine Verbesserung der vorhandenen Beschwerden ein [27].

Agalsidase Alpha, mit dem Handelsnamen Replagal[®], ist das auf gentechnologischem Weg aus einer humanen Fibroblasten-Zelllinie produzierte menschliche Protein α -Galaktosidase A [28]. Das Medikament wird mit einer empfohlenen Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht alle vierzehn Tage intravenös verabreicht, wobei die Infusionsdauer durchschnittlich 40 Minuten beträgt [29, 30].

Agalsidase Beta, mit dem Handelsnamen Fabrazyme[®], ist eine rekombinante Form der humanen α -Galaktosidase A, welche mittels DNA - Technologie aus Säugerzellkulturen der Ovarien des chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird [28]. Hier wird eine Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht alle 2 Wochen intravenös empfohlen [12, 29, 30].

Ein Problem der ERT stellt die Bildung von Antikörpern dar [31]. Einerseits können Unverträglichkeitsreaktionen innerhalb der Infusionssubstitution auftreten, welche IgE getriggert sind [32]. Dagegen sind inzwischen so genannte Prämedikationsprotokolle – bestehend aus einer Kombinationstherapie mit Paracetamol oder einem nicht steroidalen Antiphlogistikum, einem Antihistaminikum und einem Steroidpräparat – als gut wirksam in der Praxis etabliert [1]. Auf der anderen Seite können sich nichtneutralisierende IgG-Antikörper nach einigen ERT Gaben bilden, welche letztlich zu einer Inhibierung des von extern zugefügten Enzyms führen und somit die Therapiewirkung wesentlich unterdrücken [33-35]. Um diesen negativen Effekt zu umgehen, bestehen zwei Alternativen: erstens kann ein Switch der ERT vorgenommen werden, was bedeutet, die Therapie mit Agalsidase Alpha durch eine Therapie mit Agalsidase Beta – oder umgekehrt – zu ersetzen [35, 36]. Als Alternative kann auch eine Dosissteigerung erfolgen [34]. Das Prinzip hier ist, eine so genannte

Antikörpersättigung zu erzeugen und hierdurch die Therapiewirkung trotzdem entfalten zu können [1, 34].

Aktuell wird bei der Beurteilung des Krankheitsverlaufs zwar kein Antikörperscreening routinemäßig durchgeführt, jedoch stellen Antikörper eine mögliche Erklärung dar, falls die Krankheit Morbus Fabry trotz ERT weiter voranschreitet [1].

1.4.2 Migalastat

Im Jahr 2016 wurde eine neue Fabry spezifische Therapie zugelassen, welche gegenüber der ERT den Vorteil hat, als orale Medikation zur Verfügung zu stehen und insgesamt eine gute Verträglichkeit anzubieten. Das Präparat heißt Migalastat, mit dem Handelsnamen Galafold® (Amicus Therapeutics Europe Limited). Hierbei handelt es sich um ein pharmakologisches Chaperon, welches selektiv an aktive Zentren von bestimmten mutierten α -Galaktosidase A-Formen bindet. Dadurch wird das Enzym im endoplasmatischen Retikulum stabilisiert und dessen ordnungsgemäßer Transport zu den Lysosomen ermöglicht. Dort erfolgt schließlich der Abbau von Globotriaosylceramiden [27, 37]. Nachteil dieser Therapieform ist, dass Migalastat nur bei bestimmten Mutationen von Morbus Fabry seine Wirkung entfalten kann. Somit kommt diese Art der Therapie bei nur ca. 30 % aller Fabry Patienten in Frage [37]. Die komplette Liste mit den geeigneten („amenable“) Mutationen wird durch Amicus Therapeutics zur Verfügung gestellt bzw. regelmäßig durch diese aktualisiert [38].

1.4.3 Lucerastat

Eine weitere in der Zukunft oral verfügbare Therapieoption bietet das Medikament Lucerastat [39]. Hierbei handelt es sich um eine Substratreduktionstherapie, da Lucerastat ein Glucosylceramide Synthese Inhibitor ist, welcher die Produktion der Vorstufe der Globotriaosylceramide reduziert und somit eine Verminderung der Globotriaosylceramide-Ablagerungen hervorruft [40]. Offiziell ist Lucerastat noch nicht für die Therapie bei Morbus Fabry zugelassen, sondern befindet sich aktuell in Phase III als Studienmedikation [39, 40].

1.5 Biomarker zur Verlaufskontrolle der Krankheit

Seit mehreren Jahren versucht die Wissenschaft einen krankheitsspezifischen Marker zu entdecken, welcher einerseits einen Screeningparameter für Morbus Fabry darstellt, andererseits als Indikator zur Beurteilung des Therapieansprechens dienen soll [1]. Bereits mehrere Studien haben einen möglichen Zusammenhang zwischen Änderungen des Globotriaosylceramids (= GB3) und einem Therapieeffekt untersucht. GB3 ist das Endprodukt, welches sich in den Lysosomen ansammelt und im Rahmen von Gewebebiopsien (z.B. einer Herz-, einer Nieren- oder einer Hautbiopsie) zur Diagnose herangezogen wird. Jedoch weder Young et al., noch Schiffmann et al. konnten eine Korrelation zwischen diesem Parameter und einem Therapieerfolg bei Morbus Fabry nachweisen [41, 42].

Im Gegensatz dazu wird heutzutage das GB3 Abbauprodukt, das so genannte Globotriaosylsphingosin (Lyso-GB3), als Parameter für die Beurteilung von Morbus Fabry eingesetzt [1]. So konnte ein Zusammenhang zwischen der Lyso-GB3 Menge und dem Krankheitsbild bzw. dem Mutationstyp in einer prospektiven Studie mit 124 Patienten dargestellt werden [43]. Zudem wurde nachgewiesen, dass Frauen, welche einen hohen Lyso-GB3 Spiegel bei gleichzeitig normwertiger α -Galaktosidase A Enzymaktivität aufweisen, ebenso eine klinisch relevante Organbeteiligung durch Morbus Fabry entwickeln [44]. Letztlich hat sich das Lyso-GB3 als wichtiger und weit verbreiteter Verlaufsparemeter für die Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. des Therapieerfolges bei Morbus Fabry etabliert [1].

1.6 Die Problematik des Morbus Fabry

1.6.1 Unterschiedliche Ausprägungen

Morbus Fabry ist eine seltene Krankheit, so dass Aussagen bezüglich der Entwicklung dieser aufgrund der niedrigen Inzidenz schwer zu treffen sind [39, 45]. Aufgrund einer Vielfalt an Mutationen mit daraus unterschiedlich

resultierenden Phänotypen ist das Erscheinungsbild der Krankheit bei dem männlichen Geschlecht sehr heterogen. Ebenso bei den weiblichen Patienten ist die Krankheitsausprägung, je nach Inaktivierungsgrad der X-Chromosomen, sehr variabel [39, 45, 46]. So ist inzwischen bekannt, dass durch die X-chromosomale Inaktivierung bei Frauen ein breites Spektrum von asymptomatischen bis hin zu schwerwiegenden Krankheitsverläufen vom Morbus Fabry vorliegen kann [39, 47].

1.6.2 Notwendigkeit spezialisierter Ambulanzen

Aufgrund der Seltenheit und des chronischen Verlaufes vom Morbus Fabry sowie aufgrund des Fehlens von etablierten Leitlinien profitieren Patienten mit dieser Krankheit am meisten davon, wenn sie in speziellen Ambulanzen bzw. Zentren behandelt bzw. durch solche mitbetreut werden. Hier soll eine multidisziplinäre Betreuung erfolgen, wo sich Experten unterschiedlicher Disziplinen zusammensetzen und gemeinsam Therapiekonzepte entwickeln, welche individuell angepasst werden können [1]. Die multi- und interdisziplinäre Arbeit stellt hierbei den Schlüssel für ein umfassendes Management von Patienten mit Morbus Fabry dar.

1.7 Bedeutung eines Scoring-Systems

Allgemein soll ein Scoring-System dabei helfen, eine Krankheit nach bestimmten Kriterien einzuteilen und dadurch die behandelnden Ärzte bei der Einschätzung bezüglich des Krankheitsverlaufs und bei der Therapie der Patienten zu unterstützen.

Laut Beck et al. sollte ein Scoring-System hierbei nicht nur den Schweregrad einer Krankheit erfassen, sondern im Idealfall auch eine Aussage über den Krankheitsverlauf treffen können. Dadurch sollte unter anderem das Fortschreiten einer Krankheit rechtzeitig erkannt werden [48]. Ferner sollte ebenso das Ansprechen einer krankheitsspezifischen Therapie beurteilt werden können oder das Scoring-System als Hilfsinstrumentarium bei der

Diagnosefindung dienen. Damit ein Scoring-System weltweit genutzt werden kann, sollte dieses in unterschiedlichen Ländern und bei unterschiedlichen Patientenkollektiven validiert worden sein. Eine einfache Bedienung und die Notwendigkeit weniger Variablen sind weitere Anforderungen an ein gutes Scoring-System [48].

Heutzutage gibt es bereits für viele Krankheiten, wie zum Beispiel den Morbus Gaucher, etablierte Scoring-Systeme. Das Problem bei seltenen Krankheiten, wie in dem Fall von Morbus Fabry, ist, dass insgesamt nur wenige Patienten pro Jahr in Zentren gesehen werden. Zudem stützt sich die Behandlung dieser Patienten vor allem auf Expertenwissen, da es aufgrund der Seltenheit der Krankheit nur eine limitierte Anzahl an Studien bezüglich einzelner Therapien gibt. Dies sind nur einige Gründe, warum laut Beck et al. ebenso bei Morbus Fabry ein Scoring-System hilfreich sein kann [48]. In den folgenden Kapiteln werden die bisherigen Scoring-Systeme kurz vorgestellt, bevor näher auf den FABry STabilization indEX (FASTEX) eingegangen wird.

1.8 Scoring-Systeme für Morbus Fabry

1.8.1 Der Mainz Severity Score Index (MSSI)

Nach Einführung der Enzymersatztherapie als Standardtherapie bei Morbus Fabry wurde nach einem Messverfahren gesucht, welches den Therapieeffekt für jeden einzelnen Patienten sensitiv messen kann. Somit entstand 2006 der Mainz Severity Score Index (MSSI) [48]. Ziel war es hier, ein Scoring-System zu entwickeln, welches nicht nur spezifisch für Morbus Fabry ist, sondern sensitiv genug, um einen Krankheitsprogress zu erkennen und das Ansprechen einer Therapie zu beurteilen. Zudem sollte der MSSI ein Hilfsmittel bei der klinischen Diagnose darstellen [48].

Nach einer ausführlichen Anamneseerhebung erfolgten bei dem jeweiligen Patienten eine augenärztliche, neurologische sowie dermatologische Untersuchung. Ein Elektrokardiogramm und eine Herzechokardiographie wurden durchgeführt und die Niere wurde untersucht. Nach Ansammlung aller Befunde wurden die Symptome in vier Gruppen nach vordefinierten Organsystemen

(allgemein, neurologisch, kardial und renal) unterteilt. Weiter wurde die jeweilige Symptomatik innerhalb der einzelnen Gruppen erfasst, wobei jedes Symptom anhand seines Einflusses auf die Morbidität von Morbus Fabry mit Punkten bewertet wurde. Der höchste Punktwert für die allgemeinen und renalen Symptome lag bei 18. Im Vergleich dazu betrug der maximale Wert für die neurologischen und kardialen Symptome 20. Die Werten wurden anschließend summiert und diese Summe ergab den entsprechenden MSSI-Score. Je nach Wert erfolgte dann eine Einteilung für den vorliegenden Schweregrad der Krankheit. Ein Wert < 20 deutete hierbei auf eine *mäßige*, ein Wert zwischen 20 und 40 auf eine *moderate* und ein Wert > 40 auf eine *schwere* Krankheitsausprägung hin [48]. Letztlich wird somit der aktuelle Schweregrad der Krankheit beurteilt, eine Aussage über den Krankheitsverlauf oder über das Therapieansprechen über einen gewissen Zeitraum kann aber mit dem Mainz Severity Score Index nicht getroffen werden [48].

1.8.2 Das Disease Severity Scoring System (DS3-Score)

Zwischen 2006 und 2008 wurde das Disease Severity Scoring System (DS3-Score) entwickelt. Experten auf dem Gebiet von Morbus Fabry trafen sich mehrfach und berieten über den Einfluss und die Wertigkeit verschiedener Symptome auf die Krankheit Morbus Fabry [49]. Die Ergebnisse dieser Treffen wurden von Statistikern verwendet und es entstand der DS3-Score. Dieser ist in fünf Gruppen unterteilt, vier davon erfassen die Symptome verschiedener Organe (das periphere Nervensystem, das zentrale Nervensystem, das Herz, die Niere) und die letzte Gruppe enthält die Einschätzung des Patienten selbst [49]. In den 5 Gruppen sind insgesamt 12 verschiedene Symptome beziehungsweise Organfunktionen enthalten, wobei jedem eine Punktezahl zugeordnet wird. Die Summe am Ende ergibt eine Aussage über den Schweregrad der Krankheit.

Ein Vorteil dieses Scores ist, dass er im Gegensatz zu anderen Scores, wie zum Beispiel dem MSSI, schnell zu berechnen ist und keine zusätzlichen Untersuchungen beziehungsweise Laborwerte benötigt [49]. Außerdem korreliert der DS3-Score laut Giannini et al. gut mit klinischen Therapiezielen [49]. Er ist

konzipiert für den einfachen Nutzen bei Fabry Patienten. Inhaltlich ist der DS3-Score auf Symptome des Morbus Fabry aufgebaut, welche vor allem im Erwachsenenalter auftreten.

Somit ist dieser Score ein valides Messsystem, welches die Krankheitsschwere bei erwachsenen Patienten mit Morbus Fabry anhand der Symptomatik zu einem bestimmten Zeitpunkt mit Punkten bewertet und einteilt [49].

1.8.3 Der FABry STabilization indEX (FASTEX)

Die oben beschriebenen Scores, der MSSSI und der DS3-Score, wurden entwickelt, um die Schwere von Morbus Fabry bei einem Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt zu erfassen. Laut Mignani et al. erzeugen diese zwei Scores ein Art „Schnappschuss des klinischen Status“ bei einem Fabry Patienten zu einem Zeitpunkt, können aber keine Aussage bezüglich des klinischen Verlaufes treffen [50]. So existiert aktuell kein Verfahren, welches den klinischen Verlauf aussagekräftig beurteilen und den Morbus Fabry als *stabil* oder *instabil* einstufen kann. Aus diesem Grund haben Mignani et al. den so genannten FABry STabilization indEX (kurz FASTEX), ein mathematisches Modell, entwickelt, um einerseits im klinischen Alltag einfacher, schneller und praktikabler – im Vergleich zu dem DS3-Score und dem MSSSI – die Krankheitsschwere von Morbus Fabry erfassen zu können [50, 51]. Auf der anderen Seite sollte mit einem zweiten Score, dem so genannten „Wheighted Score“, der Grad der Organschäden dargestellt und durch eine Betrachtung dessen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten eine Aussage bezüglich eines *stabilen* oder eines *instabilen* Krankheitsverlaufs getroffen werden können.

Hierfür wurde in einer Gruppe aus sieben klinischen Experten im Gebiet vom Morbus Fabry und zwei Biostatistikern 2014 ein neuer Score, der „Raw Score“, definiert [50]. Dieser erfasst die drei großen Organsysteme, welche bei Morbus Fabry von besonderer Bedeutung sind: das Nervensystem, die Niere und das Herz. Jedes Organsystem wurde entsprechend unterschiedlicher Symptome weitergruppiert und nach der Schwere in einer Rangskala mit Punkten zwischen 0 (= kein Schaden) und 4 (= schwere Organschädigung) versehen. Dies ist in

Tabelle 1 dargestellt. Erwähnenswert hier ist, dass die Punkthöhe und die Rangfolge dieser für jedes einzelne Symptom durch die Expertenrunde festgelegt wurden [50].

Als nächstes wurde ein „Wheighted Score“ für jedes Organsystem anhand der aktuellen Literatur und den klinischen Erfahrungen der Expertenrunde definiert. Dieser Score zeigt, in wie weit ein Anstieg des „Raw Scores“ zu einem höheren Punktwert eine Verschlechterung des Organsystems darstellt. Mit anderen Worten ausgedrückt, gibt der Wheighted Score den Prozentsatz des Organschadens wieder (siehe **Tabelle 2**) [50].

Tabelle 1: Der Raw Score, modifiziert nach [50]

Der Raw Score	Punktwert
Nervensystem	
Schmerz	
Kein	0
Mild ohne Therapie	1
Moderat ohne Therapie	2
Vorhanden und durch Therapie unter Kontrolle	3
Vorhanden und trotz Therapie nicht unter Kontrolle	4
Zerebrovaskuläre Ereignisse	
Keine	0
Hyperintensität der weißen Substanz	1
TIA	2
Ischämisches oder hämorrhagisches Ereignis	3
Rezidivierende TIA oder Schlaganfall	4

Das renale System	
<p>Albuminurie (ACR)/Proteinurie (PCR)</p> <p>ACR < 22 mg/g (oder < 2,5 mg/mmol)</p> <p>ACR 22 - 299 mg/g (oder 2,5 – 29 mg/mmol)</p> <p>PCR > 300 ≤ 499 mg/g</p> <p>PCR > 500 ≤ 799 mg/g</p> <p>PCR > 800 mg/g</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
<p>eGFR</p> <p>< 135 mL/min > 90 mL/min</p> <p>> 135 mL/min</p> <p>< 90 - ≥ 60 mL/min</p> <p>≤ 59 - ≥ 30 mL/min</p> <p>≤ 29 mL/min</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
Das kardiale System	
<p>Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)</p> <p>Keine LVH</p> <p>Diastolische Dysfunktion</p> <p>Milde LVH (11,5 – 13,5 mm)</p> <p>Moderate LVH (> 13,5 mm – 15 mm) oder Fibrose (MRI)</p> <p>Schwere LVH (> 15 mm)</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
<p>EKG/Arrhythmie</p> <p>Keine</p> <p>Kurze PQ-Zeit, ST-Veränderung</p> <p>LVH im EKG</p> <p>AV-Block, PSVT, VHF, NSVT, Bradykardie</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>

Schrittmacher, ICD	4
NYHA-Stadium	0
I	1
II	2
III	3
IV	4

Der Raw Score stellt das erste Punktesystem des FASTEX dar. Je nach Symptomschwere werden in dem Raw Score die drei großen Organsysteme mit Punkten in einer Scala von 0 - 4 bewertet. Abkürzungen: ACR = Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, AV-Block = atrio-ventrikulärer Block, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EKG = Elektrokardiogramm, ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, MRI = Magnetic Resonance Imaging, engl. für Magnetresonanztomographie, NSVT = nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie, NYHA-Klassifikation = Einteilung einer Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association, PCR = Protein/Kreatinin-Ratio im Urin, PSVT = paroxysmal auftretende supraventrikuläre Tachykardie, TIA = transitorische ischämische Attacke, VHF = Vorhofflimmern.

Tabelle 2: Der Wheighted Score, modifiziert nach [50]

Raw Score (0 - 4)	0	1	2	3	4
Nervensystem					
Schmerz, %	0	5	20	40	100
Zerebrovaskuläre Ereignisse, %	0	10	30	60	100
Das renale System					
ACR/PCR, %	0	35	55	65	100
eGFR, %	0	10	50	80	100
Das kardiale System					
LVH, %	0	10	40	60	100

EKG/Arrhythmie, %	0	25	45	70	100
NYHA-Stadium, %	0	40	60	80	100

Der Wheighted Score ist das zweite Punktesystem des FASTEX. Der Wheighted Score bewertet einen Anstieg der einzelnen Raw Score-Werte für jedes Ereignis bzw. jedes Symptom als Prozentsatz des Organschadens. Abkürzungen: ACR = Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin, eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EKG = Elektrokardiogramm, LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, NYHA-Klassifikation = Einteilung einer Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association, PCR = Protein/Kreatinin-Ratio im Urin.

Um die Stabilität von Morbus Fabry beurteilen zu können, erfasst der FASTEX mithilfe des Raw Scores und entsprechend der klinischen Gewichtung des Wheighted Scores die einzelnen Punkte der Organsysteme zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Aus der Summe der sich verschlechternden und verbessernden Score-Werte während des Zeitintervalls lässt sich die Krankheitsstabilität berechnen. Hier wird der Schweregrad für jedes Organsystem anhand des Wurzelmittelquadrats der jeweiligen Punkte im Zusammenhang mit dem jeweiligen Organsystem als Prozentsatz berechnet.

Der Gesamtschweregrad der Krankheit ist die Summe der einzelnen Schweregrade, korrigiert durch ihre Interaktion und in Prozent ausgedrückt. Folgende Formel veranschaulicht diese Berechnung (übernommen aus [50]):

$$100 * (A + (1 - A) * B + (1 - (A + (1 - A) * B)) * C)$$

Oder vereinfacht:

$$100 * (A + B + C + A * B * C - A * B - A * C - B * C)$$

A steht in der Formel für das Wurzelmittelquadrat des Nervensystems, **B** für das Wurzelmittelquadrat des renalen und **C** für das Wurzelmittelquadrat des kardialen Systems.

Die Unterschiede des Wweighted Scores zwischen zwei klinischen Besuchen ergeben den sogenannten FASTEX-Score [50]. Eine Änderung des FASTEX-Scores $< 20\%$ deutet auf einen *stabilen* Krankheitsverlauf hin. Hingegen stellt ein FASTEX-Score $\geq 20\%$ eine Krankheitsinstabilität, d.h. einen Krankheitsprogress, dar.

Somit kann mit dem FASTEX sowohl eine Schweregradeinteilung erfolgen, als auch der Krankheitsverlauf beurteilt werden.

1.8.4 Weitere Scoring-Systeme

Neben dem Mainz Severity Score Index und dem Disease Severity Scoring System wurde 2012 der Fabry International Prognostic Index entwickelt [52]. Dieser Score wurde von Hughes et al. anhand der Daten von 1483 Fabry Patienten aus der Fabry Outcome Survey (FOS) Datenbank aufgebaut. Im Gegensatz zu dem MSSI und dem DS3-Score war die Idee hier, ein Scoring-System zu entwickeln, welches individuell für jeden Patienten den spontanen Krankheitsverlauf und die Krankheitsprognose vorhersagen kann [52]. Dadurch sollte es möglich sein, nicht nur die Patienten mit der schlechtesten Prognose zu identifizieren, sondern auch diejenigen, welche am meisten von einer krankheitsspezifischen Therapie profitieren [40].

Im Jahr 2010 wurde ein weiteres Scoring-System für Morbus Fabry von Fogo et al. entwickelt. Dieses befasst sich speziell mit der Fabry-Nephropathie [53].

Auf diese beiden Scoring-Systeme wird im Rahmen der Doktorarbeit nicht näher eingegangen.

1.9 Fragestellung

Das Ziel von Mignani et al. war es, ein Scoring-System zu entwickeln, welches sowohl den Schweregrad einschätzt, als auch den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Morbus Fabry als *stabil* oder *instabil* einteilt. Getestet wurde der FASTEX im Jahr 2016 bei initial 28 Patienten und im Jahr 2019 bei insgesamt 132 Patienten mit Morbus Fabry [50, 51]. Hierbei korrelierte dieses Scoring-

System gut mit der klinischen Beurteilung der Patienten hinsichtlich Krankheitsschwere und Stabilität. Aktuell wird der Krankheitsverlauf von Fabry Patienten in der Praxis anhand Veränderungen des Laborparameters Lyso-GB3 als *stabil* oder *instabil* eingestuft.

Bis dato findet sich keine Studie, welche untersucht, ob und in wie weit ein nach FASTEX berechneter Krankheitsverlauf dem klinischen Krankheitsverlauf – entsprechend einem Anstieg des Lyso-GB3s – widerspiegelt.

Diese Dissertation widmet sich speziell dieser Thematik. Hierbei werden folgende Fragestellungen anhand eines Patientenkollektivs von 104 Patienten aus dem Fabry Zentrum Würzburg nachgegangen:

- Stuft der FASTEX einen Krankheitsverlauf von Morbus Fabry als richtig *stabil* – entsprechend einer Varianz des Lyso-GB3s $< 20\%$ - ein?
- Entspricht ein mittels FASTEX berechneter *instabiler* Krankheitsverlauf einem klinisch *instabilen* Krankheitsverlauf (entsprechend eines Anstiegs des Lyso-GB3 $\geq 20\%$)?
- Finden sich bei den beiden vorherigen Fragen Unterschiede hinsichtlich des Geschlechts, des Alters oder der verschiedenen Therapien?
- Als Grenze für einen *stabilen* Krankheitsverlauf wurde von Mignani et al. eine Änderung des FASTEX-Scores $< 20\%$ definiert [50, 51]. Spiegelt sich diese Grenze innerhalb des von uns untersuchten Patientenkollektivs entsprechend dem klinischen Verlauf wider oder wäre bei Betrachtung dieser Patienten ein anderer Cut Off-Wert sinnvoller?

2 Methodik

2.1 Das Patientenkollektiv

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Dissertation 104 Patienten mit der Krankheit Morbus Fabry untersucht. Diese wurden seit 19.02.2008 und werden zum Teil noch aktuell ambulant oder stationär in der Fabry-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg betreut. Die Daten für den FASTEX wurden hierbei bei zwei aufeinanderfolgenden Ambulanzbesuchen erfasst. Der erste Ambulanzbesuch fand in einem Zeitraum zwischen dem 19.02.2008 und dem 14.11.2017 statt. Der zweite Ambulanzbesuch lag zwischen dem 30.04.2013 und dem 19.11.2018.

Alle Patienten haben ihr Einverständnis für die Verarbeitung ihrer Daten in Form des Fabry Registers als fortlaufende Datenbank gegeben, um den Krankheitsverlauf von Morbus Fabry zu erfassen (Studien-Nummer 25/02). Vor Realisierung des Fabry-Registers wurde dieses von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg überprüft. Bei der Datenerhebung und der Durchführung dieser Doktorarbeit wurde die Deklaration von Helsinki beachtet.

2.2 Globotriaosylsphingosin (Lyso-GB3)

Globotriaosylsphingosin (Lyso-GB3) ist, wie unter **1.5 der Einleitung** beschrieben, ein wichtiger Verlaufsparemeter bei der Krankheit Morbus Fabry. Dieser wird aktuell in der Fabry-Ambulanz des Universitätsklinikums Würzburg, neben einer ausführlichen klinischen Untersuchung und weiterer apparativer Diagnostik, verwendet, um den Krankheitsverlauf von Morbus Fabry zu

beurteilen. Nach Blutentnahme erfolgt die Untersuchung des Plasmas extern durch das Speziallabor CENTOGENE AG Am Strande 7 in 18055 Rostock. Die Messeinheit ist ng/ml und der Referenzbereich beträgt $\leq 0,9$ ng/ml.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde der Krankheitsverlauf anhand einer Änderung des Lyso-GB3s klinisch als *stabil* oder *instabil* eingeschätzt. Dieser Parameter wurde bei 102 der 104 Patienten bestimmt.

2.3 FAbry STabilization indEX (FASTEX)

Der FAbry STabilization indEX (FASTEX) wurde 2016 von Mignani et al. entwickelt, wie in der **Einleitung unter 1.8.3** beschrieben. Online kann nach kostenloser Registrierung dieses Scoring-System für Patienten anonymisiert unter:

https://www.fastex.online/Public/publicpage2.php?duncpbc9htl4o7d5k86cf25o4_1 (Stand 10/04/2020) ausgefüllt werden. Für diese Dissertation wurde die Version 2.0 des FASTEX verwendet. Nach Eingabe der benötigten Parameter für die einzelnen Ambulanzbesuche kann eine Auswahl dieser erfolgen. Anschließend ist ein Vergleich unterschiedlicher Ambulanzbesuche möglich. Das Programm berechnet die einzelnen Veränderungen zwischen zwei Besuchen und teilt den Krankheitsverlauf als *stabil* bzw. *instabil* ein. Die Einteilung erfolgt sowohl graphisch (grün = *stabiler* Krankheitsverlauf, rot = *instabiler* Krankheitsverlauf) als auch numerisch (in Prozent). Der FASTEX wurde bei allen 104 Patienten berechnet.

Die zu erfassenden Parameter lassen sich entsprechend der Organsysteme in 3 Gruppen unterteilen: kardial, renal, neurologisch. Kardial wird auf der einen Seite das NYHA-Stadium bestimmt, auf der anderen Seite wird geschaut, ob eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) besteht und falls ja, wie ausgeprägt diese ist. Zudem werden Veränderungen im Elektrokardiogramm entsprechend ihrer Pathologie bewertet. Renal erfolgen die Einschätzung der eGFR (= geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) und die Untersuchung des Urins auf eine Albuminurie oder Proteinurie.

Als drittes erfasst der FASTEX das Nervensystem. Einerseits werden hier die Schmerzen von Patienten entsprechend dem Schweregrad eingeteilt.

Andererseits werden neurologische Ereignisse seit dem letzten Ambulanzbesuch abgefragt. Die Spannweite reicht hierbei von keinem Ereignis über eine TIA (= transitorische ischämische Attacke) bis zum zerebralen Insult. In der **Tabelle 1** sind die einzelnen zu erfassenden Parameter des FASTEX inklusive der entsprechenden Punkte-Skalen dargestellt.

2.4 Definitionen

Klinisch *stabiler* Krankheitsverlauf: Anstieg des Lyso-GB3s < 20 %

Klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf: Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 %

Berechneter *stabiler* Krankheitsverlauf: Anstieg des FASTEX-Scores
< 20 %

Berechneter *instabiler* Krankheitsverlauf: Anstieg des FASTEX-Scores
≥ 20 %

Sensitivität: Anteil der klinisch *instabilen* Patienten, die vom FASTEX-Score als *instabil* berechnet wurden / Anteil aller (klinisch) *instabilen* Patienten

Spezifität: Anteil der klinisch *stabilen* Patienten, die vom FASTEX-Score als *stabil* berechnet wurden / Anteil aller (klinisch) *stabilen* Patienten

3 Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Insgesamt 104 Patienten mit der Krankheit Morbus Fabry wurden im Rahmen dieser Dissertation untersucht.

Zu Beginn wird das Patientenkollektiv allgemein bzgl. des Alters, des Geschlechts, des Phänotyps, der verschiedenen Therapien und der Aktivität des Enzyms α -Galaktosidase A beschrieben. Im zweiten Abschnitt werden die Patienten speziell hinsichtlich der Krankheitsstabilität betrachtet, welche auf der einen Seite nach dem FASTEX berechnet und auf der anderen Seite aufgrund der Veränderung des Lyso-GB3s bestimmt wurde. Abschließend wird noch die Grenze zwischen einem *stabilen* und einem *instabilen* Krankheitsverlauf nach FASTEX näher untersucht. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv findet sich eine Vielzahl an verschiedenen Mutationen der Krankheit. Auf diese wird im Rahmen der Dissertation nicht näher eingegangen.

3.1.1 Alter und Geschlecht

Von den 104 Patienten waren 49 % weiblich (N = 51) und 51 % männlich (N = 53). Die jüngste Patientin hatte ein Alter von 21 Jahren und die älteste ein Alter von 78 Jahren (Stand 11/2019). Im Vergleich dazu war der jüngste männliche Patient 22 Jahre alt und der älteste erfasste männliche Patient 80 Jahre alt (Stand 11/2019). Dazwischen waren beide Geschlechter in jeder Altersdekade vertreten (**Tabelle 3**).

Die meisten Patienten hatten ein Alter zwischen 51 und 60 Jahren (N = 33, 31,7 %). Dies spiegelt sich auch bei der Betrachtung, getrennt für jedes Geschlecht, wider. So befanden sich 31,4 % der Frauen und 32,1 % der Männer in der 5. Altersdekade (**Abbildung 1** und **Tabelle 3**).

Tabelle 3: Altersverteilung der Patienten

	Gesamt N = 104	Frauen N = 51	Männer N = 53
Verteilung, %	100	49,0	51,0
Altersdekaden in Jahren, n (%):			
21 - 30	10 (9,6)	4 (7,8)	6 (11,3)
31 - 40	14 (13,5)	5 (9,8)	9 (17,0)
41 - 50	21 (20,2)	9 (17,6)	12 (22,6)
51 - 60	33 (31,7)	16 (31,4)	17 (32,1)
61 - 70	19 (18,3)	11 (21,6)	8 (15,1)
71 - 80	7 (6,7)	6 (11,8)	1 (1,9)

Die Prozentangaben bei den Altersdekaden beziehen sich auf die jeweilige Spalte.

Insgesamt sind mehr als die Hälfte der Patienten (51,9 %) in der 4. und 5. Altersdekade (**Tabelle 3**). Diese Verteilung findet sich auch bei dem männlichen Geschlecht (54,7 % der Männer). Im Gegensatz dazu befand sich der größte Anteil der Frauen in der 5. und 6. Altersdekade (53 % der Frauen). 64,8 % der Frauen (N = 33) hatten ein Alter größer 50 Jahre. Im Vergleich dazu waren lediglich 49,1 % der Männer (N = 26) älter als 50 Jahre und mehr als zwei Drittel der Männer waren zwischen 41 und 70 Jahren alt (**Tabelle 3**). Dies deutet auf ein höheres Alter bei dem weiblichen Geschlecht innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs hin, wie auch der **Abbildung 1** zu entnehmen ist, in welcher die Altersverteilung der Patienten in Dekaden graphisch dargestellt wurde.

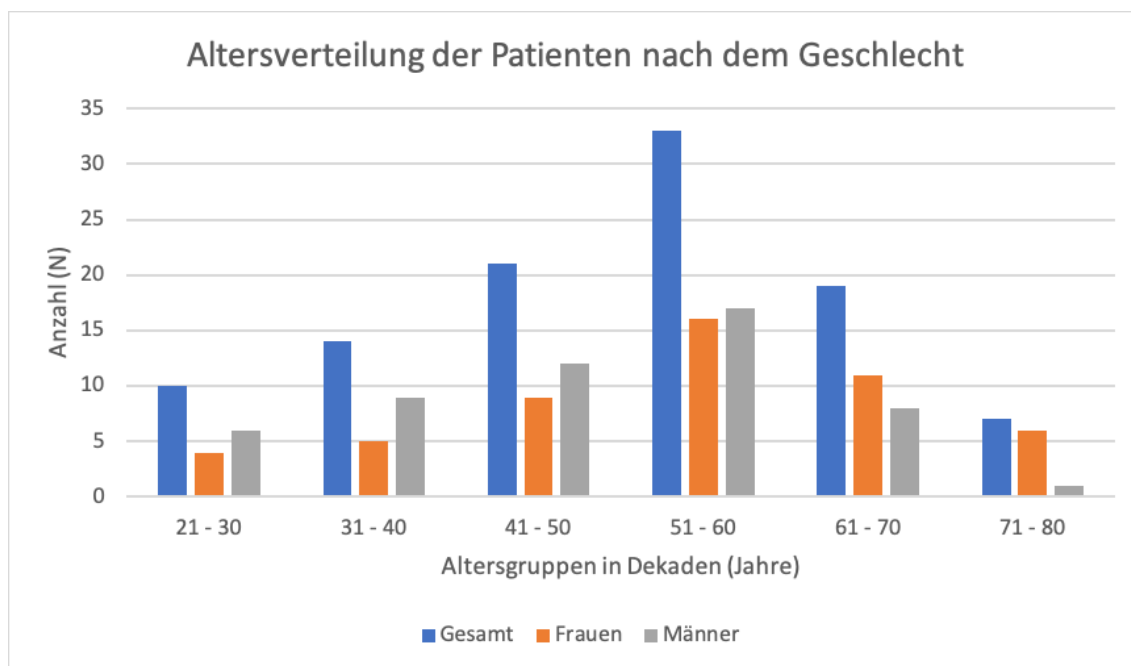


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten

Auf der x-Achse ist die Verteilung der Patienten in den einzelnen Altersdekaden, gesamt und getrennt nach dem Geschlecht, dargestellt. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (N) aufgetragen.

3.1.2 Phänotyp

Bei dem betrachteten Patientenkollektiv finden sich drei verschiedenen Phänotypen (c , f und n). In **Tabelle 4** ist die Verteilung nach den Phänotypen für das jeweilige Geschlecht dargestellt. Der Phänotyp f steht für „female“, der größte Anteil der Patientinnen (96,2 %) ist diesem Phänotyp zuzuordnen (**Tabelle 4**). Lediglich eine Patientin (1,9 %) hatte einen anderen Phänotyp. Im Gegensatz dazu waren insgesamt 38 (71,7 %) der männlichen Patienten Träger des Phänotyps c , welcher für die „klassische“ Form des Morbus Fabry steht. Der dritte Phänotyp, der so genannte Late-onset Phänotyp oder Phänotyp n , findet sich sowohl bei dem gesamten Patientenkollektiv, als auch bei dem weiblichen und dem männlichen Geschlecht am seltensten (**Tabelle 4**).

Bei Betrachtung der Verteilung hinsichtlich des Alters, wie in **Abbildung 2** dargestellt, ist der Phänotyp f am häufigsten in der 5. Altersdekade vertreten, gefolgt von der 6. Altersdekade. Dies spiegelt sich in der oben erwähnten

Altersverteilung des weiblichen Geschlechts wider, da, wie **unter 3.1.1** beschrieben, die meisten Patientinnen ein Alter zwischen 51 und 70 Jahren hatten (**Abbildung 1**). Eine ähnliche Konstellation ergibt sich bei der Verteilung des Phänotyps *c*, welcher ebenso am häufigsten in der 5. Altersdekade zu sehen ist.

Am zweithäufigsten findet sich dieser Phänotyp (*c*) bei Patienten mit einem Alter von 41 bis 50 Jahren (**Abbildung 2**). Analog zu dem Phänotyp *f* und dem weiblichen Geschlecht zeigt sich hier, dass der Phänotyp *c*, der vor allem bei den männlichen Patienten vorkommt, am häufigsten in der 4. und 5. Altersdekade vertreten ist.

Tabelle 4: Verteilung nach den verschiedenen Phänotypen

	Gesamt N = 104	Frauen N = 51	Männer N = 53
Verteilung, %	100	49,0	51,0
Phänotyp, n (%):			
n	16 (15,4)	1 (1,9)	15 (28,3)
f	49 (47,1)	49 (96,2)	0 (0,0)
c	39 (37,5)	1 (1,9)	38 (71,7)

Die Prozentangaben bei den einzelnen Phänotypen beziehen sich auf die jeweilige Spalte. Abkürzungen: Phänotyp *c* = klassische Form des Morbus Fabry, Phänotyp *f* = weiblicher Phänotyp, Phänotyp *n* = Late-onset Phänotyp.

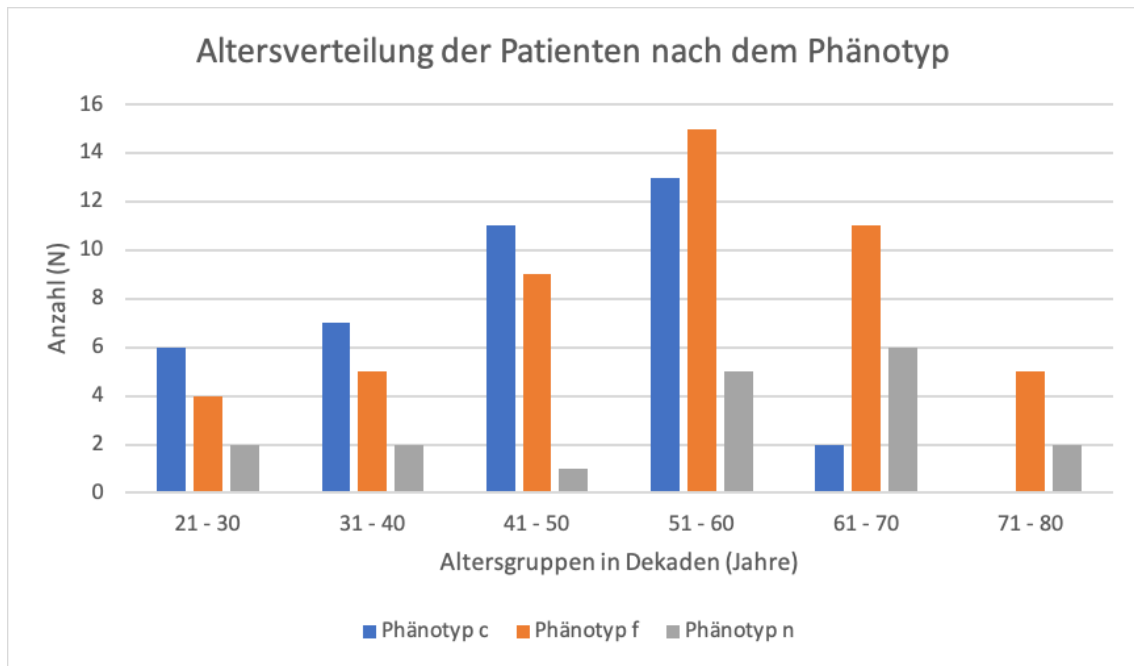


Abbildung 2: Altersverteilung nach den verschiedenen Phänotypen

Auf der x-Achse ist die Verteilung der Patienten in den einzelnen Altersdekaden, getrennt nach den einzelnen Phänotypen, dargestellt. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (N) aufgetragen. Abkürzungen: Phänotyp c = klassische Form des Morbus Fabry, Phänotyp f = weiblicher Phänotyp, Phänotyp n = Late-onset Phänotyp.

3.1.3 Die verschiedenen Therapien

Für die Krankheit Morbus Fabry stehen aktuell drei zugelassene Therapien – Replagal (*R*), Migalastat (*M*) und Fabrazyme (*F*) – zur Verfügung, wie **unter 1.4** beschrieben. Alle drei Therapieformen wurden auch bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv angewandt.

Tabelle 5 gibt hier die Verteilung der Patienten, aufgeteilt nach den einzelnen Therapien, wieder. Wie aus **Tabelle 5** ersichtlich, hat ein Großteil der Patienten (27,9 %) keine medikamentöse Therapie erhalten. Die Gründe hierfür sind sehr unterschiedlich, wie zum Beispiel eine noch asymptotische Krankheit ohne ausgeprägte Organmanifestation, ein Nicht-Vertragen der Enzyersatztherapie oder auch Non-Compliance eines Patienten. Der Anteil der Patienten ohne medikamentöse Therapie lag bei dem weiblichen Geschlecht wesentlich höher (45,1 % bei dem weiblichen versus 11,3 % bei dem männlichen Geschlecht). So

waren in dem untersuchten Patientenkollektiv mehr als ein Drittel aller Patientinnen (45,1 %) ohne medikamentöse Therapie. Replagal erhielten 35,3 % aller weiblichen Patienten und 64,3 % der weiblichen Patienten unter Therapie. Dieses Medikament wurde somit am häufigsten bei dem weiblichen Geschlecht verwendet. Eine ähnliche Korrelation ergibt sich ebenso bei Betrachtung sowohl des gesamten, als auch des männlichen Patientenkollektivs (**Tabelle 5**). Insgesamt 35,6 % aller Patienten bzw. 49,3 % aller therapierten Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie mit Replagal. Bei dem männlichen Geschlecht wurde Replagal bei 35,8 % der Patienten bzw. bei 40,4 % der therapierten Patienten als Therapeutikum angewandt. Im Gegensatz dazu wurde Migalastat sowohl bei allen, als auch bei den männlichen und bei den weiblichen Patienten am seltensten für die Therapie des Morbus Fabry verwendet. So erhielten nur 3,9 % aller Frauen (7,1 % der therapierten Frauen) beziehungsweise 18,9 % aller Männer (21,3 % der therapierten Männer) diese Therapieform (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Verteilung nach den einzelnen Therapien

	Gesamt N = 104	Frauen N = 51	Männer N = 53
Verteilung, %	100	49,0	51,0
Therapie, n (%):			
R	37 (35,6)	18 (35,3)	19 (35,8)
M	12 (11,5)	2 (3,9)	10 (18,9)
F	26 (25,0)	8 (15,7)	18 (34,0)
keine	29 (27,9)	23 (45,1)	6 (11,3)

Die Prozentangaben bei den einzelnen Therapien beziehen sich auf die jeweilige Spalte. Abkürzungen: F = Fabrazyme, M = Migalastat, R = Replagal.

3.1.4 Die Enzymaktivität in den Leukozyten

Der Krankheit Morbus Fabry liegt eine reduzierte Aktivität des Enzyms α -Galaktosidase A zugrunde, wie **unter 1.1** in der Einleitung beschrieben. Die Enzymaktivität kann hierbei unterschiedlich stark reduziert sein, wie **Tabelle 6** zeigt. In der **Tabelle 6** sind die gemessenen Enzymaktivitäten des Patientenkollektivs gesamt, getrennt für jedes Geschlecht und für jeden einzelnen Phänotyp aufgetragen. Bei dem männlichen Geschlecht finden sich nur die Phänotypen *c* und *n*. Zudem haben Männer eine deutlich stärker reduzierte Enzymaktivität im Vergleich zu Frauen. So zeigt sich bei 49 der 53 männlichen Patienten eine Enzymaktivität von $\leq 0,1$ nmol/min/Protein (**Tabelle 6**). 84,3 % (43 von 51) der Frauen haben ebenso eine reduzierte Aktivität der α -Galaktosidase A (**Tabelle 6**).

Im Gegensatz zu den Männern weist jedoch nur eine Patientin eine Enzymaktivität $\leq 0,1$ nmol/min/Protein auf, was eine starke Reduktion der Enzymaktivität darstellt. Der Großteil der Frauen (N = 31) hat eine weniger reduzierte Enzymaktivität zwischen 0,16 nmol/min/Protein und 0,3 nmol/min/Protein (**Tabelle 6**). In diesem Bereich der Enzymaktivität findet sich am häufigsten der Phänotyp *f*, welcher, wie unter **3.1.2 des Ergebnisteils** beschrieben, charakteristisch für das weibliche Geschlecht ist. Interessant ist die Tatsache, dass bei 5 Frauen sogar eine normwertige Enzymaktivität $\geq 0,4$ nmol/min/Protein und somit keine Einschränkung der α -Galaktosidase A vorliegt. Bei insgesamt 7 Patienten (3 Frauen und 4 Männer) konnte die Enzymaktivität aus verschiedenen Gründen nicht bestimmt werden. Von diesen 7 Patienten sind je 2 Patienten Träger des Phänotyps *c* und *n* und 3 Patienten haben den Phänotyp *f* (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Verteilung nach der Enzymaktivität

Enzymaktivität, nmol/min/Protein	Gesamt N = 104	Frauen N = 51	Männer N = 53	Phänotyp c N = 39	Phänotyp f N = 49	Phänotyp n N = 16
0,001 – 0,05	42	0	42	35	0	7
0,06 – 0,10	8	1	7	1	1	6
0,11 – 0,15	5	5	0	0	5	0
0,16 – 0,20	12	12	0	0	12	0
0,21 – 0,25	11	11	0	1	10	0
0,26 – 0,30	8	8	0	0	8	0
0,31 – 0,35	4	4	0	0	4	0
0,36 – 0,40	3	3	0	0	3	0
> 0,4	4	4	0	0	3	1
fehlend	7	3	4	2	3	2

In dieser Tabelle ist die Aktivität des Enzyms Alpha-Galaktosidase A bei dem Patientenkollektiv gesamt, getrennt nach dem Geschlecht und nach den einzelnen Phänotypen aufgetragen. Der Normwert der Enzymaktivität beträgt 0,4 - 1,0 nmol/min/Protein. Abkürzungen: Phänotyp c = klassische Form des Morbus Fabry, Phänotyp f = weiblicher Phänotyp, Phänotyp n = Late-onset Phänotyp.

3.2 FASTEX und Lyso-GB3

Im zweiten Teil des Ergebnisteils wird näher auf den Zusammenhang zwischen FASTEX und Veränderungen des Lyso-GB3s eingegangen. Der FASTEX ist, wie in der **Einleitung unter 1.8.3** beschrieben, ein Programm, welches von der Arbeitsgruppe des italienischen Fabry Experten *Mignani et al.* 2016 entwickelt

wurde. Ziel dieses Scoring-Systems ist es, anhand verschiedener Parameter, welche zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst wurden, die Krankheit Morbus Fabry als *stabil (stable)* oder *instabil (unstable)* einzustufen. Per Definition deutet eine Veränderung des FASTEX-Scores $\geq 20\%$ auf einen *instabilen* Krankheitsverlauf hin (siehe hierzu auch Punkt **1.8.3**). Das Lyso-GB3 ist aktuell der Laborparameter, anhand dessen in der Klinik die Krankheitsaktivität beurteilt wird. In dieser Dissertation wird ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ als ein Fortschreiten des Morbus Fabry definiert (siehe hierzu auch Punkt **2.4**) und hierdurch der Patient als klinisch *instabil* eingestuft.

3.2.1 Allgemeine Verteilung zwischen FASTEX und Lyso-GB3

Der FASTEX wurde bei 104 Patienten bestimmt. Von diesen haben 44 Patienten (42,3 %) nach FASTEX einen Krankheitsverlauf, welcher als *stabil* bezeichnet wird. Bei den restlichen 60 Patienten (57,7 %) berechnet sich ein FASTEX-Score $\geq 20\%$. Bei diesen Patienten ist die Krankheit Morbus Fabry nach FASTEX somit *instabil*. Im Gegensatz dazu ergab das Lyso-GB3, welches als Laborparameter für die Krankheitsaktivitätsbeurteilung in dem klinischen Alltag etabliert wurde, bei insgesamt 90 Patienten (86,5 %) einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Nur 12 Patienten (11,5 %) haben einen Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$, was auf einen *instabilen* Krankheitsverlauf hindeutet. Bei zwei Patienten wurde bei jeweils einer der ambulanten Vorstellungen kein Lyso-GB3 gemessen, so dass hierdurch keine Berechnung bezüglich der Krankheitsaktivität anhand der Lyso-GB3-Änderung erfolgen konnte. Diese beiden Patienten wurden vom FASTEX als *instabil* klassifiziert (ein Patient hatte einen FASTEX-Score von 30 % und der andere einen FASTEX-Score von 95 %). In **Tabelle 7** ist die Verteilung des Patientenkollektives entsprechend der Krankheitsstabilität sowohl nach FASTEX, als auch nach Lyso-GB3 beschrieben. Zur Verdeutlichung wurden in der **Abbildung 3** die berechneten FASTEX-Score-Werte der einzelnen Patienten in der X-Achse gegen die Lyso-GB3-Veränderungen in der Y-Achse aufgetragen. In beiden Achsen wurden die Grenzwerte (Lyso-GB3-Anstieg $\geq 20\%$ und ein FASTEX-Score von $\geq 20\%$) und jeweils die Stabilität (= *stable*) oder Instabilität

(= *unstable*) eingetragen. Die roten Linien spiegeln in dieser Abbildung die Grenzen zwischen einem *stabilen* und einem *instabilen* Krankheitsverlauf wider.

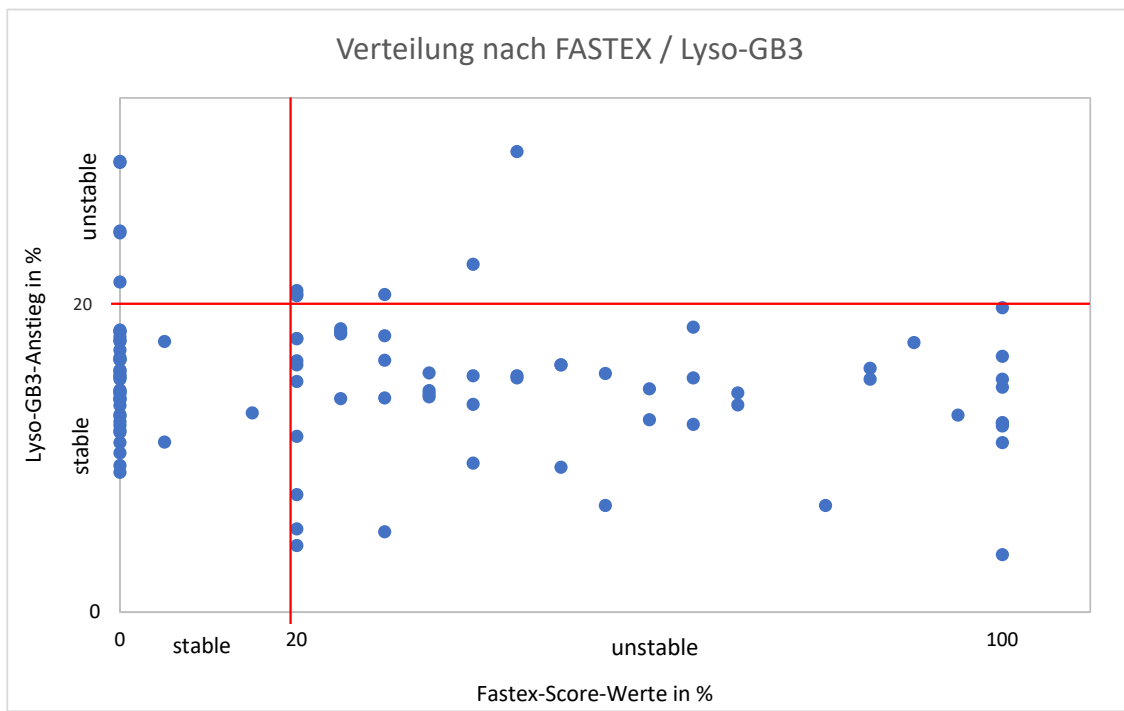


Abbildung 3: Verteilung der Patienten nach FASTEX / Lyso-GB3

Die blauen Punkte spiegeln in dieser Abbildung jeden einzelnen Patienten entsprechend seinem FASTEX-Score und seinem Lyso-GB3-Anstieg wider. Die x-Achse spiegelt hierbei die FASTEX-Score-Werte wider. Die y-Achse zeigt den Lyso-GB3-Anstieg in Prozent. Die roten Linien stellen die jeweilige Grenze zwischen einem *stabilen* und *instabilen* Krankheitsverlauf dar. Hierbei beziehen sich die senkrechte Linie auf den FASTEX und die waagrechte Linie auf den Lyso-GB3-Anstieg. Zur Verdeutlichung wurden auf beiden Achsen der Bereich für einen *stabilen* Krankheitsverlauf als „*stable*“ und für einen *instabilen* Krankheitsverlauf als „*unstable*“ eingefügt. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $< 20\%$ ist definiert als ein klinisch *stabiler* Krankheitsverlauf. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ stellt einen klinisch *instabilen* Krankheitsverlauf dar. Eine Änderung des FASTEX-Scores $< 20\%$ ist definiert als ein berechneter *stabiler* Krankheitsverlauf. Ein FASTEX-Score $\geq 20\%$ bedeutet einen berechneten *instabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Tabelle 7: Verteilung der Patienten nach der Krankheitsstabilität

	Lyso-GB3	Stable (N = 90)	Unstable (N = 12)
FASTEX			
Stable (N = 44)		N = 38	N = 6
Unstable (N = 60)		N = 52	N = 6

Eine Änderung des FASTEX-Scores $< 20\%$ ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores $\geq 20\%$ ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Änderung des Lyso-GB3s $< 20\%$ beschreibt einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Bei zwei Patienten fehlt jeweils ein Lyso-GB3-Wert, so dass hier keine Lyso-GB3-Veränderung berechnet werden konnte. Diese beiden Patienten haben nach dem FASTEX einen *instabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Wie in **Tabelle 8** dargestellt, lässt sich das Patientenkollektiv wie in einer 4 Felder-Tafel in 4 Gruppen unterteilen:

Tabelle 8: Aufteilung in verschiedene Gruppen nach der Krankheitsstabilität

	Krankheitsverlauf	
	nach FASTEX	nach Lyso-GB3
Gruppe 1	stabil	stabil
Gruppe 2	stabil	instabil
Gruppe 3	instabil	stabil
Gruppe 4	instabil	instabil

Ein Anstieg des Lyso-GB3s $< 20\%$ ist definiert als ein klinisch *stabiler* Krankheitsverlauf. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ stellt einen klinisch *instabilen* Krankheitsverlauf dar. Eine Änderung des FASTEX-Scores $< 20\%$ ist definiert als ein berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf.

Ein FASTEX-Score ≥ 20 % bedeutet einen berechneten *instabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin.

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigt sich, dass von den 44 Patienten, welche entsprechend dem FASTEX einen *stabilen* Krankheitsverlauf nachweisen, 38 Patienten ebenso nach dem Lyso-GB3 *stabil* sind (**Tabelle 7**). Von diesen 38 Patienten betrug der berechnete FASTEX-Score bei 35 Patienten den Wert 0 % (**Abbildung 3** und **Abbildung 4**). Bei den restlichen drei Patienten dieser Untergruppe ließ sich bei zwei Patienten ein FASTEX-Score von jeweils 5 % und bei einem Patienten ein FASTEX-Score von 15 % feststellen. Interessant ist, dass bei keinem der untersuchten Patienten, welche einen *stabilen* Krankheitsverlauf entsprechend dem Lyso-GB3 und dem FASTEX haben, ein FASTEX-Score in der Nähe der Grenze (des FASTEX) zwischen *stabil/instabil* ermittelt werden konnte. Zur Verdeutlichung ist in **Abbildung 4** noch einmal die Verteilung der Patienten mit *stabilem* Krankheitsverlauf nach dem FASTEX dargestellt. Auf der X-Achse sind hierbei die berechneten FASTEX-Scores aufgetragen. Auf der Y-Achse befinden sich - analog zu **Abbildung 3** - die Lyso-GB3-Anstiege mit dem Grenzwert von 20 % und die entsprechende Aufteilung *stabil/instabil* (**Abbildung 4**).

Die zweite Gruppe (**Tabelle 8**) stellen die Patienten dar, welche nach dem FASTEX als *stabil*, aber nach Lyso-GB3 als *instabil* eingeteilt wurden. Dies sind, wie in **Tabelle 7** ersichtlich, 6 Patienten. Bei Betrachtung der **Abbildungen 3** und **4** ist ersichtlich, dass bei jedem dieser Patienten der berechnete FASTEX-Score 0 % beträgt. Die nähere Untersuchung der Krankheitsgeschichte dieser 6 Patienten zeigt, dass 3 davon miteinander verwandt sind und ihre medikamentöse Therapie (mit Replagal) aufgrund eines Umzugs aus dem Ausland pausiert werden musste. Bei einem weiteren dieser 6 Patienten wurde zwischen den beiden Vorstellungen in der Fabry-Ambulanz die Therapie mit Fabrazyme aufgrund einer Unverträglichkeit dieses Medikaments beendet und auf das neuere, oral verfügbare Präparat Migalastat umgestellt. Für die letzten zwei Patienten dieser Gruppe lässt sich keine Ursache für die Diskrepanz bei der

Beurteilung der Krankheitsstabilität zwischen dem FASTEX und dem Lyso-GB3 finden.

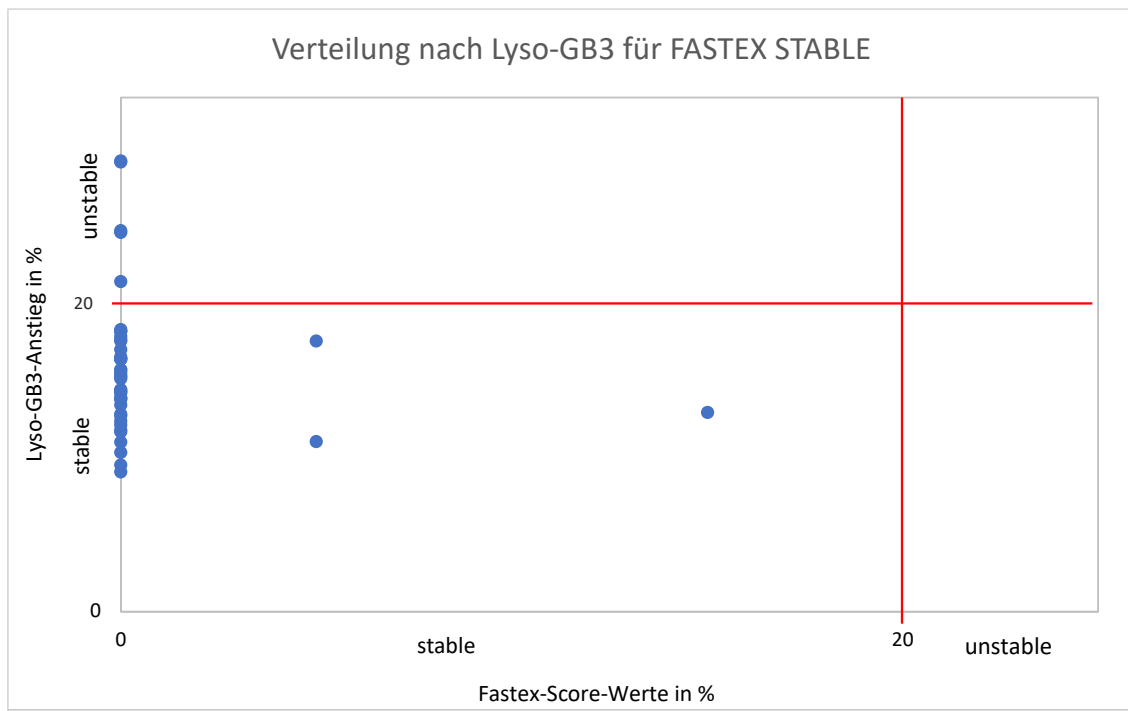


Abbildung 4: Verteilung der Patienten für Lyso-GB3 bei FASTEX stable

Die blauen Punkte stellen jeden einzelnen Patienten entsprechend seinem FASTEX-Score und seinem Lyso-GB3-Anstieg dar. Zur Verdeutlichung wurden in dieser Abbildung nur Patienten mit einem nach dem FASTEX berechneten *stabilen* Krankheitsverlauf eingefügt. Die x-Achse spiegelt hierbei die FASTEX-Score-Werte wider. Die y-Achse zeigt den Lyso-GB3-Anstieg in Prozent. Die roten Linien stellen die jeweilige Grenze zwischen einem *stabilen* und *instabilen* Krankheitsverlauf dar. Hierbei beziehen sich die senkrechte Linie auf den FASTEX und die waagrechte Linie auf den Lyso-GB3-Anstieg. Zur Verdeutlichung wurden auf beiden Achsen der Bereich für einen *stabilen* Krankheitsverlauf als „*stable*“ und für einen *instabilen* Krankheitsverlauf als „*unstable*“ eingefügt. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $< 20\%$ ist definiert als ein klinisch *stabiler* Krankheitsverlauf. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ stellt einen klinisch *instabilen* Krankheitsverlauf dar. Eine Änderung des FASTEX-Scores $< 20\%$ ist definiert als ein berechneter *stabiler* Krankheitsverlauf. Ein FASTEX-Score $\geq 20\%$ bedeutet einen berechneten *instabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, *stable* = *stabiler* Krankheitsverlauf, *unstable* = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Die dritte Gruppe (aus **Tabelle 8**) umfasst die Patienten, welche nach dem FASTEX als *instabil* bewertet wurden, jedoch in der Klinik einen *stabilen* Krankheitsverlauf aufweisen (entsprechend einem Anstieg des Lyso-GB3s < 20 %). Zu dieser Gruppe gehören insgesamt 52 Patienten des untersuchten Patientenkollektivs (**Tabelle 7**). In **Abbildung 3** ist die Verteilung dieser Gruppe ersichtlich. **Abbildung 5** zeigt diese Verteilung noch einmal deutlicher. Hier wurden, analog zu den **Abbildungen 3** und **4**, die FASTEX-Score-Werte auf der X-Achse und die Lyso-GB3-Veränderungen - inklusive *stabilen* und *instabilen* Krankheitsverlauf - auf der Y-Achse dargestellt. Die roten Linien spiegeln die Grenzen zwischen *stabil* und *instabil* wider. Zur Veranschaulichung wurden in dieser Abbildung nur die Patienten mit FASTEX-Score-Werten ≥ 20 % (entsprechend einem *instabilen* Krankheitsverlauf) eingefügt.

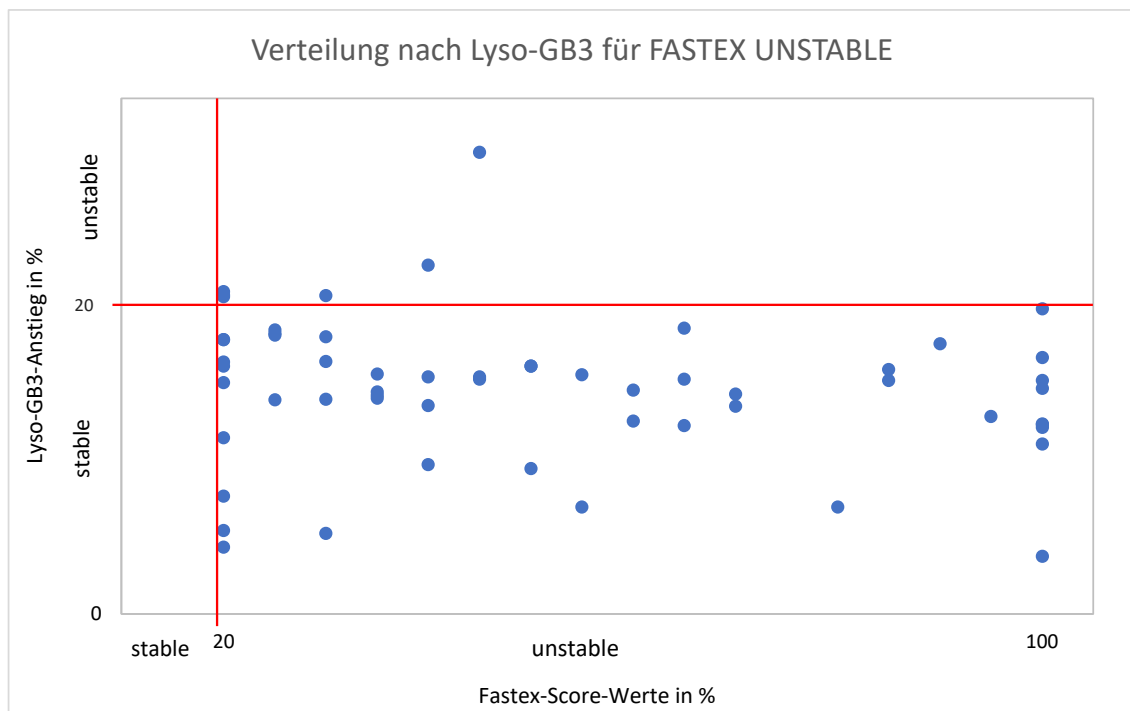


Abbildung 5: Verteilung der Patienten nach Lyso-GB3 für FASTEX unstable

Die blauen Punkte stellen jeden einzelnen Patienten entsprechend seinem FASTEX-Score und seinem Lyso-GB3-Anstieg dar. Zur Verdeutlichung wurden in dieser Abbildung nur Patienten mit einem nach dem FASTEX berechneten *instabilen* Krankheitsverlauf eingefügt. Die x-Achse spiegelt hierbei die FASTEX-Score-Werte wider. Die y-Achse zeigt den Lyso-GB3-Anstieg in Prozent. Die roten Linien stellen die jeweilige Grenze zwischen einem *stabilen* und *instabilen* Krankheitsverlauf

dar. Hierbei beziehen sich die senkrechte Linie auf den FASTEX und die waagrechte Linie auf den Lyso-GB3-Anstieg. Zur Verdeutlichung wurden auf beiden Achsen der Bereich für einen *stabilen* Krankheitsverlauf als „stable“ und für einen *instabilen* Krankheitsverlauf als „unstable“ eingefügt. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $< 20\%$ ist definiert als ein klinisch *stabiler* Krankheitsverlauf. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ stellt einen klinisch *instabilen* Krankheitsverlauf dar. Eine Änderung des FASTEX-Scores $< 20\%$ ist definiert als ein berechneter *stabiler* Krankheitsverlauf. Ein FASTEX-Score $\geq 20\%$ bedeutet einen berechneten *instabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Bei Betrachtung der beiden Abbildungen (**Abbildung 3** und **5**) zeigt sich, dass innerhalb dieser dritten Gruppe die einzelnen FASTEX-Score-Werte sehr stark streuen. Bei 9 Patienten beträgt der FASTEX-Score-Wert 20% und befindet sich somit gerade oberhalb der festgelegten Grenze zwischen *stabil* und *instabil*. Der nächsthöhere berechnete FASTEX-Score-Wert liegt bei 25% . Dieser ist bei 4 Patienten zu finden. Auf der anderen Seite berechnet sich ein maximaler FASTEX-Score-Wert von 100% . Diesen FASTEX-Score-Wert haben insgesamt 9 Patienten. Die FASTEX-Score-Werte der anderen Patienten dieser Gruppe liegen unterschiedlich verteilt zwischen Werten von 20% bis 100% .

In der letzten, vierten Gruppe (**Tabelle 8**) diagnostiziert der FASTEX die Patienten mit der Krankheit Morbus Fabry richtig als *instabil* (entsprechend der Krankheitsbeurteilung anhand des Lyso-GB3s). Das bedeutet, dass bei diesem Patientenkollektiv sowohl der FASTEX-Score $\geq 20\%$, als auch die Lyso-GB3-Veränderung $\geq 20\%$ betragen. Wie in **Tabelle 7** ersichtlich, betrifft dies insgesamt 6 Patienten. Bei drei dieser Patienten findet sich ein FASTEX-Score von 20% und bei den anderen drei Patienten ein FASTEX-Score von 30% , 40% und 45% (**Abbildung 3** und **5**). Vier dieser Patienten wurden mit Replagal, ein Patient wurde mit Fabrazyme und ein Patient wurde zum Zeitpunkt des 2. Besuchs in der Fabry- Ambulanz nicht therapiert. Hinsichtlich des Alters waren vier dieser Patienten in der 5. Altersdekade, ein Patient befand sich in der 4. und ein Patient in der 8. Altersdekade.

3.2.2 Verteilung des FASTEX und des Lyso-GB3s getrennt nach Geschlecht

In dem untersuchten Patientenkollektiv sind 51 Frauen und 53 Männer, wie unter 3.1.1 des Ergebnisteiles beschrieben. Bei allen Frauen konnte sowohl der FASTEX als auch die Lyso-GB3-Veränderung bestimmt werden. Somit konnten alle weiblichen Patienten in die bereits unter 3.2.1 erwähnten 4 Gruppen eingeteilt werden, wie in **Tabelle 9** dargestellt. Insgesamt weisen 24 Frauen nach dem FASTEX einen *stabilen* Krankheitsverlauf auf. Von diesen sind 21 Patientinnen nach Lyso-GB3 ebenso als klinisch *stabil* einzuteilen. Bei den restlichen drei Patientinnen besteht eine Diskrepanz zwischen dem berechneten und dem klinischen Krankheitsverlauf, da sie nach FASTEX stabil sind, jedoch einen Lyso-GB3-Anstieg $\geq 20\%$ aufweisen und somit klinisch *instabil* sind. Eine dieser drei Patientinnen hatte, wie unter 3.2.1 beschrieben, zwischen beiden Ambulanzbesuchen die Therapie pausiert.

Bei den anderen 27 weiblichen Patienten berechnet der FASTEX einen *instabilen* Krankheitsverlauf. Hier liegt der FASTEX bei nur drei der 27 weiblichen Patienten richtig. Diese weisen ebenso klinisch eine *Instabilität* ihrer Krankheit auf (**Tabelle 9**). Die anderen 24 weiblichen Patienten haben eine Lyso-GB3-Veränderung $< 20\%$ und sind somit klinisch *stabil*.

Tabelle 9: Verteilung der weiblichen Patienten nach der Krankheitsstabilität

	Lyso-GB3	Stable (N = 45)	Unstable (N = 6)
FASTEX			
Stable (N = 24)		N = 21	N = 3
Unstable (N = 27)		N = 24	N = 3

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score $< 20\%$ ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores $\geq 20\%$ ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ ist definiert als ein klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Veränderung des Lyso-GB3s $< 20\%$ bedeutet einen *stabilen*

Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Im Gegensatz zu den weiblichen Patienten konnte nur bei 51 der 53 männlichen Patienten sowohl die Lyso-GB3-Veränderung erfasst als auch der FASTEX berechnet werden. Bei den anderen zwei männlichen Patienten fehlt ein Lyso-GB3-Wert. Somit konnten diese beiden nicht als klinisch *stabil* oder *instabil* definiert werden. Nach FASTEX wurde diesen beiden Patienten ein *instabiler* Krankheitsverlauf zugeordnet. Die Verteilung *stabil/instabil* nach FASTEX und nach dem Lyso-GB3 für das männliche Geschlecht ist in **Tabelle 10** dargestellt. Bei 20 Männern ergibt der FASTEX einen *stabilen* Verlauf, wobei dies nur bei 17 der 20 Patienten dem klinischen Verlauf entspricht. Die anderen drei männlichen Patienten weisen eine Lyso-GB3 Veränderung $\geq 20\%$ auf und gelten somit als klinisch *instabil* (**Tabelle 10**). Auf der anderen Seite sind von insgesamt 33 als *instabil* berechneten männlichen Patienten (nach dem FASTEX) nur 3 auch klinisch *instabil*. Die anderen 28 Männer sind entsprechend dem Lyso-GB3 Anstieg klinisch *stabil* (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Verteilung der männlichen Patienten nach der Krankheitsstabilität

	Lyso-GB3	Stable (N = 45)	Unstable (N = 6)
FASTEX			
Stable (N = 20)		N = 17	N = 3
Unstable (N = 33)		N = 28	N = 3

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score $< 20\%$ ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores $\geq 20\%$ ist der Krankheitsverlauf *instabil* (berechnet). Ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Änderung des Lyso-GB3s $< 20\%$ bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Bei zwei Patienten fehlt jeweils ein Lyso-GB3-Wert, so dass hier keine Lyso-GB3-Veränderung berechnet werden konnte. Diese beiden Patienten haben nach dem FASTEX

einen *instabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

3.2.3 Verteilung des FASTEX und des Lyso-GB3s nach Alter und Geschlecht

Die Einteilung der Patienten nach dem FASTEX in einen *stabilen* und *instabilen* Krankheitsverlauf, getrennt für jedes Geschlecht, ist in **Abbildung 6** dargestellt. Hier zeigt sich, dass in der 5. Altersdekade sich die meisten Patienten, getrennt nach dem Geschlecht, mit einem berechnet *instabilen* Krankheitsverlauf befinden (N = 10 Männer und N = 12 Frauen). Am zweithäufigsten haben die Männer im Alter zwischen 41 und 50 Jahren einen FASTEX-Score ≥ 20 %, gefolgt von der Altersgruppe zwischen 61 und 70 Jahren. Im Gegensatz dazu zeigen Frauen einen *instabilen* Krankheitsverlauf am zweithäufigsten in der 6. und 7. Altersdekade. Somit haben Frauen, welche nach FASTEX *instabil* sind, im Vergleich zu den Männern ein höheres Alter (**Abbildung 6**).

Bei einem nach FASTEX definierten *stabilen* Krankheitsverlauf ist die Altersverteilung anders. So sind in der Altersgruppe zwischen 21 und 30 Jahren beide Geschlechter annähernd gleich häufig vertreten (N = 4 Männer und N = 3 Frauen). In der 3. Altersdekade ist das männliche Geschlecht häufiger vertreten und die meisten Männer befinden sich in der 5. Altersdekade. Im Gegensatz dazu sind die meisten Frauen mit einem berechnet *stabilen* Krankheitsverlauf zwischen 41 und 50 Jahren alt (N = 8, **Abbildung 6**). Am zweithäufigsten ist das weibliche Geschlecht mit einem FASTEX-Score < 20 % in der 6. Altersdekade vertreten. In dieser Altersdekade ist nur ein männlicher Patient mit einem FASTEX-Score < 20 %.

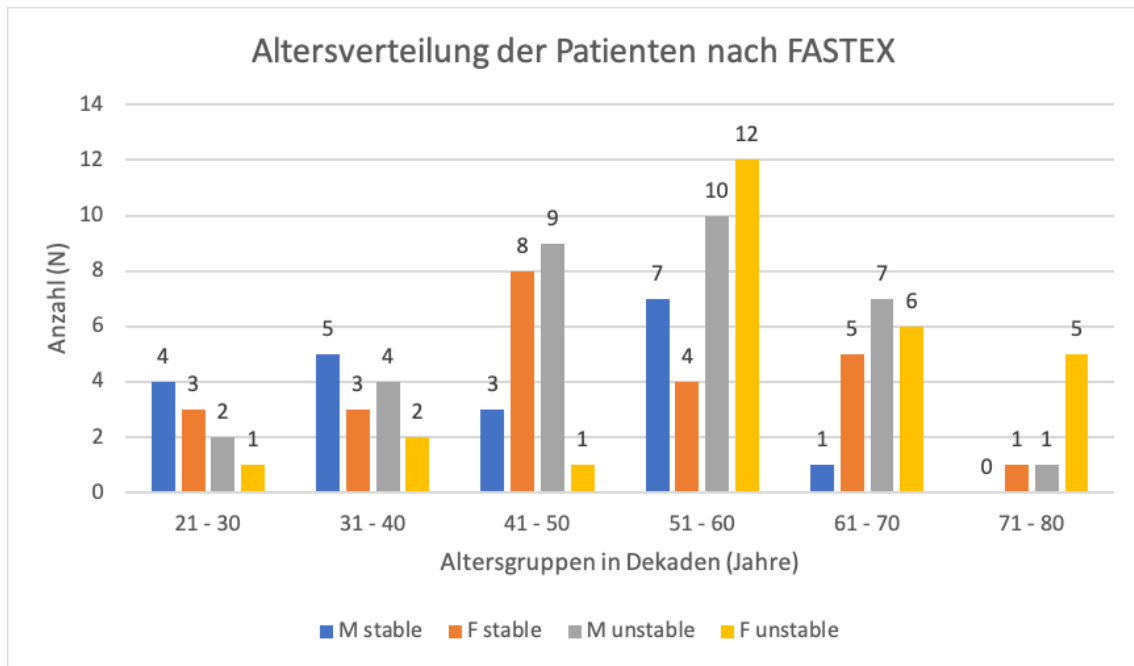


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten entsprechend der Krankheitsstabilität nach FASTEX

Auf der x-Achse ist die Verteilung der Patienten in den einzelnen Altersdekaden, getrennt nach dem Geschlecht und dem nach FASTEX berechneten Krankheitsverlauf, dargestellt. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (N) aufgetragen. Zur Verdeutlichung wurde die jeweilige Anzahl an Patienten als numerische Zahl innerhalb des Diagramms eingefügt. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, F = weibliches Geschlecht, M = männliches Geschlecht, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Die **Abbildung 7** spiegelt, analog zu **Abbildung 6**, die Lyso-GB3-Verteilung in *stabil* und *instabil* für die einzelnen Altersgruppen, getrennt nach dem Geschlecht, wider. Anders als bei der Verteilung nach dem FASTEX sind hier die meisten Patienten mit einem *stabilen* Krankheitsverlauf in der 5. Altersdekade. Die nach Lyso-GB3 als *stabil* definierten Frauen sind, im Vergleich zu den Männern, häufiger in den höheren Altersdekaden vertreten. 61 % (N = 31) der Frauen, welche einen *stabilen* Krankheitsverlauf nach Lyso-GB3 aufweisen, befinden sich in der Altersgruppe zwischen 41 und 70 Jahren. Im Gegensatz dazu sind 66 % der Männer (N = 35) mit einem Lyso-GB3-Anstieg < 20 % am häufigsten zwischen 31 und 60 Jahren alt.

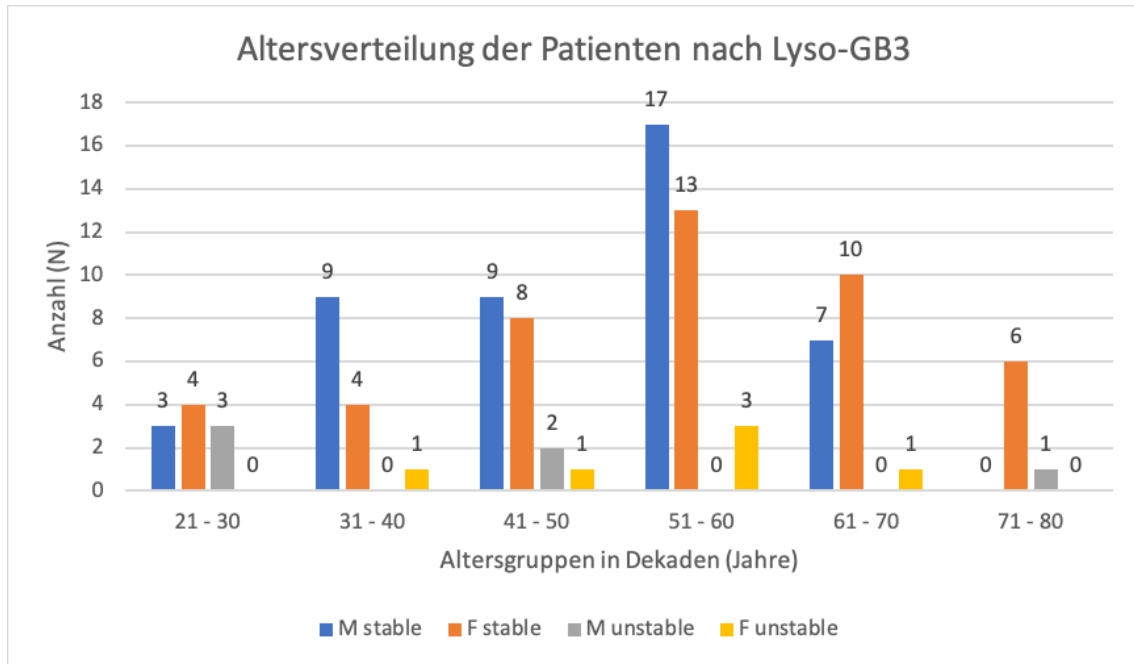


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten entsprechend der Krankheitsstabilität nach dem Lyso-GB3 Anstieg

Auf der x-Achse ist die Verteilung der Patienten in den einzelnen Altersdekaden, getrennt nach dem Geschlecht und dem klinischen Krankheitsverlauf (entsprechend dem Lyso-GB3-Anstieg), dargestellt. Auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (N) aufgetragen. Zur Verdeutlichung wurde die jeweilige Anzahl an Patienten als numerische Zahl innerhalb des Diagramms eingefügt. Bei zwei Patienten fehlt ein Lyso-GB3-Wert, so dass hier keine Lyso-GB3-Veränderung berechnet werden konnte. Beide Patienten sind männlich und einer ist in der 4. und der andere in der 6. Altersdekade vertreten. Abkürzungen: F = weibliches Geschlecht, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, M = männliches Geschlecht, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Die Frauen mit einem *instabilen* Krankheitsverlauf nach Lyso-GB3 sind zwischen 31 und 70 Jahren alt. Aufgrund der insgesamt doch geringen Patientenanzahl mit einem *instabilen* Krankheitsverlauf können hier jedoch nur eingeschränkte Aussagen getroffen werden. Wie bereits unter **3.2.2** erwähnt, fehlt bei zwei männlichen Patienten jeweils ein Lyso-GB3 Wert. Einer dieser Patienten befindet sich in der 4. und der andere Patient in der 6. Altersdekade.

3.2.4 Verteilung nach FASTEX und nach Lyso-GB3 für die einzelnen Phänotypen

Bei dem hier beschriebenen Patientenkollektiv sind insgesamt drei Phänotypen von Morbus Fabry vertreten, wie **unter 3.1.2** des Ergebnisteils erwähnt. Am häufigsten findet sich hierbei der Phänotyp *f* mit insgesamt 49 Patienten. Von diesen 49 Patienten haben 43 klinisch einen *stabilen* Krankheitsverlauf, wie in **Tabelle 11** ersichtlich. Diese Tabelle zeigt die Verteilung „*stabil/instabil*“ nach Lyso-GB3 und nach FASTEX für den Phänotyp *f*. Der FASTEX erkennt von diesen 43 Patienten nur 21 Patienten als „richtig“ *stabil*. Die restlichen 22 Patienten haben einen FASTEX-Score ≥ 20 % und somit einen „falsch“ berechneten *instabilen* Krankheitsverlauf (**Tabelle 11**). Auch von den 6 Patienten, welche entsprechend einem Lyso-GB3-Anstieg als *instabil* zu betrachten sind, interpretiert der FASTEX lediglich die Hälfte (N = 3) als „richtig“ *instabil*.

Tabelle 11: Patientenverteilung nach der Krankheitsstabilität für den Phänotyp f

Lyso-GB3 \ FASTEX	Stable (N = 43)	Unstable (N = 6)
Stable (N = 24)	N = 21	N = 3
Unstable (N = 25)	N = 22	N = 3

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Änderung des Lyso-GB3s < 20 % bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, Phänotyp f = weiblicher Phänotyp, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Von allen Patienten mit einem Phänotyp *n* identifiziert der FASTEX die zwei Patienten mit einem klinisch *instabilen* Krankheitsverlauf als „richtig“ *instabil*, wie **Tabelle 12** darlegt. In **Tabelle 12** ist, analog zu **Tabelle 11**, die Verteilung der

Krankheitsstabilität nach Lyso-GB3 und FASTEX für den Phänotyp *n* abgebildet. **Tabelle 13** zeigt ebenso diese Verteilung für den dritten Phänotyp *c*. Im Gegensatz zu den *instabilen* Krankheitsverläufen, berechnet der FASTEX bei Patienten mit einem Phänotyp *n* den Krankheitsverlauf nur in 28,6 % der Fälle richtig als *stabil* (N = 4 von 14) (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Patientenverteilung nach der Krankheitsstabilität für den Phänotyp *n*

Lyso-GB3 \ FASTEX	Stable (N = 14)	Unstable (N = 2)
Stable (N = 4)	N = 4	N = 0
Unstable (N = 12)	N = 10	N = 2

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Änderung des Lyso-GB3s < 20 % bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, Phänotyp *n* = Late-onset Phänotyp, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Tabelle 13: Patientenverteilung nach der Krankheitsstabilität für den Phänotyp *c*

Lyso-GB3 \ FASTEX	Stable (N = 33)	Unstable (N = 4)
Stable (N = 16)	N = 13	N = 3
Unstable (N = 23)	N = 20	N = 1

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Änderung des Lyso-GB3s < 20 % bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Bei zwei

Patienten fehlt jeweils ein Lyso-GB3-Wert, so dass hier keine Lyso-GB3-Veränderung berechnet werden konnte. Diese beiden Patienten haben nach dem FASTEX einen *instabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, Phänotyp c = klassischer Phänotyp, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Ähnlich verhält es sich bei dem Phänotyp c. Hier wurden nur 43,3 % der Patienten (N = 13 von 30) von dem FASTEX als „richtig“ *stabil* erkannt (**Tabelle 13**). Bei diesem Phänotyp wurde nur ein Patient von dem FASTEX „richtig“ als *instabil* erkannt, wie bei Betrachtung der **Tabelle 13** ersichtlich ist.

3.2.5 Verteilung nach FASTEX und nach Lyso-GB3 für die einzelnen Therapiemöglichkeiten

Insgesamt erhielten 75 von 104 Patienten eine medikamentöse Therapie des Morbus Fabry. Bei den restlichen 29 wurde ihre Krankheit zum Zeitpunkt der beiden Ambulanzbesuche nicht therapiert. Von diesen 29 Patienten hatten 28 einen Lyso-GB3-Anstieg $< 20\%$ und somit klinisch einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Jedoch ließ sich die Krankheitsstabilität bei nur 15 der 28 Patienten ebenso durch den FASTEX als „richtig“ *stabil* errechnen. Auf der anderen Seite wurde der einzige Patient, der entsprechend dem Lyso-GB3 Anstieg als *instabil* bezüglich seines Krankheitsverlaufs eingeteilt wurde, von dem FASTEX auch als „richtig“ *instabil* erkannt, wie in **Tabelle 14** ersichtlich. **Tabelle 14** zeigt hierbei die Verteilung aller 29 Patienten (ohne Therapie) nach dem FASTEX und nach Lyso-GB3.

Analog zu **Tabelle 14** ist die Verteilung nach dem FASTEX und nach Lyso-GB3 für alle Patienten, welche eine fabry-spezifische medikamentöse Therapie erhielten, in **Tabelle 15** allgemein aufgetragen. In den nächsten abgebildeten **Tabellen 16, 17 und 18** wurde diese Patientengruppe (N = 75) noch einmal nach den einzelnen medikamentösen Therapien aufgeteilt. Bei Betrachtung der **Tabelle 15** zeigt sich, dass der FASTEX nur 23 der 62 Patienten (unter Therapie) als „richtig“ *stabil* und nur 5 von 11 Patienten als „richtig“ *instabil* erfasst. Daraus lässt sich schließen, dass der FASTEX bei mehr als 50 % der therapierten Fabry

Patienten die Krankheitsstabilität falsch interpretiert (**Tabelle 15**). 2 von 75 therapierten Patienten fehlen bei dieser Verteilung, da bei beiden, wie bereits mehrfach erwähnt, jeweils ein Lyso-GB3-Wert fehlt. Einer der Patienten erhält Fabrazyme als Therapie, der andere Replagal. (**Tabelle 15, 16 und 18**). Beide Patienten haben nach FASTEX einen *instabilen* Krankheitsverlauf.

Bei näherer Betrachtung der einzelnen Medikamente zeigt sich, dass der FASTEX auch innerhalb der einzelnen Therapieformen jeweils weniger als 50 % der Patienten als „richtig“ *stabil* erfasst (**Tabellen 16, 17 und 18**). Bei Fabrazyme sind dies 8 von 23 Patienten, bei Migalastat 3 von 11 Patienten und bei Replagal 12 von 28 Patienten. Bei dem Patientenkollektiv, welches mit Replagal therapiert wird und zugleich einen *instabilen* Krankheitsverlauf nach Lyso-GB3 aufweist, liegt der FASTEX in genau 50 % der Fälle (4 von 8 Patienten) falsch (**Tabelle 18**). Hier fehlt jedoch, wie im vorherigen Absatz beschrieben, bei einem Patienten die klinische Einteilung für *stabil/instabil* nach Lyso-GB3. Diese Einteilung fehlt ebenso bei einem der mit Fabrazyme therapierten Patienten. In der letzten Therapiegruppe (Migalastat) wurde der einzige Patient, welcher einen Lyso-GB3-Anstieg $\geq 20\%$ aufweist, von dem FASTEX als *stabil* eingeteilt und somit falsch klassifiziert (**Tabelle 17**).

Tabelle 14: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für Patienten ohne medikamentöse Therapie

	Lyso-GB3	Stable (N = 28)	Unstable (N = 1)
FASTEX			
Stable (N = 15)		N = 15	N = 0
Unstable (N = 14)		N = 13	N = 1

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score $< 20\%$ ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores $\geq 20\%$ ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s $\geq 20\%$ ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Änderung des Lyso-GB3s $< 20\%$ bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen:

FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Tabelle 15: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für alle Patienten mit medikamentöser Therapie

	Lyso-GB3	Stable (N = 62)	Unstable (N = 11)
FASTEX			
Stable (N = 29)		N = 23	N = 6
Unstable (N = 46)		N = 39	N = 5

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Änderung des Lyso-GB3s < 20 % bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Bei zwei Patienten fehlt jeweils ein Lyso-GB3-Wert, so dass hier keine Lyso-GB3-Veränderung berechnet werden konnte. Diese beiden Patienten haben nach dem FASTEX einen *instabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Tabelle 16: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für alle Patienten mit Fabrazyme als medikamentöse Therapie

	Lyso-GB3	Stable (N = 23)	Unstable (N = 2)
FASTEX			
Stable (N = 9)		N = 8	N = 1
Unstable (N = 17)		N = 15	N = 1

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf.

Eine Änderung des Lyso-GB3s < 20 % bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Bei einem Patienten fehlt ein Lyso-GB3-Wert, so dass hier keine Lyso-GB3-Veränderung berechnet werden konnte. Abkürzungen: FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Tabelle 17: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für alle Patienten mit Migalastat als medikamentöse Therapie

	Lyso-GB3	Stable (N = 11)	Unstable (N = 1)
FASTEX			
Stable (N = 4)		N = 3	N = 1
Unstable (N = 8)		N = 8	N = 0

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Änderung des Lyso-GB3s < 20 % bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

Tabelle 18: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für alle Patienten mit Replagal als medikamentöse Therapie

	Lyso-GB3	Stable (N = 28)	Unstable (N = 8)
FASTEX			
Stable (N = 16)		N = 12	N = 4
Unstable (N = 21)		N = 16	N = 4

Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf.

Eine Änderung des Lyso-GB3s $< 20\%$ bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Bei einem Patienten fehlt ein Lyso-GB3-Wert, so dass hier keine Lyso-GB3-Veränderung berechnet werden konnte. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

3.2.6 Verteilung nach FASTEX und nach Lyso-GB3 entsprechend der Enzymaktivität

Analog zu **Tabelle 6** wurde in **Tabelle 19** das Patientenkollektiv entsprechend der Aktivität der α -Galaktosidase A gesamt und nach der klinischen (entsprechend dem Lyso-GB3) und der errechneten (entsprechend dem FASTEX) Krankheitsstabilität aufgetragen. Hier zeigt sich, dass 50 % der Patienten, welche als klinisch *instabil* eingestuft wurden, eine ausgeprägt reduzierte ($\leq 0,05$ nmol/min/Protein) Enzymaktivität haben. Die restlichen 50 %, mit einem Lyso-GB3-Anstieg $\geq 20\%$, haben eine Enzymaktivität zwischen 0,16 nmol/min/Protein und 0,40 nmol/min/Protein (**Tabelle 19**). Bei den nach FASTEX als *instabil* errechneten Patienten ist dieser Effekt nicht so stark ausgeprägt. Jedoch verfügen hier 31 der 60 Patienten (51,7 %), welche *instabil* sind, über eine Enzymaktivität $< 0,1$ nmol/min/Protein. Weitere 38,3 % der Patienten liegen bei einer geringer reduzierten Enzymaktivität zwischen 0,16 nmol/min/Protein bis $< 0,4$ nmol/min/Protein. Drei Patienten mit einem FASTEX-Score $\geq 20\%$ weisen eine normwertige Aktivität der α -Galaktosidase A (Enzymaktivität $\geq 0,4$ nmol/min/Protein) auf. Die anderen 2 Patienten mit einer normalen Aktivität der α -Galaktosidase A haben nach FASTEX einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Klinisch sind 4 der 5 Patienten mit einer Enzymaktivität $\geq 0,4$ nmol/min/Protein *stabil* (entsprechend einem Lyso-GB3-Anstieg $< 20\%$). Alle anderen klinisch *stabilen* Patienten haben unterschiedlich stark eingeschränkte Enzymaktivitäten. Am häufigsten findet sich hier ebenso eine sehr stark reduzierte Enzymaktivität $< 0,05$ nmol/min/Protein (N = 34 von 90 Patienten). Die 7 Patienten, bei welchen die Enzymaktivität nicht erfasst wurde, sind entsprechend dem Lyso-GB3 Anstieg als klinisch *stabil* definiert. 3 dieser 7 Patienten haben einen FASTEX-Score $\geq 20\%$ (**Tabelle 19**).

Tabelle 19: Verteilung nach FASTEX und nach Lyso-GB3 entsprechend der Enzymaktivität

Enzymaktivität, nmol/min/Protein	Gesamt N = 104	Lyso-GB3		FASTEX	
		Stable N = 90	Unstable N = 12	Stable N = 44	Unstable N = 60
0,001 – 0,05	42	34	6	16	26
0,06 – 0,10	8	8	0	3	5
0,11 – 0,15	5	5	0	2	3
0,16 – 0,20	12	11	1	6	6
0,21 – 0,25	11	10	1	5	6
0,26 – 0,30	8	7	1	4	4
0,31 – 0,35	4	2	2	2	2
0,36 – 0,40	3	2	1	0	3
> 0,4	4	4	0	2	2
fehlend	7	7	0	4	3

In dieser Tabelle ist die Aktivität des Enzyms alpha-Galaktosidase A bei dem Patientenkollektiv, getrennt nach der berechneten und der klinischen Krankheitsstabilität, aufgetragen. Der Normwert der Enzymaktivität beträgt 0,4 - 1,0 nmol/min/Protein. Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Veränderung des Lyso-GB3s < 20 % bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Bei zwei Patienten fehlt jeweils ein Lyso-GB3-Wert, so dass hier keine Lyso-GB3-Veränderung berechnet werden konnte. Diese beiden Patienten haben eine Enzymaktivität zwischen 0,001 nmol/min/Protein und 0,05 nmol/min/Protein. Abkürzungen: FASTEX = FAbry STabilization indEX, Lyso-GB3 =

Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

3.2.7 Der Grenzwert zwischen Stabilität und Instabilität bei FASTEX

Aktuell wird von den Autoren des FASTEX ein Patient mit Morbus Fabry als *stabil* definiert, wenn die Berechnung des FASTEX-Scores einen Wert $< 20\%$ ergibt. Ein FASTEX-Score $\geq 20\%$ weist im Gegensatz dazu auf einen *instabilen* Verlauf der Krankheit Morbus Fabry hin.

In diesem Abschnitt wird die Verteilung der Patienten um diesen Grenzwert von 20% näher betrachtet. Graphisch ist dies in **Abbildung 8** dargestellt. Hier sind auf der X-Achse die FASTEX-Score-Werte aufgetragen. Ein FASTEX-Score-Wert von 20% bildet in der X-Achse die Mitte. Daneben wurden die zwei nächst höheren und die zwei nächst niedrigeren Werte, welche bei dem Patientenkollektiv berechnet wurden, eingefügt. Auf der Y-Achse ist die Anzahl der Patienten (N) angegeben. Die Patienten wurden bei jedem der FASTEX-Score-Werte zusätzlich farblich nach der Art der klinischen Stabilität aufgeteilt. Blau stellen in der **Abbildung 8** die klinisch *stabilen* Patienten (entsprechend einem Lyso-GB3-Anstieg $< 20\%$) und orange die klinisch *instabilen* Patienten (Lyso-GB3-Anstieg $\geq 20\%$) dar. Die senkrechte rote Linie spiegelt die aktuelle Grenze für den FASTEX-Score wider. Bei „FASTEX *stable*“ finden sich als nächst niedrigere FASTEX-Score-Werte die Punktwerte 15% und 5% . Hierbei hat ein Patient einen FASTEX-Score-Wert von 15% und zwei Patienten haben einen FASTEX-Score-Wert von 5% . Diese 3 Patienten sind entsprechend dem Lyso-GB3 ebenso klinisch *stabil*. Oberhalb der festgelegten Grenze liegen die nächst höheren FASTEX-Score-Werte bei 20% , 25% und 30% . Nach der oben genannten Definition sind alle diesen Patienten nach FASTEX als „*instabil*“ zu betrachten. Jedoch alle 4 Patienten mit einem FASTEX-Score-Wert von 25% und vier der 5 Patienten mit einem FASTEX-Score-Wert von 30% sind klinisch *stabil*, wie in **Abbildung 8** ersichtlich. 12 Patienten besitzen einen FASTEX-Score-Wert von genau 20% . Von diesen 12 sind 9 Patienten klinisch *stabil*. Die restlichen 3 Patienten haben einen Lyso-GB3-Anstieg $\geq 20\%$ (**Abbildung 8**).

Bei Betrachtung der Verteilung nach FASTEX und nach Lyso-GB3, wie in **Tabelle 7** dargestellt und **Kapitel 3.2.1** des Ergebnisteils beschrieben, und der aktuellen Grenze in **Abbildung 8**, stellt sich die Frage, wonach dieser Grenzwert definiert ist und ob eine Anpassung dessen sinnvoll ist. Auf diese Frage wird im Diskussionsteil näher eingegangen.

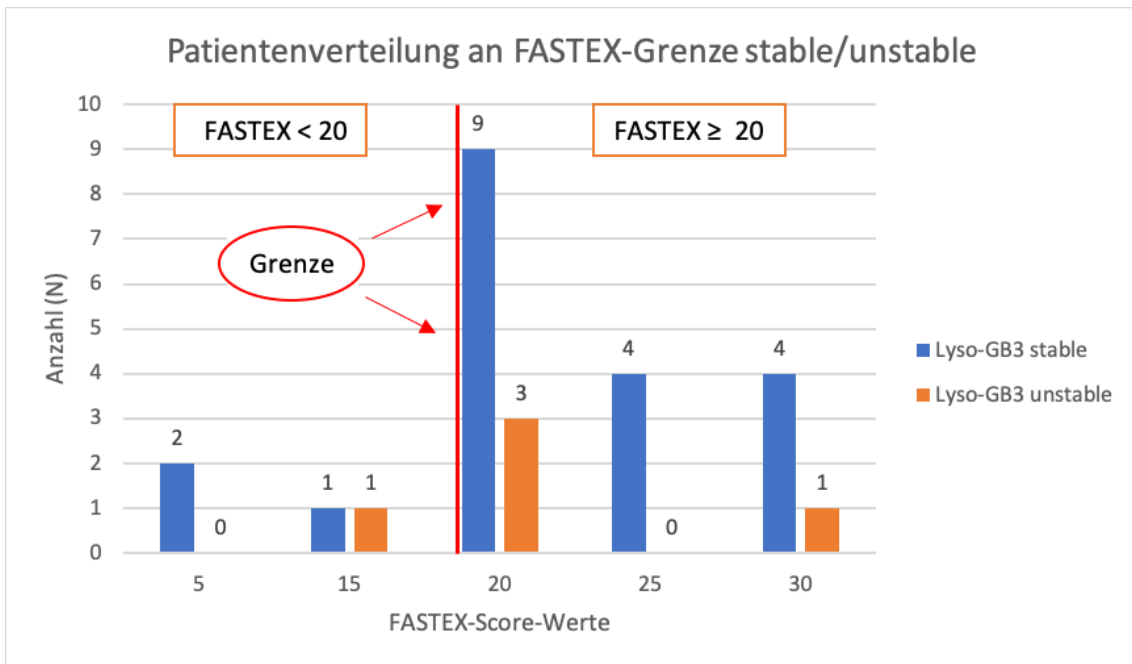


Abbildung 8: Patientenverteilung an der FASTEX-Grenze stable/unstable

Auf der x-Achse sind die einzelnen FASTEX-Score-Werte aufgetragen, auf der y-Achse ist die Anzahl der Patienten (N) dargelegt. Die rote senkrechte Linie zeigt den aktuellen Grenzwert zwischen einem berechnet *stabilen* und *instabilen* Krankheitsverlauf (nach FASTEX). Die blauen Balken zeigen die Patienten mit einem klinisch *stabilen* Krankheitsverlauf und die orangen Balken zeigen die Patienten mit einem klinisch *instabilen* Krankheitsverlauf. Eine Punktwertänderung bei dem FASTEX-Score < 20 % ist definiert als berechnet *stabiler* Krankheitsverlauf. Bei einem Anstieg des FASTEX-Scores ≥ 20 % ist der Krankheitsverlauf *instabil*. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % ist definiert als klinisch *instabiler* Krankheitsverlauf. Eine Veränderung des Lyso-GB3s < 20 % bedeutet einen *stabilen* Krankheitsverlauf. Abkürzungen: FASTEX = FABry STabilization indEX, Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin, stable = *stabiler* Krankheitsverlauf, unstable = *instabiler* Krankheitsverlauf.

4 Diskussion

Sowohl die geringe Inzidenz des Morbus Fabry als lysosomale Speicherkrankheit auf der einen Seite, als auch der variable Verlauf mit unterschiedlicher Ausprägung der Symptomatik auf der anderen Seite gestalten die Diagnosefindung der Krankheit als schwierig [1, 54]. Zudem fehlt es den meisten Ärzten laut Weidemann et al. an Erfahrung bei der Behandlung von Morbus Fabry, da selbst in großen Krankenhäusern nur wenige Patienten mit Morbus Fabry jährlich gesehen werden [54]. Infolgedessen betrug die Dauer bis zur richtigen Diagnosestellung „Morbus Fabry“ zwischen 2007 und 2013 circa 10 Jahre [54]. Neben der Diagnosestellung stellen die Schweregradeinteilung, die Krankheitsausprägung und die Kontrolle des Krankheitsverlaufes weitere Probleme bei der Behandlung von Fabry Patienten dar. So wurden in den letzten Jahren verschiedene Scoring-Systeme entwickelt, welche Ärzte bei der Behandlung der Krankheit Morbus Fabry unterstützen können.

Der FASTEX, ein Programm, welches – wie oben beschrieben – sowohl eine Schweregradeinteilung vornimmt, als auch den Krankheitsverlauf als *stabil* oder *instabil* einteilt, ist einer dieser Scoring-Systeme [51].

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde die korrekte Einteilung des Krankheitsverlaufes als *stabil* oder *instabil* durch den FASTEX entsprechend dem Lyso-GB3-Verlauf untersucht. Ein Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien und Publikationen ist leider aufgrund der Seltenheit von Morbus Fabry nur eingeschränkt möglich. So gibt es aktuell nur zwei weitere Studien von Mignani et al. über den FASTEX. Ein Vergleich zwischen der nach FASTEX berechneten Krankheitsstabilität und der klinischen Stabilität, entsprechend einem Anstieg des Lyso-GB3s, erfolgte bisher nicht.

4.1 Das Patientenkollektiv

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Dissertation 104 Patienten mit Morbus Fabry untersucht. Der Männeranteil betrug hierbei 51 %. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Mignani et al. von 2016, als der FASTEX initiiert wurde. Hier waren 15 von 28 Patienten (53,7 %) männlich [50]. Im Gegensatz zu dem in dieser Dissertation untersuchten Kollektiv wurden in der Studie von Mignani et al. nur Patienten mit der klassischen Form von Morbus Fabry oder einem Genotyp, welcher mit dem klassischen Krankheitsbild assoziiert ist, eingeschlossen. Zudem ist das Patientenkollektiv in dieser ersten Studie von Mignani et al. sehr viel kleiner [50]. Eine größere Anzahl an Morbus Fabry Patienten untersuchte Mignani et al. 2019 in einer weiteren Studie über den FASTEX [51]. Ziel dieser zweiten Studie war es, den FASTEX auf seine Gültigkeit an einem größeren Patientenkollektiv zu überprüfen. Von insgesamt 132 Patienten mit Morbus Fabry waren hier 43 % männlich [51]. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Militaru et al., welcher zwischen 2015 und 2018 die Inzidenz und die klinischen Charakteristika von Fabry Patienten in Rumänien im Rahmen einer Kohortenstudie erfasste [55]. Von den 42 rumänischen Patienten mit Morbus Fabry waren 19 männlich, was einem Männeranteil von 45 % entspricht [55].

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Mignani et al. aus dem Jahr 2019 und Militaru et al. ist der Anteil an männlichen Patienten in dem hier untersuchten Patientenkollektiv größer [51, 55]. Ein vergleichbar größerer Anteil zeigt sich in einem weiteren Patientenkollektiv von 1483 Patienten (48 % männliche Patienten). Hughes et al. untersuchte an diesen Patienten 2008 retrospektiv den internationalen Fabry Prognostik Index [52].

Neben den Unterschieden in der Geschlechterverteilung war in der Studie von Mignani et al. aus dem Jahr 2019 ebenso die Altersverteilung der männlichen Patienten anders als bei dem in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektiv [51]. So waren die Männer mit Morbus Fabry in der Studie von Mignani et al. am häufigsten in der 3. Altersdekade, gefolgt von der 5. Altersdekade vertreten. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei dem in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektiv ein annähernd linearer Anstieg bei den männlichen Patienten (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,9818$) mit einem Höhepunkt

in der 5. Altersdekade und danach ein steiler Abfall in den höheren Altersgruppen. Auch bei Betrachtung der weiblichen Patienten und des gesamten Patientenkollektives unterscheiden sich die Ergebnisse. So ist die Altersverteilung der Frauen bei Mignani et al. zweigipflig, wobei die 6. Altersdekade am häufigsten vertreten ist und mehr als 90 % der Patientinnen zwischen 20 und 70 Jahren alt sind [51]. Im Vergleich dazu haben die weiblichen Patienten aus der Fabry-Ambulanz Würzburg am häufigsten ein Alter zwischen 50 und 60 Jahren. Zudem besteht, analog zu dem männlichen Geschlecht, bei den Frauen ebenso ein annähernd linearer Anstieg bis zur 5. Altersdekade (Bestimmtheitsmaß $R^2 = 0,8989$) und danach fällt die Verteilung in den höheren Altersgruppen steil ab. Auch bei Betrachtung der Altersverteilung aller Patienten bestehen Unterschiede. So findet sich bei Mignani et al. bei dem gesamten Patientenkollektiv ebenso ein wellenförmiger Verlauf mit zwei Gipfeln (3. und 6. Altersdekade) [51]. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei den Patienten dieser Dissertation – gesamt betrachtet – eine Verteilung, analog wie bei den einzelnen Geschlechtern, mit einem Maximum in der 5. Altersdekade. Die Verteilung der rumänischen Fabry Patienten in den einzelnen Altersdekaden unterscheidet sich ebenso von den Ergebnissen dieser Dissertation. Jedoch sind bei beiden Patientenkollektiven fast 50 % der Patienten zwischen 40 und 60 Jahren alt [55]. Eine geschlechterspezifische Aufteilung wurde von Militaru et al. nicht vorgenommen [55].

Bei Betrachtung der einzelnen Phänotypen von Morbus Fabry finden sich in der aktuellen Literatur unterschiedliche Einteilungen. So entwickeln laut Germain et al. die meisten, wenn nicht alle Männer mit Morbus Fabry den klassischen Phänotyp [16]. Aufgrund zahlreicher unterschiedlicher Genotypen ergibt sich jedoch ein breites Spektrum an Phänotypen. Dieses reicht von der schweren klassischen Form (meist bei Männern) bis zu den scheinbar asymptomatischen Formen, welche manchmal bei Frauen beobachtet werden [16]. Hierbei gibt es zahlreiche weitere Unterklassifikationen der einzelnen Phänotypen entsprechend der Organbeteiligung. Ist zum Beispiel die renale Symptomatik vorherrschend oder besteht nur diese, wird laut Germain et al. von der renalen Variante des entsprechenden Phänotyps gesprochen [16].

Mignani et al. teilte 2019 das untersuchte Patientenkollektiv entsprechend der Genotypen, welche in der Fabry Database dokumentiert sind, in die verschiedenen Phänotypen auf [50]. Die Fabry Database ist eine Onlineplattform, welche von Sakuraba et al. aus der Abteilung klinische Genetik der pharmazeutischen Universität Meiji entwickelt wurde und regelmäßig aktualisiert wird. Sie ist frei zugänglich und soll Ärzte und Forscher bei dem Verständnis für strukturelle Veränderungen der α -Galaktosidase A unterstützen. Diese Datenbank enthält Daten über verschiedene Genotypen, verschiedene Phänotypen und die entsprechenden Mutationen der α -Galaktosidase A. Die Auswahlmöglichkeiten der verschiedenen Phänotypen der in dieser Database fast 2000 dokumentierten Patienten zeigen, dass hier auch keine einheitliche Einteilung der Phänotypen besteht. So wurden in der Fabry Database mehr als 20 unterschiedliche Phänotypen beschrieben, wobei hier auf der einen Seite Phänotypen allgemein als „klassisch“ oder Late-onset bezeichnet werden. Auf der anderen Seite wurde eine weitere Unterteilung dieser vorgenommen, wie zum Beispiel die „mild-klassische“ oder die „schwer-klassische“ Form des Morbus Fabry, und jede dieser Formen als eigener Phänotyp bezeichnet. Des Weiteren finden sich auch hier, wie bei Germain et al., organspezifische Phänotypen, wie zum Beispiel die Herz - Variante oder die renale Form des Morbus Fabry, als eigene Phänotypen.

In dieser Doktorarbeit haben 71,7 % der männlichen Patienten die klassische Form der Krankheit. Dies entspricht der Aussage von Germain et al. Insgesamt findet sich der klassische Phänotyp bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv bei 37,5 %. Im Vergleich dazu hatten bei Mignani et al. 76,5 % der Patienten den klassischen Phänotyp [51]. Bei einem Männeranteil von 43,9 % in dieser Studie bedeutet dies, dass hier ein nicht geringer Anteil an weiblichen Patienten auch die klassische Form von Morbus Fabry hat (eine genau numerische Zahl ist nicht erhebbar). Im Gegensatz dazu findet sich bei dem in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektiv nur eine Patientin mit dem klassischen Phänotyp. Der Großteil der Patientinnen hier weisen den Phänotyp *f* (*female*) auf. Dieser Phänotyp wird bei Mignani et al. nicht erwähnt. Grund hierfür ist, dass Mignani et al. das Patientenkollektiv nach dem Phänotyp teils anders

einteilte [51]. So finden sich in dieser Studie der klassische und der Late-onset Phänotyp und alle weiteren Phänotypen wurden als „andere“ Phänotypen in einer dritten Gruppe zusammengefasst. Eine Betrachtung, getrennt nach dem Geschlecht, erfolgte nicht [51].

Bei beiden Patientenkollektiven, dem von Mignani et al. und dem von dieser Dissertation, findet sich einzig der Anteil an Patienten mit dem Late-onset Phänotyp des Morbus Fabry vergleichbar häufig (14,4 % bei Mignani et al. und 15,4 % in dieser Dissertation).

Als medikamentöse Therapie bei Morbus Fabry gibt es seit über 15 Jahren zwei rekombinante Enzyersatztherapien: Agalsidase Alfa (Replagal®) und Agalsidase Beta (Fabrazyme®) [29, 30, 56]. Die Wirksamkeit beider hängt hierbei wesentlich von dem Phänotyp und von dem Behandlungsbeginn ab [56]. Als Alternative ist aktuell nur Migalastat zugelassen [56]. Hierbei handelt es sich um eine Chaperone Therapie, welche nur bei bestimmten Genotypen eingesetzt werden darf. Ziel dieser Therapie ist es, wie in der Einleitung ausführlich beschrieben, dass die normal funktionierende, aufgrund einer Proteinfehlfaltung jedoch sehr instabile α -Galaktosidase A stabilisiert wird und somit eine normale katalytische Aktivität aufweist [56].

Zudem wurden kürzlich zwei neue Formen der Enzyersatztherapie entwickelt: Pegunigalsidase-Alfa (PRX-102) und moss-aGal [56, 57]. Beide Wirkstoffe sind rein pflanzlich und besitzen kein M6P (Mannose - 6 - Phosphat-Rezeptor) auf der Oberfläche. M6P ist bei den bisherigen ERTs häufig verantwortlich für die Bildung von Antikörpern, weswegen es zu allergischen Reaktionen oder einem Wirkverlust aufgrund von Abwehrreaktionen kommen kann. Aus diesem Grund ist aktuell bei einzelnen Fabry Patienten unter ERT ein Wechsel zwischen Replagal und Fabrazyme erforderlich. Neben der geringeren Antikörperbildung sollen die beiden neueren Formen der Enzyersatztherapie besser verträglich sein und ein breiteres Wirkspektrum haben. Jedoch befinden sich sowohl Pegunigalsidase-Alfa, als auch moss-aGal erst in der ersten klinischen Studienphase [56-59].

Als weitere zukünftige Therapie wird aktuell Lucerastat in der Phase III der klinischen Studien getestet [40, 56]. Hierbei handelt es sich um eine

Substratreduktionstherapie, welche neben Migalastat eine weitere orale Therapieoption darstellen wird [40]. Parallel dazu werden zum jetzigen Zeitpunkt verschiedene weitere Therapieformen, wie zum Beispiel die Stammzell- oder Gentherapie, erforscht [39, 60]. Auf diese wird im Rahmen dieser Dissertation nicht näher eingegangen.

Bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv wurden alle drei aktuell zugelassenen Therapien angewandt, wobei die meisten Patienten Replagal erhielten. Daneben war ein Teil der Patienten auch ohne medikamentöse Therapie. Die Gründe hierfür sind vielfältig und reichen von einer Non-Compliance der Patienten, über eine milde Ausprägung der Krankheit bis zu einer Unverträglichkeit der einzelnen Medikamente. Bevor eine Therapie bei Morbus Fabry jedoch begonnen werden kann, ist die Diagnostik von zentraler Bedeutung. Neben einem Screening der einzelnen betroffenen Organe, steht hier das Enzym alpha-Galaktosidase A hinsichtlich Einschränkungen der Aktivität und der Funktion im Mittelpunkt. Bei dem männlichen Geschlecht liegt die Aktivität dieses Enzyms bei Morbus Fabry deutlich unterhalb des Normbereichs. Deswegen gilt die Bestimmung dieser bei männlichen Fabry Patienten als Methode der Wahl zur Sicherung der Diagnose, wie in der interdisziplinären Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry beschrieben [23]. Dies zeigt sich auch bei dem in dieser Dissertation untersuchten Patientenkollektiv. So weisen hier 49 der 53 männlichen Patienten eine Enzymaktivität $< 0,1$ nmol/min/Protein auf. Bei den anderen 4 Männern wurde diese nicht bestimmt. Im Gegensatz dazu ist die Verteilung hinsichtlich der Enzymaktivität bei dem weiblichen Geschlecht weit gestreut. Der Großteil der Patientinnen in dieser Dissertation weist eine gering reduzierte Aktivität der α -Galaktosidase A auf. Bei einem Teil der Frauen liegt die α -Galaktosidase A auch im Normbereich und nur eine einzige Patientin hat eine stark reduzierte Enzymaktivität ($< 0,1$ nmol/min/Protein).

Grund für diese weite Streuung ist, dass Frauen zwei GLA –Allele aufweisen, ein krankheitsverursachendes und ein intaktes [23]. Und je nach Ausprägung der einzelnen Allele können Frauen entweder eine normale oder auch eine mehr oder weniger eingeschränkte Enzymaktivität besitzen. Eine normale Enzymaktivität schließt somit bei dem weiblichen Geschlecht, im Gegensatz zu dem männlichen

Geschlecht, einen Morbus Fabry nicht aus (Evidenzgrad IV b, aktuelle Leitlinie) [23]. Laut der Leitlinie von 2017 liegt die Aktivität der α -Galaktosidase A nur bei einem geringen Prozentsatz der Überträgerinnen im pathologischen Bereich. Zudem besteht bei Frauen kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Enzymaktivität und der klinischen Symptomatik [23]. Hier muss jedoch erwähnt werden, dass sich die aktuelle Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry zurzeit in Überarbeitung befindet.

4.2 Idee und Problematik der unterschiedlichen Scores

Allgemein teilt ein Scoring-System, wie in der **Einleitung unter 1.7** ausführlich beschrieben, eine Krankheit nach bestimmten Kriterien ein und soll Ärzte dadurch bei der Behandlung dieser Krankheit unterstützen. Dies gilt insbesondere für seltene Krankheiten. Auch bei Morbus Fabry gibt es verschiedene Scoring-Systeme, wie zum Beispiel den Mainz Severity Score Index (MSSI) oder das Disease Severity Scoring System (DS3-Score).

So war das initiale Ziel des MSSI, auf der einen Seite die Diagnosestellung von Morbus Fabry zu erleichtern, auf der anderen Seite den Therapieeffekt der zu dem damaligen Zeitpunkt neu eingeführten ERT zu erfassen [48, 61]. Letztlich ermöglicht der MSSI eine Schweregradeinteilung von Morbus Fabry. Der DS3-Score, welcher später entwickelt wurde, teilt die Krankheit ebenso nach dem Schweregrad ein [49]. Vorteil gegenüber des MSSI ist hier, dass die Erfassung weniger Zeit benötigt und der DS3-Score somit klinisch besser anwendbar ist [49]. Zudem ist der DS3-Score generell für alle erwachsenen Fabry Patienten, unabhängig vom Geschlecht oder Phänotyp, ausgelegt. Im Gegensatz dazu wurde der MSSI „ursprünglich“ nur für Männer mit dem klassischen Phänotyp des Morbus Fabry entwickelt [49]. Der FASTEX basiert auf diesen beiden Scores [50]. Eine Schweregradeinteilung von Morbus Fabry ist hier ebenso möglich. Zudem bietet der FASTEX die Möglichkeit, durch Entwicklung und Anwendung eines zweiten Scores, den Krankheitsverlauf als *stabil* oder *instabil* einzustufen [50, 51]. Alle Scoring-Systeme erfassen pathologische Veränderungen einzelner Organsysteme anhand wichtiger zum Teil auch subjektiver Parameter, wie zum

Beispiel die Schmerzwahrnehmung jedes einzelnen Patienten bei dem DS3-Score. Jedoch kann kein Scoring-System alle für die Behandlung relevanten Punkte einer Krankheit beziehungsweise jede einzelne relevante Laborveränderung einschließen [49]. In keinem der Scoring-Systeme für die Krankheit Morbus Fabry wurde bisher die Enzymaktivität für die Schweregradeinteilung oder der Lyso-GB3-Verlauf eingeschlossen beziehungsweise näher betrachtet. Somit ist trotz dieser „Hilfsmittel“ eine umfassende Exploration jedes einzelnen Patienten notwendig.

4.3 Der FASTEX

In dieser Dissertation erfolgte ein Vergleich zwischen dem nach FASTEX bestimmten Krankheitsverlauf und dem klinischen Krankheitsverlauf entsprechend einer Änderung des Lyso-GB3s. Lyso-GB3 ist, wie in der **Einleitung unter 1.5** ausführlich beschrieben, einer der Verlaufparameter bei der Behandlung von Morbus Fabry, anhand dessen ein Krankheitsverlauf als *stabil* oder *instabil* eingeschätzt wird. Der Nutzen von Lyso-GB3 wurde hierbei sowohl für die Diagnose, als auch als Verlaufparameter bei Morbus Fabry hinreichend untersucht [50]. In dieser Dissertation definierte ein Anstieg des Lyso-GB3s $< 20\%$ den Krankheitsverlauf als klinisch *stabil* (siehe **Methodik 2.4**). 2019 zeigte Mignani et al. an einem Patientenkollektiv von 132 Fabry Patienten, dass der FASTEX mit hoher Wahrscheinlichkeit den Krankheitsverlauf von Morbus Fabry richtig als *stabil* oder *instabil* einteilt [51]. In dieser Studie betrug die Sensitivität 93 %, definiert als Anteil der Patienten mit klinisch *instabilem* Krankheitsverlauf, welcher vom FASTEX richtig als *instabil* erkannt wurde. Weiter war die Spezifität mit 91 % ebenso sehr hoch [51]. Diese Ergebnisse unterscheiden sich deutlich von den Ergebnissen dieser Dissertation bei einem ähnlich großen Patientenkollektiv. So wird bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ein Teil der Patienten von dem FASTEX sowohl als *stabil* (N = 38 von 90 Patienten), als auch als *instabil* (N = 6 von 12 Patienten) korrekt erfasst. Jedoch sind die Spezifität (42,2 %) und auch die Sensitivität (50 %) deutlich niedriger.

In der Studie von Mignani et al. erfolgte die berechnete Einschätzung der Patienten als *stabil* oder *instabil* anhand der Verschlechterung verschiedener allgemein anerkannter Organparameter (wie zum Beispiel die Entstehung oder Zunahme einer Proteinurie oder ein erneutes Auftreten von Defekten an der weißen Hirnhaut, so genannte White matter lesions) [51]. Die Einschätzung wurde durch die behandelnden Ärzte aus neun italienischen Kliniken durchgeführt. Diese Einteilung war teilweise subjektiv, was eine der Limitationen dieser Studie darstellt. Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem FASTEX und dem Lyso-GB3 wurde in der Studie von Mignani et al. nicht näher untersucht, da dieser Laborparameter bei einem Großteil der untersuchten Patienten retrospektiv nicht eruierbar war, was eine weitere Limitation dieser Studie ist [51]. Zudem finden sich unterschiedliche Geschlechter- und Altersverteilungen bei beiden vergleichbar großen Patientenkollektiven. Dies sind weitere mögliche Gründe für die verschiedenen Ergebnisse. Auf der einen Seite ist der Anteil an weiblichen Patienten in der Studie von Mignani et al. größer (56 % im Vergleich zu 49 %). Auf der anderen Seite ist die Altersverteilung der Patienten innerhalb der einzelnen Altersdekaden, sowohl allgemein betrachtet, als auch getrennt nach dem Geschlecht, wie unter **4.1 der Diskussion** beschrieben, unterschiedlich [51]. Des Weiteren bestehen Unterschiede bei der Verteilung nach den einzelnen Phänotypen und Therapien beziehungsweise der Anzahl der Patienten ohne Therapie. Möglicherweise sind dies weitere Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und der Spezifität des FASTEX zwischen dieser Dissertation und der Studie von Mignani et al. von 2019. Hier muss erwähnt werden, dass die Aufteilung der Patienten nach den einzelnen Phänotypen von Mignani et al. zum Teil anders vorgenommen wurde [51].

Somit resultieren zwar zwei vergleichbar große Patientenkollektive, jedoch unterschiedliche Ergebnisse. Im Gegensatz zu der subjektiven klinischen Einschätzung in der Studie von Mignani et al. ist die Erfassung des Lyso-GB3-Verlaufs als objektiv zu werten. Aufgrund des Fehlens weiterer Studien erfolgt in dieser Dissertation erstmalig der Vergleich des FASTEX mit einem standardisierten Verlaufsparemeter bei Morbus Fabry.

Bei genauer Betrachtung der Patienten dieser Dissertation, getrennt nach einem berechneten *stabilen* bzw. *instabilen* Krankheitsverlauf, ergibt sich, dass 38 von 44 Patienten sowohl einen FASTEX-Score $< 20\%$, als auch klinisch einen *stabilen* Krankheitsverlauf aufweisen (siehe **Abbildung 3** und **4**). Für 5 der restlichen 6 Patienten, welche laut dem FASTEX als „falsch“ *stabil* interpretiert wurden, fanden sich nachvollziehbare Gründe für die klinische Verschlechterung (zum Beispiel eine Therapiepause wegen Umzugs oder eine schwere Mutation mit Versagen aller aktuell verfügbaren Therapien). Auf der anderen Seite konnte der FASTEX in dieser Dissertation nur 6 von insgesamt 60 Patienten „richtig“ als *instabil* ($\hat{=}$ eines Anstiegs des Lyso-GB3s $\geq 20\%$) einordnen (siehe **Abbildung 5** und **Tabelle 7**). Die restlichen 52 Patienten, mit einem Lyso-GB3-Anstieg $< 20\%$, zeigen bei den FASTEX-Score-Werten eine große Streuung der Werte zwischen 20% und 100% . Ein Vergleich mit anderen Patientenkollektiven ist in dieser Dissertation leider nicht möglich, da es zum aktuellen Zeitpunkt hierzu keine weitere Studie gibt.

4.4 Das Problem des FASTEX-Grenzwertes

Bei Entwicklung des FASTEX wurde als Grenzwert zwischen einem *stabilen* und *instabilen* Krankheitsverlauf ein FASTEX-Score von 20% definiert und das erste Mal 2016 an 28 Patienten mit einem klassischen Phänotyp untersucht [50]. Ein FASTEX-Score $\geq 20\%$ bedeutet, dass ein Patient mit Morbus Fabry einen *instabilen* Krankheitsverlauf hat. Bei Validierung des FASTEX 2019 an einem größeren Patientenkollektiv konnte Mignani et al. bestätigen, dass dieser Grenzwert von 20% sehr gut bei der Unterscheidung zwischen *stabilen* und *instabilen* Patienten mit Morbus Fabry ist [51]. In dieser zweiten Studie über den FASTEX waren sowohl die Sensitivität, als auch die Spezifität mit jeweils über 90% sehr hoch [51].

Bei der Verteilung der in dieser Dissertation untersuchten Patienten entsprechend der FASTEX-Score-Werte fällt auf, dass insgesamt 12 der 104 Patienten einen FASTEX-Score von genau 20% haben (**Abbildung 3**). Entsprechend der aktuellen Definition des FASTEX weisen diese somit einen

instabilen Krankheitsverlauf auf. Klinisch zeigen 9 dieser 12 Patienten jedoch einen *stabilen* Krankheitsverlauf. So stellt sich hier die Frage, ob der Cut-off Wert richtig gewählt ist oder ein FASTEX-Score von genau 20 % auch noch einen *stabilen* Krankheitsverlauf widerspiegelt. Selbst Mignani et al. ist der Meinung, dass bei einem FASTEX-Score-Grenzwert von „> 20“ das größte Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität besteht [51]. Würde eine Anpassung des Grenzwertes vorgenommen werden und alle FASTEX-Score-Werte einschließlich 20 % einen *stabilen* Krankheitsverlauf darstellen, würde der FASTEX in dieser Dissertation 9 Patienten mehr richtig als *stabil* erfassen.

Die Frage nach dem richtigen Cut-off Wert bei FASTEX und ob eine Anpassung des Grenzwertes nötig ist, zu klären, bedarf es jedoch weiterer Studien über die Krankheit Morbus Fabry.

5 Zusammenfassung

Morbus Fabry ist eine X-chromosomale rezessiv vererbare Krankheit, welche zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gehört. Aufgrund der niedrigen Inzidenz, des unterschiedlich starken Befalls verschiedener Organe und der sehr breiten Symptomvielfalt, ist sowohl die Diagnosestellung als auch die Therapie schwierig. Ein Scoring-System, welches in der klinischen Praxis einfach anwendbar und valide ist, kann Ärzte bei der Therapie dieser Krankheit unterstützen.

Der FASTEX teilt als erstes Scoring-System den Verlauf bei Morbus Fabry als *stabil* oder *instabil* ein. Dieses Programm wurde bisher an 2 Studienkollektiven getestet und zeigte hier eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität. Aktuell werden der Morbus Fabry und das Ansprechen einer Therapie klinisch anhand von Änderungen des Lyso-GB3s überwacht. Den Verlauf dieses Laborparameters bezieht der FASTEX nicht in seine Berechnungen ein.

Diese Dissertation vergleicht retrospektiv den nach FASTEX berechneten Krankheitsverlauf mit dem klinischen Krankheitsverlauf an 104 Patienten mit Morbus Fabry. Ein Anstieg des Lyso-GB3s ≥ 20 % zwischen zwei Ambulanzbesuchen ist hierbei als klinisch *instabiler* Verlauf definiert.

Die Ergebnisse hinsichtlich Alters- und Geschlechterverteilung und Verteilung des Phänotyps sind vergleichbar mit anderen Studien, wobei keine einheitliche Definition für die Einteilung der Phänotypen existiert. Der FASTEX teilt 86,4 % der Patienten richtig als *stabil* ein ($\hat{=}$ eines Anstiegs des Lyso-GB3s < 20 %). Im Gegensatz dazu wird nur jeder 10. Patient mit einem klinisch *instabilen* Krankheitsverlauf von dem FASTEX korrekt als *instabil* erfasst. Diese Ergebnisse unterscheiden sich von bisherigen Studien über den FASTEX.

Einige der untersuchten Patienten hatten genau einen FASTEX-Score von 20 % und weisen somit gemäß der Definition einen nach FASTEX berechneten *instabilen* Krankheitsverlauf ($\hat{=}$ FASTEX-Score ≥ 20 %) auf. Jedoch war der Großteil dieser Patienten klinisch *stabil*. In zukünftigen Studien ist daher zu klären, ob der Grenzwert bei dem FASTEX zwischen einem *stabilen* und

instabilen Krankheitsverlauf angepasst werden muss und ob das Lyso-GB3 nicht in die Berechnung des FASTEX einbezogen werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Cairns T, Muntze J, Gernert J, Spingler L, Nordbeck P, Wanner C: **Hot topics in Fabry disease**. *Postgrad Med J* 2018, **94**(1118):709-713.
2. Desnick RJ, Ioannidis AS: **Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease**, vol. 8th: Mcgraw-Hill; 2001:3733-3774.
3. Grzeschik KH, Grzeschik AM, Banhof S, Romeo G, Siniscalco M, van Someren H, Meera Khan P, Westerveld A, Bootsma D: **X-linkage of human-galactosidase**. *Nat New Biol* 1972, **240**(97):48-50.
4. Weidemann F, Sommer C, Duning T, Lanzl I, Mohrenschlager M, Naleschinski D, Arning K, Baron R, Niemann M, Breunig F *et al*: **Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge**. *Am J Med* 2010, **123**(7):658.e1-e10.
5. Colpart P, Felix S: **Fabry Nephropathy**. *Arch Pathol Lab Med* 2017, **141**(8):1127-1131.
6. 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):181-185.
7. Wanner C, Strotmann J, Weidemann F, Breunig F: **Morbus Fabry: Klinik, Diagnose und Therapie**, vol. 1th. Bremen: UNI-MED; 2004.
8. Moiseev S, Fomin V, Savostyanov K, Pushkov A, Moiseev A, Svistunov A, Namazova-Baranova L: **The Prevalence and Clinical Features of Fabry Disease in Hemodialysis Patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program**. *Nephron* 2019, **141**(4):249-255.
9. Jahan S, Sarathchandran S, Akhter S, Goldblatt J, Stark S, Crawford D, Mallett A, Thomas M: **Prevalence of Fabry disease in dialysis patients: Western Australia Fabry disease screening study - the ForWARD study**. *Orphanet J Rare Dis* 2020, **15**(1):10.
10. Capuano I, Garofalo C, Buonanno P, Pinelli M, Di Risi T, Feriozzi S, Riccio E, Pisani A: **Identifying Fabry patients in dialysis population: prevalence of GLA mutations by renal clinic screening, 1995-2019**. *J Nephrol* 2019:569-581.
11. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, Yoshida H, Horinouchi M, Tabata K, Yonezawa S *et al*: **Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study**. *J Cardiol* 2008, **51**(1):50-59.

12. Wanner C, Feldt-Rasmussen U, Jovanovic A, Linhart A, Yang M, Ponce E, Brand E, Germain DP, Hughes DA, Jefferies JL *et al*: **Cardiomyopathy and kidney function in agalsidase beta-treated female Fabry patients: a pre-treatment vs. post-treatment analysis.** *ESC Heart Fail* 2020;1-10.
13. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, Voelker W, Ertl G, Emmert A, Wanner C *et al*: **Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy.** *Ultrasound Med Biol* 2009, **35**(5):730-735.
14. Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, Moon JC, Geberhiwot T, Steeds RP: **Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice.** *Europace* 2018, **20**(Fi2):153-161.
15. Dutsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ: **Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy.** *J Clin Neurophysiol* 2002, **19**(6):575-586.
16. Germain DP: **Fabry disease.** *Orphanet J Rare Dis* 2010, **5**:30.
17. 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.
18. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A: **Fabry Disease: Recognition, Diagnosis, and Treatment of Neurological Features.** *Curr Treat Options Neurol* 2016, **18**(7):33.
19. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P: **Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry.** *Stroke* 2009, **40**(3):788-794.
20. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, Ramaswami U, Parini R, Sunder-Plassman G, Beck M *et al*: **Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey.** *Br J Dermatol* 2007, **157**(2):331-337.
21. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S: **Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey.** *Br J Ophthalmol* 2007, **91**(2):210-214.
22. Falke K, Buttner A, Schittkowski M, Stachs O, Kraak R, Zhivov A, Rolfs A, Guthoff R: **The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009, **247**(4):523-534.
23. Deutsche Gesellschaft für Neurologie: **Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry.** 2017. Online im Internet: <https://www.dgn.org/leitlinien/3153-interdisziplinäre-leitlinie-fuer-die-diagnose-und-therapie-des-morbus-fabry> (Stand: 20.04.2020).
24. Ries M, Gal A: **Genotype–phenotype correlation in Fabry disease.** In: *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Edited by Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006, **Chapter 34.**

25. Beirao I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, Laranjeira F, Gomes AM: **Biomarkers and Imaging Findings of Anderson-Fabry Disease-What We Know Now.** *Diseases* 2017, **5**(2):1-17.
26. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, Elliott PM, Linthorst GE, Wijburg FA, Biegstraaten M *et al*: **Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study.** *J Am Soc Nephrol* 2017, **28**(5):1631-1641.
27. 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.
28. Henckel KY: **Klinische Verträglichkeit der Langzeit-Enzymersatztherapie mit rekombinanter α - und β -Agalsidase bei Patienten mit Morbus Fabry.** Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg. 2012. URN: urn:nbn:de:bvb:20-opus-74706.
29. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, Hilz MJ, Hughes DA, Ortiz A, Wanner C *et al*: **The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts.** *Mol Genet Metab* 2019, **126**(3):224-235.
30. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, Kantola I, Linhart A, Mignani R, Namdar M *et al*: **The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts.** *Mol Genet Metab Rep* 2019, **19**:100454.
31. Lenders M, Brand E: **Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease.** *J Am Soc Nephrol* 2018, **29**(9):2265-2278.
32. Tanaka A, Takeda T, Hoshina T, Fukai K, Yamano T: **Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalsidase beta but not agalsidase alpha.** *J Inherit Metab Dis* 2010, **33 Suppl 3**:249-252.
33. 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.
34. Lenders M, Neusser LP, Rudnicki M, Nordbeck P, Canaan-Kuhl S, Nowak A, Cybulla M, Schmitz B, Lukas J, Wanner C *et al*: **Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease.** *J Am Soc Nephrol* 2018, **29**(12):2879-2889.
35. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GH, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, Weinreb NJ: **Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase**

- Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease.** *JIMD Rep* 2016, **25**:95-106.
36. Tsuboi K, Yamamoto H: **Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase-beta to agalsidase-alpha.** *Genet Med* 2014, **16**(10):766-772.
37. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, Vockley G, Hamazaki T, Lachmann R, Ohashi T *et al*: **Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study.** *J Med Genet* 2017, **54**(4):288-296.
38. Amicus Therapeutics GmbH: **Galafold (migalastat) Ansprechtable.** 2018. Online im Internet: www.galafoldamenabilitytable.com/de/reference (Stand 03.05.2020).
39. Felis A, Whitlow M, Kraus A, Warnock DG, Wallace E: **Current and Investigational Therapeutics for Fabry Disease.** *Kidney Int Rep* 2020, **5**(4):407-413.
40. Guerard N, Oder D, Nordbeck P, Zwingelstein C, Morand O, Welford RWD, Dingemans J, Wanner C: **Lucerastat, an Iminosugar for Substrate Reduction Therapy: Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics in Patients With Fabry Disease on Enzyme Replacement.** *Clin Pharmacol Ther* 2018, **103**(4):703-711.
41. Young E, Mills K, Morris P, Vellodi A, Lee P, Waldek S, Winchester B: **Is globotriaosylceramide a useful biomarker in Fabry disease?** *Acta Paediatr Suppl* 2005, **94**(447):51-54; discussion 37-58.
42. Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, Nicholls K, Mehta A, Clarke JT, Steiner RD, Beck M, Barshop BA, Rhead W *et al*: **Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa.** *Genet Med* 2013, **15**(12):983-989.
43. Niemann M, Rolfs A, Stork S, Bijnens B, Breunig F, Beer M, Ertl G, Wanner C, Weidemann F: **Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease.** *Circ Cardiovasc Genet* 2014, **7**(1):8-16.
44. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC: **Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes.** *Mol Genet Metab* 2017, **120**(1-2):57-61.
45. Elliott PM, Germain DP, Hilz MJ, Spada M, Wanner C, Falissard B: **Why systematic literature reviews in Fabry disease should include all published evidence.** *Eur J Med Genet* 2019, **62**(10):103702.
46. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, Eng C, Hopkin RJ, Laney D, Linhart A *et al*: **Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients.** *Mol Genet Metab* 2018, **123**(4):416-427.

47. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, Jabbour F, Beldjord C, De Mazancourt P, Germain DP: **X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease**. *Clin Genet* 2016, **89**(1):44-54.
48. Beck M: **The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease**. *Acta Paediatr Suppl* 2006, **95**(451):43-46.
49. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, Beck M, Bichet DG, Brady RO, West M, Germain DP, Wanner C, Waldek S *et al*: **A validated disease severity scoring system for Fabry disease**. *Mol Genet Metab* 2010, **99**(3):283-290.
50. Mignani R, Pieruzzi F, Berri F, Burlina A, Chinaea B, Gallieni M, Pieroni M, Salviati A, Spada M: **FABry STabilization indEX (FASTEX): an innovative tool for the assessment of clinical stabilization in Fabry disease**. *Clin Kidney J* 2016, **9**(5):739-747.
51. Mignani R, Pieroni M, Pisani A, Spada M, Battaglia Y, Verrecchia E, Mangeri M, Feriozzi S, Tanini I, De Danieli G *et al*: **New insights from the application of the FABry STabilization indEX in a large population of Fabry cases**. *Clin Kidney J* 2019, **12**(1):65-70.
52. Hughes DA, Malmenas M, Deegan PB, Elliott PM, Ginsberg L, Hajioff D, Ioannidis AS, Orteu CH, Ramaswami U, West M *et al*: **Fabry International Prognostic Index: a predictive severity score for Anderson-Fabry disease**. *J Med Genet* 2012, **49**(3):212-220.
53. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, Geldenhuys L, West M, Ferluga D, Vujkovic B *et al*: **Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN)**. *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**(7):2168-2177.
54. Weidemann F: **Morbus Fabry Besondere Aspekte der Herzbeteiligung**. *Thieme-Refresher Innere Medizin* 2019, **14**:1-16.
55. Militaru S, Adam R, Ismail G, Rusu E, Dulamea A, Jurcut R: **Demographic and Clinical Characteristics of the Full 2015-2018 Cohort of Romanian Fabry Disease Patients**. *Curr Health Sci J* 2019, **45**(3):272-277.
56. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M: **Developments in the treatment of Fabry disease**. *J Inherit Metab Dis* 2020:1-14.
57. Hennermann JB, Arash-Kaps L, Fekete G, Schaaf A, Busch A, Frischmuth T: **Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of moss-aGalactosidase A in patients with Fabry disease**. *J Inherit Metab Dis* 2019, **42**(3):527-533.
58. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holidia M, Giraldo P, Barisoni L, Colvin RB, Jennette CJ, Maegawa G, Boyadjiev SA, Gonzalez D *et al*: **Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma**

- concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial.** *J Inherit Metab Dis* 2019, **42**(3):534-544.
59. Ruderfer I, Shulman A, Kizhner T, Azulay Y, Nataf Y, Tekoah Y, Shaaltiel Y: **Development and Analytical Characterization of Pegunigalsidase Alfa, a Chemically Cross-Linked Plant Recombinant Human alpha-Galactosidase-A for Treatment of Fabry Disease.** *Bioconjug Chem* 2018, **29**(5):1630-1639.
60. Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, Miceli S, Vogiatzis D, Corpora F, Pinto A: **Genetics and Gene Therapy of Anderson-Fabry Disease.** *Curr Gene Ther* 2018, **18**(2):96-106.
61. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, Baehner F, Kim K, Bajbouj M, Schwarting A *et al*: **The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy.** *Clin Genet* 2004, **65**(4):299-307.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten.....	24
Abbildung 2: Altersverteilung nach den verschiedenen Phänotypen.....	26
Abbildung 3: Verteilung der Patienten nach FASTEX / Lyso-GB3.....	31
Abbildung 4: Verteilung der Patienten für Lyso-GB3 bei FASTEX stable.....	34
Abbildung 5: Verteilung der Patienten nach Lyso-GB3 für FASTEX unstable.....	35
Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten entsprechend der Krankheitsstabilität nach FASTEX.....	40
Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten entsprechend der Krankheitsstabilität nach dem Lyso-GB3 Anstieg.....	41
Abbildung 8: Patientenverteilung an der FASTEX-Grenze stable/unstable.....	51

7.2 Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Der Raw Score, modifiziert nach [50]	13
Tabelle 2: Der Wheighted Score, modifiziert nach [50]	15
Tabelle 3: Altersverteilung der Patienten	23
Tabelle 4: Verteilung nach den verschiedenen Phänotypen	25
Tabelle 5: Verteilung nach den einzelnen Therapien	27
Tabelle 6: Verteilung nach der Enzymaktivität.....	29
Tabelle 7: Verteilung der Patienten nach der Krankheitsstabilität.....	32
Tabelle 8: Aufteilung in verschiedene Gruppen nach der Krankheitsstabilität.....	32
Tabelle 9: Verteilung der weiblichen Patienten nach der Krankheitsstabilität.....	37
Tabelle 10: Verteilung der männlichen Patienten nach der Krankheitsstabilität.....	38
Tabelle 11: Patientenverteilung nach der Krankheitsstabilität für den Phänotyp f.....	42

Tabelle 12: Patientenverteilung nach der Krankheitsstabilität für den Phänotyp n.....	43
Tabelle 13: Patientenverteilung nach der Krankheitsstabilität für den Phänotyp c.....	43
Tabelle 14: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für Patienten ohne medikamentöse Therapie.....	45
Tabelle 15: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für alle Patienten mit medikamentöser Therapie.....	46
Tabelle 16: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für alle Patienten mit Fabrazyme als medikamentöse Therapie.....	46
Tabelle 17: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für alle Patienten mit Migalastat als medikamentöse Therapie	47
Tabelle 18: Verteilung entsprechend der Krankheitsstabilität für alle Patienten mit Replagal als medikamentöse Therapie.....	47
Tabelle 19: Verteilung nach FASTEX und nach Lyso-GB3 entsprechend der Enzymaktivität.....	49

7.3 Abkürzungen

ACR = Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin

AGLA = α -Galaktosidase

AV-Block = atrio-ventrikulärer Block

c = classic, klassisch

DS3-Score = Disease Severity Scoring System

eGFR = engl. für geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

EKG = Elektrokardiogramm

ERT = Enzymersatztherapie

f = female, weiblich

F = Fabrazyme

FASTEX = FAbry STabilization IndEX

FOS = Fabry Outcome Survey

GB3 = Globotriaosylceramide

GLA-Allele = α -Galaktosidase A-Allele

ICD = implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

LVH = linksventrikuläre Hypertrophie

Lyso-GB3 = Globotriaosylsphingosin

M = Migalastat

M6P = Mannose-6-Phosphat-Rezeptor

MRI = engl. für Magnetresonanztomographie

MSSI = Mainz Severity Score Index

n = Late-onset

NSVT = engl. für nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie

NYHA-Klassifikation = Einteilung einer Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association

PCR = Protein/Kreatinin-Ratio im Urin

PSVT = engl. für paroxysmal auftretende supraventrikuläre Tachykardie

R = Replagal

R^2 = Gütemaß der linearen Regression

stable = engl. für stabiler Krankheitsverlauf

TIA = transitorische ischämische Attacke

unstable = engl. für instabiler Krankheitsverlauf

VHF = Vorhofflimmern

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Christoph Wanner, Leiter der Abteilung für Nephrologie des Universitätsklinikums Würzburg und des Fabry-Zentrums Würzburg für die Bereitstellung des Themas und für die sehr gute Betreuung meiner Doktorarbeit. Vielen Dank an ihn, der mir stets mit Rat zur Seite stand und mich bei allen wissenschaftlichen und administrativen Fragen unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. Peter Nordbeck für die intensive Betreuung, Unterstützung und Mithilfe bei allen Problemen.

Vielen, vielen Dank an Frau I. Schumacher für die stets bereitwillige Auskunfts- und Hilfsbereitschaft und für die schöne und effektive Zusammenarbeit in der Fabry-Ambulanz.

Vielen Dank auch an Frau Tereza Cairns für die Unterstützung bei der Datensammlung und Einführung in das Thema Morbus Fabry.

Dem gesamten Team der Fabry-Ambulanz danke ich für die hilfreiche und freundliche Unterstützung während meiner Arbeit.

Danken möchte ich auch meinem Ehemann Christopher für die Geduld während meiner Arbeit.

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