Die Fachzeitschrift der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin

universum InnereMedizin

Expert:innenforum

Entgeltliche Beilage zur Ausgabe 04 | 23

Breites Symptomspektrum

Morbus Fabry: vermuten, bestätigen, behandeln

Die seltene genetische Erkrankung Morbus Fabry ist nicht heil-, aber gut behandelbar. Vorausgesetzt, sie wird erkannt, was angesichts der unspezifischen und breiten Symptomatik herausfordernd sein kann.

Redaktion: Dr.in Eva Maria Riedmann

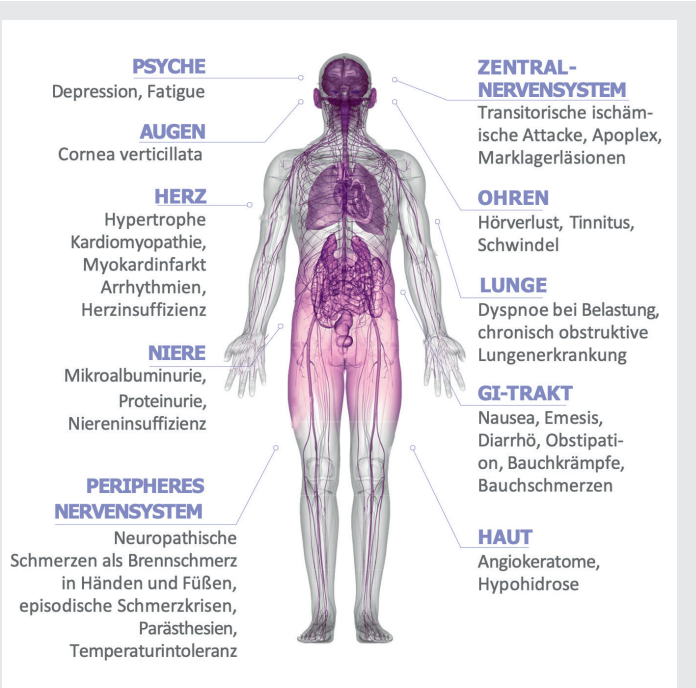
Bei der seltenen lysosomalen Speichererkrankung Morbus (M.) Fabry kommt es, bedingt durch eine reduzierte oder fehlende Aktivität des Enzyms α-Galaktosidase A (α-GalA), zu einer schleichenden Ablagerung von Glykosphingolipiden. Grund für den Enzymdefekt sind gut 1.000 bekannte krankheitsverursachende Mutationen im *GLA*-Gen. Aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs sind Männer meist schwerer betroffen als Frauen, da sie nur ein X-Chromosom haben. Bei Frauen ist der klinische Verlauf deutlich variabler. So gibt es klinisch unauffällige Patientinnen, aber auch solche, die ähnlich schwer erkranken wie Männer. Unbehandelt reduziert M. Fabry die Lebenserwartung beider Geschlechter.[1]

Die klinischen Beschwerden des M. Fabry sind initial oft wenig spezifisch und vor allem sehr vielfältig, wie die **Abbildung** zeigt; sie können nahezu alle Organsysteme (z. B. Herz, Niere, Nervensystem) und natürlich auch die Psyche betreffen. Erste Symptome treten häufig schon im Kindes- oder Jugendalter auf, mit zunehmendem Alter nimmt die Schwere der Erkrankung und das Ausmaß der Organbeteiligung zu.[2]

Diagnose und Therapie: Besteht der Verdacht auf M. Fabry, wird die Diagnose mittels einer Blutprobe (Trockenblut, EDTA-Blut) durch eine enzymatische und/oder genetische Untersuchung überprüft. Dabei wird die Aktivität der α-GalA gemessen. Ist diese pathologisch erniedrigt, steht durch den X-chromosomalen Erbgang die Diagnose bei Männern fest. Weil die Enzymaktivität bei Frauen auch im Normalbereich liegen kann, ist hier eine Analyse des *GLA*-Gens immer notwendig. Eine Einbeziehung des Krankheitsmarkers Lyso-Gb3 kann die Diagnostik unterstützen. Falls die Diagnose M. Fabry gestellt wurde, sollte unter Berücksichtigung des X-chromosomalen Erbgangs ein Familienscreening erfolgen.[1]

Zur Therapie des M. Fabry stehen derzeit zwei Ansätze zur Verfügung: die Enzymersatztherapie (ERT) und die Chaperontherapie. Bei der ERT wird der α-GalA-Mangel durch die Infusion des gentechnisch hergestellten Enzyms (alle 2 Wochen) ausgeglichen.

Bei der Chaperontherapie wird das „Small Molecule" Migalastat jeden zweiten Tag oral als Kapsel eingenommen. Das Chaperon sorgt dafür, dass falsch gefaltete α-GalA in die richtige Konformation gebracht und so die körpereigene Enzymaktivität gesteigert wird. Die Therapie mit Migalastat ist nur bei Patient:innen möglich, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen (ca. 30 %). Welche Mutationen das sind, findet sich unter *www.galafoldamenabilitytable.com*.[1] ■



Quelle: Amicus Therapeutics

Abb.: Vielfältige Symptomatik des M. Fabry

1 Üçeyler N et al., Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; AWMF online: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-134

2 Lenders M et al., Drugs 2021; 81(6):635–45

EXPERTENUMFRAGE

ZUM THEMA: Morbus Fabry interdisziplinär betrachtet

Nephrologie

Priv.-Doz. Dr. Michael Rudnicki
Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Medizinische Universität Innsbruck

Gastroenterologie

Ao. Univ.-Prof. Dr. Elmar Stephan Aigner
Universitätsklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Salzburg

1. Welche Erfahrungen haben Sie persönlich mit der Diagnose von M. Fabry gemacht?	In unserer Sprechstunde für seltene Nierenerkrankungen erhalten wir Zuweisungen von Patient:innen mit Verdacht auf eine Fabry-Erkrankung aus ganz Westösterreich. Ebenso werden Patient:innen mit bereits diagnostizierter Fabry-Erkrankung zur Therapieevaluierung vorgestellt. Hier besteht sowohl innerklinisch als auch mit den Kolleg:innen in den peripheren Häusern eine sehr gute interdisziplinäre Zusammenarbeit.	Wir betreuen insgesamt ca. 15 Patient:innen mit M. Fabry über unsere Ambulanz für hereditäre Erkrankungen. Uns werden Patient:innen mit Verdacht auf eine Fabry-Erkrankung zur Abklärung zugewiesen, aber auch extern diagnostizierte Fabry-Patient:innen zur weiteren Betreuung. Da die meisten mehrere Familienangehörige haben, führt eine Diagnose häufig zu weiteren.
2. Welche Symptome können auf die Fabry-Erkrankung hinweisen?	Eine unklare Nierenerkrankung (gekennzeichnet durch Albuminurie, Proteinurie, aber auch eGFR-Abfall), eine linksventrikuläre Hypertrophie oder ein Schlaganfall v. a. bei Patient:innen < 50 Jahren können bei jungen Erwachsenen auf eine Fabry-Erkrankung hindeuten. In der Anamnese finden sich oft Schmerzen in Händen und Füßen. Weiters erzählen Betroffene von „zu wenig schwitzen, auch bei Belastung", im Status finden sich kleine blaugraue Knötchen im Badehosenbereich.	Aus gastroenterologischer Sicht stellt M. Fabry eine wichtige Differenzialdiagnose bei Patient:innen mit Symptomatik des Reizdarmes dar. Typischere erste diagnostische Hinweise sind jedoch die ungeklärte hypertrophe Kardiomyopathie, Polyneuropathie oder Schlaganfälle und Nierenbeteiligung als Leitsymptome. Fehlende Schweißsekretion muss meist aktiv erfragt werden.
3. Wie lässt sich ein Verdacht auf M. Fabry abklären? Welche Untersuchungen würden Sie speziell aus Sicht Ihres Fachgebiets veranlassen?	Im Trockenbluttest beweist eine erniedrigte α-Gal-Aktivität in Leukozyten bei Männern eine Fabry-Erkrankung; bei Frauen kann die Diagnose nur durch genetische Analyse des *GLA*-Gens gesichert werden. Empfohlen ist die genetische Abklärung aber unabhängig vom Geschlecht. Zusätzlich sollte Lyso-Gb3 im Blut gemessen werden. Seitens der Nephrologie empfohlen: Bestimmung der eGFR gemäß Serumkreatinin sowie des Albumin-Kreatinin-Quotienten im Spontanharn.	Bei Verdacht auf M. Fabry sollte ein Organscreening auf weitere betroffene Organe durchgeführt werden. Die Diagnosesicherung erfolgt über Bestimmung des Biomarkers Lyso-Gb3 und die Sequenzierung des *GLA*-Gens. Die Wertigkeit des Biomarkers ist insbesondere bei Frauen jedoch eingeschränkt, dort sollte bei klinischem Verdacht immer die genetische Sicherung erfolgen.
4. Welche über die Enzymersatztherapie bzw. Chaperontherapie hinausgehenden therapeutischen Maßnahmen sind aus Ihrer Sicht sinnvoll?	Neben der Enzymersatztherapie kann bei Patient:innen mit „geeigneten" Mutationen des *GLA*-Gens eine Chaperontherapie mit Migalastat angewandt werden. Als Chaperon sorgt Migalastat dafür, dass falsch gefaltete α-GalA in die richtige Konformation gebracht und so die körpereigene Enzymaktivität gesteigert wird. Daneben sollte man nicht vergessen, den Blutdruck bzw. andere Organe (Stichwort: Kardiomyopathie) zu behandeln, z. B. mittels RAAS- oder SGLT2-Inhibitoren.	Die Enzymersatztherapie ist die zentrale Säule der Therapie, es ist aber auch die Chaperontherapie bei passenden Patient:innen gut etabliert. Darunter kann bzw. soll es idealerweise zu einer Stabilisierung bzw. Regredienz von Manifestationen kommen. Darüber hinausgehend reden wir von symptomatischer Therapie (Schmerztherapie, Diarrhö- oder Obstipationsbehandlung o. ä.).
5. Welche Bedeutung kommt dem frühzeitigen Therapiebeginn zu?	Ein früher Therapiestart ist wichtig, denn es scheint einen organspezifischen Point of no Return zu geben. Es konnte gezeigt werden, dass bei einer GFR < 55 ml/min pro 1,73 m^2, einer Proteinurie von > 1 g/Tag oder bei Nachweis von Fibrose im kardialen MRT diese Veränderungen oft irreversibel sind.	Ein rechtzeitiger Therapiebeginn ist essenziell, um Schäden zu vermeiden. In frühen Stadien ist deren Rückbildung möglich, während sie bei fortgeschrittener Erkrankung gelegentlich nicht mehr stabilisiert werden können. Daher sind auch bei asymptomatischen Familienmitgliedern mit genetischer Sicherung regelmäßige klinische Kontrollen wichtig, um die Behandlung möglichst früh zu beginnen.

Neurologie

Dr. Lukas Kellermair, PhD
Neurologie 2, Kepler Universitätsklinikum, Linz

Ich betreue in einem interdisziplinären Team (Neurologie/Kardiologie/Nephrologie) 12 Patient:innen mit Morbus Fabry, organisiere die Kontrollen und entscheide über Therapien. Die meisten Patient:innen haben wir dabei selbst diagnostiziert.

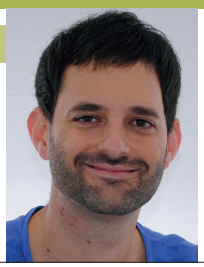
Meistens gehören zu den ersten Symptomen brennende Schmerzen und Missempfindungen in Händen und Füßen, die häufig auf eine zugrunde liegende Neuropathie (Small-Fiber-Polyneuropathie) zurückzuführen sind. Schlaganfall kann im Einzelfall die Erstmanifestation des M. Fabry sein. Insbesondere bei jungen Patient:innen sollte deswegen ein Morbus Fabry ausgeschlossen werden.

Aufgrund der großen klinischen Variabilität ist die Diagnose schwierig und langwierig. Bei einem Verdacht wird bei Männern die Diagnose durch eine verminderte α-Galaktosidase-A-Aktivität im Blut gestellt. Bei Frauen ist eine molekulargenetische Untersuchung notwendig, da häufig die Aktivität normal ist. Zur neurologischen Basisabklärung gehören eine zerebrale Magnetresonanztomografie (MRT) und eine Elektroneurografie (ENG).

Individuelle Zusatztherapien sind notwendig, um die Lebensqualität und Prognose zu verbessern. Dazu gehören eine Schlaganfallprophylaxe (Blutverdünnung, Antihypertensiva, Lipidsenker), eine adäquate Schmerztherapie (Opiate, Antikonvulsiva) und Antidepressiva.

Bei Anzeichen einer Organmanifestation ist ein frühzeitiger Beginn einer Enzymersatztherapie oder einer pharmakologischen Chaperontherapie essenziell, um weitere Schäden zu vermeiden. Die Therapie verlangsamt das Fortschreiten der Erkrankung und führt zu einem fast normalen Leben ohne Einschränkung bei den Patient:innen.

Kardiologie



OA DDr. Jörg Kellermair
Klinik für Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Kepler Universitätsklinikum Linz

Die Diagnose eines Morbus Fabry steht häufig am Ende einer aufwendigen Abklärung. Leider wird immer noch zu selten – selbst bei Auftreten von Leitsymptomen – an diese Erkrankung gedacht. Verdachtsfälle werden selten von außerhalb der Klinik zugewiesen, sondern der Verdacht wird meist intramural gestellt.

Als Kardiologe sehe ich natürlich vor allem kardiale Manifestationen des M. Fabry. Hierzu zählen insbesondere die nichterklärbare, meist konzentrische, linksventrikuläre Hypertrophie, die sich auch auf den rechten Ventrikel ausbreitet. Auch die Mitralklappe ist verdickt und nicht selten insuffizient. Diese echokardiografischen Zeichen gehen mit dem klinischen Bild einer Herzinsuffizienz aufgrund einer diastolischen und auch systolischen Dysfunktion einher.

Eine unerklärliche linksventrikuläre Hypertrophie sollte die Durchführung einer kardialen MRT nach sich ziehen. In dieser zeigen sich typischerweise ein fokales LGE (Late Gadolinium Enhancement) basal inferolateral sowie niedrige Werte im T1-Mapping als Ausdruck der Glykosphingolipidakkumulation. Das MRT-Bild ist sehr typisch, und die Diagnose wird danach durch eine Genanalyse bestätigt.

Neben der Enzymersatz- und Chaperontherapie umfasst das Behandlungskonzept des Morbus Fabry auch die Therapie der Organmanifestationen. Seitens der Kardiologie sind die guidelinekonforme Herzinsuffizienztherapie sowie die Schrittmacherimplantation bei chronotroper Inkompetenz bzw. bradykarden Herzrhythmusstörungen etablierte Behandlungskonzepte.

Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist notwendig, um folgende Therapieziele zu erreichen: Normalisierung der Lebenserwartung, Verhinderung der Progression (oder Erstauftreten) der Organmanifestationen (insbesondere Herz, ZNS, Niere). Dem Familienscreening kommt bei einem Krankheitsfall (X-chromosomale Vererbung) daher eine besondere Bedeutung zu.

Pädiatrie

FOTO: OPERNFOTO

Priv.-Doz.in Dr.in Anna Baghdasaryan, PhD
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

An unserer Klinik betreuen wir einerseits bereits diagnostizierte Patient:innen, andererseits klären wir auch Verdachtsfälle anhand der klinischen Symptomatik und Familienanamnese ab.
Da die Fabry-Symptome bei Kindern/Jugendlichen sehr variabel und unspezifisch sind, kommt es oft zu Fehl- oder verspäteten Diagnosen.

Erste Veränderungen der Organfunktion können bereits im Kindesalter auftreten, allerdings kommt es in diesem Alter selten zu Organversagen. Hinweisend sind unklare rezidivierende GI-Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Diarrhö/Obstipation), Akroparästhesien, Schmerzkrisen, Angiokeratome periumbilikal und an den Oberschenkeln, Wärme-/Kälteintoleranz und verminderte Schweißbildung. Zufallsbefunde: unklare persistierende Proteinurie und Hornhauttrübung.

Die Abklärung erfolgt über enzymatische Diagnostik aus dem Blut (Cave: bei Frauen nicht immer zuverlässig). Weiters sinnvoll: Lyso-Gb3-Bestimmung im Serum/Plasma oder aus einer Trockenblutkarte. Geschlechtsunabhängig empfohlen: molekulargenetische Untersuchung mit Genotyp-/Phänotyp-Analyse. Nach der Diagnosestellung essenziell: Screening zur Erkennung anderer Organmanifestationen und regelmäßige Kontrollen.

Lebenslange Enzymersatztherapie i. v. alle 2 Wochen. Bei Vorliegen spezieller Mutationen kann eine orale Chaperontherapie durchgeführt werden. Darüber hinaus ist eine symptomatische Therapie angezeigt, z. B. Schmerztherapie, Behandlung gastrointestinaler Beschwerden etc. Die Gentherapie befindet sich derzeit noch im Frühstadium ihrer Entwicklung.

Ziel der frühen Therapie ist die Vorbeugung von Organschäden, insbesondere bei pädiatrischen Patient:innen. Organversagen (z. B. terminale Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Hörverlust) und zerebrovaskuläre Ereignisse sollen verhindert werden. Screening der Familienmitglieder von Indexpatient:innen und früher Therapiebeginn können zu einer signifikanten Verbesserung des Langzeit-Outcomes führen.

Priv.-Doz. Dr. Michael Rudnicki
Universitätsklinik für Innere Medizin IV,
Medizinische Universität Innsbruck

Enzymersatztherapie bei M. Fabry

Effektivität regelmäßig evaluieren – ein Muss

Als Herr X. ungefähr 30 Jahre alt war, machten ihm gastrointestinale Symptome mit rezidivierendem Unwohlsein, Bauchschmerzen und Diarrhö zu schaffen. Endoskopisch und klinisch wurde die Diagnose eines Morbus Crohn gestellt, und er wurde mit verschiedenen Immunsuppressiva (Methotrexat, Azathioprin, Kortikosteroide) behandelt. Die Therapie war im Großen und Ganzen wirkungslos, lediglich die Steroidtherapie half bei gelegentlich auftretenden Arthralgien. Diese Symptome führten zu einer Abnahme der körperlichen Leistung. Nachdem der Patient einerseits seit Jahren über sowohl kribbelnde und brennende Schmerzen in beiden Händen als auch über einen Tinnitus berichtete und weil andererseits in der Echokardiografie eine ausgeprägte Linksventrikelhypertrophie bei dem normotensiven Patienten auffiel, wurde er mit dem Verdacht auf eine Fabry-Erkrankung an unser Zentrum überwiesen.

Indikation zur Enzymersatztherapie: Die Diagnose konnte mittels Trockenbluttest und einer genetischen Analyse rasch gesichert werden, die α-Galaktosidase-Konzentration im peripheren Blut lag unter der Nachweisgrenze. In der internistischen Durchuntersuchung konnte eine kardiale und neurologische sowie vermutlich auch eine gastrointestinale Beteiligung nachgewiesen werden, und es wurde die Indikation zum Beginn einer Enzymersatztherapie mit Agalsidase beta gestellt. Aufgrund von Lieferschwierigkeiten wurde die Therapie im Verlauf auf Agalsidase alfa umgestellt und für einige Jahre erfolgreich durchgeführt. Unter diesen Therapien kam es sowohl zu einer wesentlichen Linderung der gastrointestinalen Symptome als auch der Symptome der Small-Fiber-Neuropathie, die körperliche Leistung konnte sukzessive gesteigert werden.

Unter stabiler Enzymersatztherapie mit Agalsidase alfa über einige Jahre zeigten sich jedoch in nachfolgenden Jahresuntersuchungen im kardialen MRT eine deutliche Zunahme der Linksventrikelhypertrophie und Zeichen einer myokardialen Fibrosierung. Zeitgleich fand sich eine erneute Einschränkung der körperlichen Leistung (durch Ergometrie objektiviert). Eine Koronarangiografie zeigte keinen Hinweis für eine KHK. In Zusammenarbeit mit Dr.in Eva Brand und Dr. Malte Lenders in Münster konnten neutralisierende Antikörper gegen α-Galaktosidase nachgewiesen werden. Gleichzeitig zeigten die Kolleg:innen ebenfalls, dass diese Antikörper durch eine höhere Dosis der Enzymersatztherapie möglicherweise „abgesättigt" werden konnten.[1] Leider war die α-*GAL*-Mutation des Patienten „not amenable", weswegen eine Umstellung auf Migalastat nicht möglich war. Der Patient erhielt in weiterer Folge 1 mg/kg Agalsidase beta, worauf es in den folgenden Jahren zu keiner weiteren Verschlechterung der kardialen Befunde (cMRT und TTE) kam.

Zusammenfassend zeigt diese Fallvignette, wie wichtig es bei Fabry-Patient:innen mit oder ohne spezifischer Therapie ist, regelmäßige Jahresuntersuchungen durchzuführen. Bei Patient:innen ohne Therapie sollte man dadurch eine Organmanifestation rechtzeitig erkennen, bei denen unter Therapie sollte man die Effektivität der Therapie regelmäßig objektiv evaluieren. Hier verweisen wir auf die aktualisierten deutschen Leitlinien.[2]

Naturgemäß bleiben auch hier einige Punkte unklar: Anti-Drug Antibodies (ADA; Antikörper gegen α-Galaktosidase) treten bei vielen Fabry-Patient:innen unter einer Enzymersatztherapie auf. Deren klinische Konsequenz ist jedoch nicht endgültig gesichert. Der klinische Effekt eines Therapiewechsels, wie hier beschrieben, oder der klinische Benefit einer möglichen immunmodulierenden Therapie sind im Endeffekt nicht geklärt. Neue Therapieoptionen wie eine α-*Gal*-Gentherapie oder pegylierte Agalsidase alfa werden gerade in Studien untersucht oder stehen kurz vor der Zulassung. ■

1 Lenders et al., J Am Soc Nephrol 2018; 29(12):2879–89
2 Üçeyler N et al., Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; AWMF online: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-134

Das Expert:innenforum ist mit freundlicher Unterstützung der Firma Amicus Therapeutics entstanden.
Für den Inhalt verantwortlich: Amicus Therapeutics UK LTD
Zulassungsinhaber: Amicus Therapeutics Europe LTD
NP-GA-AT-0001042

FACHKURZINFORMATION: Galafold 123 mg Hartkapseln.
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält Migalastathydrochlorid, entsprechend 123 mg Migalastat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat. Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Indigocarmin (E132), Drucktinte: Schellack, Eisen(II,III)-oxid, Kaliumhydroxid Anwendungsgebiete: Galafold ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter mit gesicherter Morbus Fabry-Diagnose (α-Galaktosidase A-Mangel) indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende Mutation aufweisen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Amicus Therapeutics Europe Limited, Block 1, Blanchardtown Corporate Park, Ballycoolen Road, D15 AKK1 Blanchardstown, Dublin 15, Ireland. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: A16AX14. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information Jänner 2022.
NP-GA-AT-00010321

IMPRESSUM: Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin, Univ.-Prof. Dr. Günter J. Krejs, c/o Universitätsklinik für Innere Medizin, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz. **Medieninhaber, Korrespondenz:** MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH, Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Österreich, Tel.: ++43/(0)1/407 31 11-0, E-Mail: office@medmedia.at. **Print:** Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. **Hinweis:** Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten sind vor der Anwendung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme gespeichert, verarbeitet, vervielfältigt, verwertet oder verbreitet werden.