

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

# Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend: Univ.-Prof. Dr. Nurcan Üçeyler, Würzburg**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der Deutschen  
Gesellschaft für Neurologie**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e. V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version 1**

AWMF-Versionsnr.: 2.0

Vollständig überarbeitet: 17.10.2022

Gültig bis: 16.10.2025

Kapitel: Verschiedenes

**27.05.2025: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 16.10.2027**

**Zitierhinweis**

Üçeyler N. et al., Diagnose und Therapie des Morbus Fabry, S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

**Korrespondenz**

[ueceyler\\_n@ukw.de](mailto:ueceyler_n@ukw.de)

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.de](http://www.awmf.de)

**Zusammensetzung der Leitliniengruppe/  
Beteiligung von Interessengruppen**

**Leitlinienkoordinatorin (federführend in der Abfassung):**

Univ.-Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler, MHBA  
Neurologische Klinik  
Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Str. 11  
97080 Würzburg  
ueceyler\_n@ukw.de

**Leitlinienexpertengruppe (in alphabetischer Reihenfolge):**

- Prof. Dr. med. Angela Abicht, Medizinisch Genetisches Zentrum, München (GfH)
- Prof. Dr. med. Michael Beck †, Kurt.-Schumacher-Straße 31, 55270 Zornheim (DGKJ)
- Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Eva Brand, Medizinische Klinik D, Allg. Innere Medizin und Notaufnahme sowie Nieren- und Hochdruckkrankheiten und Rheumatologie, Universitätsklinikum Münster (DGfN)
- Prof. Dr. med. Anselm Jünemann, Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock (DOG)
- Prof. Dr. med. Stephan vom Dahl, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf (DGVS)
- Prof. Dr. med. Christoph Kampmann, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz (DGPK)
- Prof. Dr. med. Annerose Keilmann, Stimmheilzentrum Bad Rappenau (DGHNO, DGPP)
- Prof. Dr. med. Christine Kurschat, Klinik II für Innere Medizin, Nephrologie, Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeine Innere Medizin, Uniklinik Köln (DGfN)
- Prof. Dr. med. Patrik Michel, Service de Neurologie, Département des Neurosciences Cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz (SNG)
- Prof. Dr. med. Olaf Rieß, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Tübingen (GfH)
- Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg (DGN)
- Prof. Dr. med. Frank Weidemann, Klinikum Vest GmbH, Medizinische Klinik I, Recklinghausen (DGK)

***in Zusammenarbeit mit der***

- Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO)
- Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
- Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK)
- Deutschen Gesellschaft für Kinderkardiologie (DGPK)

- Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
- Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP)
- Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
- Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e. V. (DOG)
- Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

**MFSH – M. Fabry-Selbsthilfegruppe e. V.**

<https://fabry-shg.org>

Brunnenstraße 11  
52152 Simmerath

Telefon: 024 73/93 76 488

E-Mail: [info@fabry-shg.de](mailto:info@fabry-shg.de)

**Nachruf auf Herrn Prof. Michael Beck**

Sprachlos und bestürzt macht uns der unerwartete Tod von Herrn Prof. Michael Beck. Über ein Jahr lang haben wir mit ihm an einem gemeinsamen Expertentisch an der vorliegenden Leitlinie gearbeitet. Wir haben seine stets wache Haltung, sein Engagement und seine immer motivierende Art lebendig vor Augen. Es ist Glück, dass wir die Arbeit an diesem Dokument gemeinsam abschließen konnten, jedoch unsagbar traurig, dass uns bei der Zirkulation der finalen Version seine Todesnachricht erreichte. Herr Prof. Beck war ein langjährig und umfassend erfahrener Kollege auf dem Gebiet des M. Fabry. Mit seinem Weggang verliert die Medizin um die seltenen Erkrankungen einen selten zu findenden kompetenten Fachmann, begeisterten Wissenschaftler und Arzt mit Herzblut, der sich immer für seine PatientInnen und ihre Angehörigen starkgemacht hat. Seine Familie, Freunde, SchülerInnen und WegbegleiterInnen verlieren unbeschreiblich mehr. All ihnen geben wir unser Geleit in dieser traurigen Situation, in der kaum etwas trösten kann, und sind dankbar für die Zeit, die wir mit Herrn Prof. Beck erleben durften.

Prof. Nurcan Üçeyler gemeinsam mit der interdisziplinären M.-Fabry-Leitlinienkommission und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin

## Was gibt es Neues – kurz gefasste Krankheitscharakteristika

- Das klassische Bild der X-chromosomal vererbten lysosomalen Speichererkrankung Morbus Fabry (M. Fabry) wird in aller Regel bei Männern beobachtet. Frauen erkranken meist später und weisen einen weniger schweren Verlauf der Erkrankung auf als Männer, können aber im Individualfall jede Krankheitsschwere erreichen.
- Erste Symptome (z. B. Fabry-assoziierte Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Hitze-/Kälteintoleranz, Tinnitus) treten meist bereits in der Kindheit oder in der Adoleszenz auf. Asymptomatische Angiokeratome, asymptomatische Cornea verticillata, Schweißsekretionsstörung, sensorineurale Hörminderung und Schädigung des Vestibularorgans sind weitere Manifestationen.
- Oligosymptomatische Verläufe mit ggf. nur einer Organmanifestation werden klinisch selten als M. Fabry diagnostiziert, sondern v. a. bei Betroffenen im Rahmen von Screeninguntersuchungen erfasst.
- Fehldiagnosen sind häufig; oft wird der M. Fabry erst Jahre nach dem Auftreten erster Symptome erkannt. Nicht selten weisen die PatientInnen eine Manifestation nur an einem oder an wenigen Organen auf.
- Bis zu 18 % der Kinder mit M. Fabry (unter 18 Jahre) können bereits eine Proteinurie haben. Eine Nephropathie ist unabhängig vom Geschlecht prognostisch ungünstig.
- In der Praxis sollte auch bei isoliertem Vorliegen z. B. einer Nephropathie, einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) unklarer Genese oder eines ischämischen Schlaganfalles v. a. im jungen Lebensalter ein M. Fabry ausgeschlossen werden.
- Zu den kardialen Manifestationen gehören eine LVH und Herzrhythmusstörungen. Kinder können bereits einen erhöhten linksventrikulären Massenindex (LVMI) und eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität aufweisen, Letzteres bei männlichen Patienten mit M. Fabry. Ventrikuläre Hypertrophie und intramyokardiale Fibrose sind Prädiktoren für maligne Herzrhythmusstörungen.
- Insbesondere bei Frauen kann sich als Zeichen für eine Fabry-Kardiomyopathie mittels Kernspintomographie nur ein diskretes late enhancement (= Fibrose) auch ohne LVH zeigen.
- Transitorische ischämische Attacken (TIA) und der ischämische Schlaganfall sind typische Manifestationen bei M. Fabry. Entsprechend sollte in ätiologisch ungeklärten Fällen, insbesondere bei jungen PatientInnen sowie bei zerebralen Marklagerläsionen unklarer Genese, ein M. Fabry ausgeschlossen werden.
- Der M. Fabry zeigt einen progredienten Verlauf. PatientInnen mit M. Fabry haben im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Für alle PatientInnen mit M. Fabry gilt, dass die Prognose entscheidend von der frühzeitigen Diagnose und Behandlung abhängt.
- Die Enzymersatztherapie (ERT) bei M. Fabry verlangsamt das Fortschreiten der Erkrankung. Beim Verträglichkeitsprofil der ERT gibt es keine Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen.

- Seit 2016 ist mit dem Iminozucker 1-Deoxygalactonojirimycin (Migalastat) ein pharmakologisches Chaperon und damit eine orale Behandlungsoption für Fabry-PatientInnen verfügbar, die eine Missense-Genvariante mit noch erhaltener Enzym-Restfunktion tragen.
- Bei unbehandelter Erkrankung schränken die möglichen Komplikationen an Nieren, Herz und zentralem Nervensystem die Lebenserwartung der Betroffenen oft deutlich ein. Die Haupttodesursachen bei PatientInnen mit M. Fabry sind Niereninsuffizienz, plötzlicher Herztod durch Herzrhythmusstörungen und Schlaganfall.
- Seit 2001 wurden drei internationale Patientenregister etabliert, die jeweils von den Herstellerfirmen der Fabry-spezifischen Therapie unterstützt werden: Fabry Outcome Survey (FOS; Takeda, ehemals Shire), Fabry Registry (Sanofi Genzyme) und followME Registry (Amicus), wobei das FOS-Register 2021 geschlossen wurde. Ein industrieunabhängiges nationales Register für PatientInnen mit M. Fabry wurde im Jahr 2007 mit der Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI) eingerichtet.

## Die wichtigsten diagnostischen Empfehlungen auf einen Blick

- Die Diagnostik und die Behandlung des M. Fabry erfordern eine enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachdisziplinen.
- Bei Männern ist die Bestimmung der Aktivität der alpha-Galaktosidase A (AGLA) in Leukozyten die Methode der Wahl zur Diagnosestellung. Die molekulargenetische Analyse des alpha-Galaktosidase-A-Gens (*GLA*) mit dem Nachweis einer krankheitsverursachenden Genvariante ist zur finalen Diagnosesicherung notwendig. Wenn die AGLA-Aktivität im Normalbereich liegt, ist bei Männern nach derzeitigem Wissensstand ein M. Fabry ausgeschlossen.
- Bei Frauen hat die Messung der AGLA-Aktivität so gut wie keine Aussagekraft, daher ist der Variantennachweis im *GLA*-Gen zur Diagnosestellung zwingend erforderlich.
- Die diagnostische genetische Untersuchung bei V. a. M. Fabry kann nach Aufklärung und schriftlich dokumentierter Einwilligung durch jeden Arzt/jede Ärztin veranlasst werden. Bei einem molekulargenetisch bestätigten M. Fabry ist eine humangenetische Beratung für die PatientInnen und erstgradige Familienangehörige anzubieten. Bei einer prädiktiven genetischen Untersuchung muss eine genetische Beratung vor der genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses erfolgen.
- Nach Diagnosestellung eines M. Fabry wird eine klinische Ausgangsevaluierung der typischerweise betroffenen Organe und Organsysteme empfohlen. Um eine mögliche Krankheitsmanifestation zu überprüfen, müssen folgende Organe untersucht werden: Nieren, Herz, Gehirn, peripheres Nervensystem, Gastrointestinaltrakt, Ohren, Augen.
- Die Ausgangsevaluierung zur Erfassung einer Organbeteiligung ist bei Männern und Frauen gleich.
- Parameter für die Nierenuntersuchung sind: Serumkreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (estimated GFR, eGFR), Albuminurie und Proteinurie, Nierenmorphologie im Ultraschall, 24-Stunden-Blutdruckmessung. Kontrolluntersuchungen werden mindestens einmal jährlich empfohlen.

- Bei Vorliegen einer Albuminurie/Proteinurie oder Hypertonie muss eine symptomatische Zusatztherapie erfolgen, wie sie auch bei anderen chronischen Nierenerkrankungen zur Verzögerung der Progression der Niereninsuffizienz angewandt wird. Als Begleittherapie stehen Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-II(AT-II)-Rezeptorantagonisten zur Verfügung.
- Während der Dialyse und nach einer Nierentransplantation ist die ERT unverändert weiterzuführen. Die ERT kann während einer Dialysebehandlung verabreicht werden.
- Zur Herzuntersuchung sind folgende diagnostische Maßnahmen durchzuführen: Elektrokardiogramm (EKG), Langzeit-EKG, Ergometrie, Echokardiographie, Kardio-Magnetresonanztomographie. Verlaufskontrollen werden bei Vorliegen kardiologischer Symptome alle 12 Monate empfohlen.
- Untersuchungen des zentralen und peripheren Nervensystems (ZNS, PNS) bei gesichertem M. Fabry sind: Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße, kranielles MRT mit MR-Angiographie der zerebralen und zervikalen Gefäße, Elektroneurographie sowie zur Untersuchung der kleinkalibrigen Nervenfasern Hautstanzbiopsie zur Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte und quantitative sensorische Testung insbesondere der thermischen Wahrnehmungsschwellen. Verlaufsuntersuchungen werden bei Vorliegen neurologischer Symptome alle 12 Monate empfohlen, bei Fehlen neurologischer Symptome alle 24 Monate einschließlich eines kranialen MRT.
- Bei Vorliegen einer symptomatischen oder asymptomatischen zerebrovaskulären Erkrankung sind zusätzlich zur Fabry-spezifischen Therapie die üblichen vaskulären Risikofaktoren und Schlaganfallursachen zu suchen und konsequent zu behandeln.
- Bei der jährlichen Verlaufsuntersuchung sollte das Lyso-Gb3 im Serum als potenzieller Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsprogression bestimmt werden.
- Personen mit einer krankheitsverursachenden *GLA*-Variante, die asymptomatisch sind, sollten alle 12 Monate kontrolliert werden (mindestens Nieren, Herz, Nervensystem).

## Die wichtigsten therapeutischen Empfehlungen auf einen Blick

- PatientInnen mit M. Fabry sollten zusätzlich zur ambulanten Behandlung an einem interdisziplinären Fabry-Zentrum vorgestellt werden.
- Die Fabry-spezifische Therapie umfasst die ERT oder, bei geeigneter genetischer Variante, die Chaperontherapie sowie Begleittherapien der Organmanifestationen und Symptome.
- Therapieziele sind die Verhinderung der Progression von Organschäden (v. a. von Nieren, Herz, ZNS und PNS), die Verlängerung der Lebenserwartung, die Reduktion von Beschwerden (u. a. Schmerzlinderung) und die Verbesserung der Lebensqualität.
- Die ERT ist eine kausale Therapie des M. Fabry. Sie wird für Männer und Frauen gleichermaßen empfohlen und ist nach gesicherter Diagnose eines M. Fabry und bei Vorliegen von

therapiebedürftigen klinischen Symptomen möglichst frühzeitig einzusetzen. Die Effektivität der ERT ist auch bei Kindern belegt.

- Bei Genträgern einer sicher pathogenen Variante noch ohne oder mit nur geringen Symptomen und zusätzlichen, Fabry-assoziierten pathologischen Befunden (z. B. deutlich erhöhtes Lyso-Gb3) sollte die Therapieentscheidung im Individualfall nach ausführlicher Aufklärung des Patienten zur möglichen Prognose und nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung an einem erfahrenen interdisziplinären Fabry-Zentrum getroffen werden.
- Die orale Chaperontherapie ist für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und ab einem Körpergewicht von 45 kg mit gesicherter M.-Fabry-Diagnose zugelassen, die eine Missense-Genvariante aufweisen, die für die Chaperontherapie geeignet ist, d. h. mit noch erhaltener Enzymrestaktivität. Die Indikation zur Migalastat-Therapie wird nach den gleichen Regeln gestellt wie für die ERT. Die Therapie wird bei einer GFR von < 30 ml/min nicht empfohlen.
- Es gibt keine hinreichenden Daten für die Anwendung der ERT bei Schwangeren, sodass die Indikation individuell vorsichtig und streng zu stellen ist. Es gibt auch nur begrenzte Daten über die Anwendung der Chaperontherapie in der Schwangerschaft, sodass die Einnahme von Migalastat während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird.
- Die Anwendung von Migalastat bei Frauen in gebärfähigem Alter, die keine sichere Kontrazeption betreiben, wird nicht empfohlen.
- Wenn Betroffene 4–6 ERT-Behandlungen bei guter Verträglichkeit in der Klinik bzw. Praxis erhalten haben, kann eine Verlagerung der Infusionen in die häusliche Umgebung angeboten werden (Heiminfusionstherapie).
- PatientInnen zeigen ein unterschiedliches therapeutisches Ansprechen, was u. a. durch die Schwere der Erkrankung bei Therapie-Initiierung, mögliche Komorbiditäten, die Therapieadhärenz und die zugrunde liegende genetische Variante mitbedingt sein kann.
- Klinische Verlaufskontrollen (mindestens jährlich) in einem interdisziplinären Fabry-Zentrum sind unerlässlich.

# Inhalt

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Einführung .....</b>   | <b>11</b> |
| <b>2</b>  | <b>Ziele und Anwendungsbereich.....</b>                         | <b>11</b> |
| <b>3</b>  | <b>Klassifikation und Epidemiologie .....</b>                   | <b>12</b> |
| <b>4</b>  | <b>Pathophysiologie .....</b>                                   | <b>12</b> |
| <b>5</b>  | <b>Verlauf der Erkrankung.....</b>                              | <b>13</b> |
| <b>6</b>  | <b>Betroffene Organsysteme.....</b>                             | <b>14</b> |
| 6.1       | Nieren.....   | 14        |
| 6.2       | Herz .....  | 15        |
| 6.3       | Nervensystem.....   | 17        |
| 6.4       | Psyche.....   | 24        |
| 6.5       | Gastrointestinaltrakt .....                                     | 24        |
| 6.6       | Sinnesorgane .....  | 26        |
| 6.7       | Haut .....  | 28        |
| 6.8       | Andere Manifestationen des M. Fabry .....                       | 29        |
| <b>7</b>  | <b>Diagnostik bei Verdacht auf M. Fabry .....</b>               | <b>29</b> |
| 7.1       | Bestimmung der AGLA-Aktivität.....                              | 30        |
| 7.2       | Molekulargenetische Untersuchung .....                          | 31        |
| 7.3       | Familienuntersuchung und humangenetische Beratung .....         | 33        |
| 7.4       | Bestimmung von Gb3 und Lyso-Gb3 .....                           | 34        |
| 7.5       | Differenzialdiagnose.....                                       | 34        |
| <b>8</b>  | <b>Diagnostik bei bestätigtem M. Fabry.....</b>                 | <b>35</b> |
| 8.1       | Nieren.....   | 36        |
| 8.2       | Herz .....  | 37        |
| 8.3       | Nervensystem.....   | 39        |
| 8.4       | Psyche.....   | 40        |
| 8.5       | Gastrointestinaltrakt .....                                     | 40        |
| 8.6       | Sinnesorgane .....  | 41        |
| <b>9</b>  | <b>Lebensqualität .....</b>                                     | <b>42</b> |
| <b>10</b> | <b>Therapie und Betreuung.....</b>                              | <b>43</b> |
| 10.1      | Enzymersatztherapie (ERT) .....                                 | 43        |
| 10.2      | Chaperontherapie .....  | 50        |
| 10.3      | Begleittherapien .....  | 53        |
| <b>11</b> | <b>Finanzierung der Leitlinie .....</b>                         | <b>57</b> |
| <b>12</b> | <b>Evidenzniveau.....</b>                                       | <b>57</b> |
| <b>13</b> | <b>Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege.....</b> | <b>57</b> |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>14</b> | <b>Verfahren zur Konsensbildung .....</b>                                 | <b>57</b> |
| <b>15</b> | <b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b> | <b>58</b> |
| <b>16</b> | <b>Gültigkeitsdauer.....</b>  | <b>59</b> |
| <b>17</b> | <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>  | <b>60</b> |
|           | <b>Literatur.....</b>   | <b>61</b> |

## 1 Einführung

Morbus Anderson-Fabry (im weiteren Verlauf als M. Fabry bezeichnet) ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch eine reduzierte bzw. fehlende Aktivität der alpha-Galaktosidase A (AGLA) gekennzeichnet ist, was zur Akkumulation von Sphingolipiden (u. a. von Globotriaosylceramid (Gb3) und seiner deacylierten Form (Lyso-Gb3)) in verschiedenen Organen des Körpers führt. Die PatientInnen werden mit Einzelsymptomen oder mit mehreren Symptomen vorstellig, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein können. Beteiligt sind typischerweise die Nieren, das Herz, das ZNS und das PNS, der Gastrointestinaltrakt, die Ohren, die Augen und die Haut. Die korrespondierenden, z. T. lebenslimitierenden Symptome und Manifestationen sind eine Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie und Arrhythmie, rezidivierende Schlaganfälle, affektive und/oder kognitive Störungen, Fabry-assoziierte Schmerzen, Engpasssyndrome (z. B. Karpaltunnelsyndrom), chronischer Schwind- oder Drehschwindel, Hypo- bzw. Anhidrose, meist schwierig klassifizierbare gastrointestinale Beschwerden, rezidivierende Hörstürze sowie pathognomonische, jedoch asymptomatische Cornea verticillata der Augen und Angiokeratome der Haut. Unbehandelt schränkt M. Fabry die Lebensqualität der PatientInnen deutlich ein und verkürzt die Lebenserwartung bei beiden Geschlechtern. Hauptursachen für die Morbidität und Mortalität sind renale, kardiale und zerebrovaskuläre Beteiligungen, die zu Nieren- und Herzversagen bzw. Schlaganfall bereits in jungem Alter führen können. M. Fabry weist eine hohe klinische Variabilität auf. Die Diagnose wird oft erst mit einer Latenz von bis zu zehn Jahren interdisziplinär gestellt. Gerade bei Kindern kommt es häufig vor, dass Hinweise auf M. Fabry nicht erkannt oder fehlgedeutet werden.

## 2 Ziele und Anwendungsbereich

Die vorliegende Leitlinie fasst die klinische Vielfalt des M. Fabry nach dem aktuellen Kenntnisstand zusammen und gibt eine Anleitung zur kooperativ-interdisziplinären Diagnostik und Therapie der Erkrankung. Im Mittelpunkt steht das Ziel, folgende Informationen und Handlungsrichtlinien verfügbar zu machen:

**evidenzbasierter Leitfaden zur schnellen, patienten- und ressourcenschonenden Diagnosefindung**

**rationale Entscheidungshilfen zur Therapie-Initiierung**

Diese Leitlinie ist fachübergreifend angelegt. Sie richtet sich in erster Linie an klinisch tätige NeurologInnen und zur Orientierung u. a. an NephrologInnen, KardiologInnen, Kinder-/JugendmedizinerInnen, HumangenetikerInnen, GastroenterologInnen, PhoniaterInnen und PädaudiologInnen, Hals-Nasen-Ohren-ÄrztInnen, OphthalmologInnen und AllgemeinmedizinerInnen.

**Versorgungssektor**

Ambulant, stationär, Früherkennung, Diagnostik, Therapie, primärärztliche Versorgung, fachärztliche Versorgung.

### 3 Klassifikation und Epidemiologie

M. Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit und seltene Erkrankung. Untersuchungen zur Häufigkeit zeigten Prävalenzraten von 1 : 40.000 bis 1 : 117.000 Lebendgeburten (Meikle et al., 1999; Poorthuis et al., 1999), die Angaben aus verschiedenen Ländern schwanken dabei erheblich. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Erkrankung häufiger vorkommt als bisher angenommen. So wurde etwa in verschiedenen Screeningprogrammen eine Inzidenz von 1 : 4600 (Spada et al., 2006) und von 1 : 1250 (Hwu et al., 2009) beschrieben.

**M. Fabry betrifft besonders Männer, jedoch erkranken Frauen ebenfalls, wobei der Verlauf milder und die Prognose meist besser sein kann. Frauen können allerdings ebenso wie Männer jede Krankheitsschwere erreichen.**

Kommentar: Das mittlere Manifestationsalter liegt bei Männern, die eine sicher pathogene, sogenannte klassische genetische Variante tragen (d. h. früher Beginn typischer Symptome (Arends et al., 2017b; van der Tol et al., 2016)), zwischen 3 und 10 Jahren, bei Frauen zwischen 6 und 15 Jahren (MacDermot et al., 2001a; Ramaswami et al., 2006a; Ries et al., 2003). Während Männer häufig früher und schwerer erkranken, können auch Frauen mit M. Fabry jede Krankheitsschwere erreichen (Beck and Cox, 2019). Bei unbehandelter Erkrankung schränken Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie und Schlaganfälle die Lebenserwartung der Betroffenen ein, dies um etwa 20 Jahre bei Männern und um 10 Jahre bei Frauen (Germain, 2010; MacDermot et al., 2001b).

### 4 Pathophysiologie

Dem M. Fabry liegen genetische Varianten im kodierenden Gen der AGLA (GLA) zugrunde, das das lysosomale Enzym kodiert. Im GLA-Gen wurden bisher über 900 Varianten identifiziert (Stenson et al., 2017, Human Gene Mutation Database; <http://www.hgmd.org>; <http://fabry-database.org/mutants/>). Durch die eingeschränkte bzw. fehlende Funktion der AGLA werden Glykosphingolipide, hierunter v. a. Gb3, unzureichend metabolisiert und akkumulieren in verschiedenen Körperzellen. Die Akkumulation wird u. a. von der Art der zugrunde liegenden genetischen Variante und auch dem Geschlecht beeinflusst. Glykosphingolipid-Ablagerungen finden sich u. a. in:

- Nieren (Podozyten, Mesangial-, Endothel- und Tubulusepithelzellen)
- Herz (Myokardzellen, Endothelzellen und Fibroblasten, spezifisches Reizleitungssystem)
- PNS (Neurone der Spinalganglien und des autonomen Nervensystems)
- ZNS (zentrale Neurone)
- Blutgefäßen (endotheliale, peritheliale und glatte Muskelzellen)

Es wird angenommen, dass Gb3 nachgeschaltete Prozesse der Inflammation, ischämischen Hypertrophie und Fibrose beeinflusst (Stamerra et al., 2021). Auch die deacylierte Form von Gb3, Lyso-Gb3, spielt möglicherweise eine pathogenetische Rolle, indem es die Proliferation der glatten Muskulatur fördert (Rombach et al., 2010). Da die fortschreitende Akkumulation der Glykosphingolipide zahlreiche Organe

und Gewebe betrifft, zeigen die PatientInnen oft eine Multiorganerkrankung mit zahlreichen Merkmalen und Symptomen, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein können (Germain, 2010; Rajan et al., 2021).

## 5 Verlauf der Erkrankung

**Der klinische Phänotyp kann bei M. Fabry sehr variabel sein und die meisten Symptome nehmen altersabhängig zu.**

Kommentar: Die Symptome des M. Fabry verändern sich in den verschiedenen Altersstufen (s. Tabelle 1) und nicht selten stehen einzelne Organmanifestationen im Vordergrund. Gewöhnlich nehmen die Anzahl der involvierten Organsysteme und der Schweregrad der Symptome mit dem Alter der PatientInnen zu (Laney et al., 2015; Mehta et al., 2004).

**Tabelle 1. Typische Merkmale und Symptome des M. Fabry in Abhängigkeit vom Alter (adaptiert nach (Mehta et al., 2010))**

| Typisches Alter                            | Symptome und Befunde   |
|--|--|
| Kindheit und Adoleszenz ( $\leq 16$ Jahre) | <ul style="list-style-type: none"> <li>erste renale und kardiale Auffälligkeiten (z. B. Mikroalbuminurie, Proteinurie, autonome kardiale Fehlregulation etwa mit abnormer Herzfrequenzvariabilität)</li> <li>Fabry-assoziierte Schmerzen</li> <li>Hitze- und/oder Kälteintoleranz</li> <li>Dyshidrose (Hypohidrose, Anhidrose)</li> <li>Dreh- und Schwankschwindel (akut und permanent)</li> <li>wiederholte Hörstürze, Tinnitus</li> <li>gastrointestinale Beschwerden, abdominale Schmerzen</li> <li>Fatigue</li> <li>ophthalmologische Auffälligkeiten (z. B. Cornea verticillata, asymptomatisch)</li> <li>Angiokeratome (asymptomatisch)</li> </ul> |
| Frühes Erwachsenenalter (17–30 Jahre)      | <p>Zusätzlich zu o. g. Symptomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niere: Proteinurie und fortschreitende Niereninsuffizienz</li> <li>Herz: hypertrophe Kardiomyopathie, pathologische Bradykardien, chronotrope Inkompetenz, Arrhythmien</li> <li>ZNS: TIA, Schlaganfall</li> <li>ZNS: kognitive und affektive Symptome (z. B. Depression)</li> </ul>   |
| Späteres Erwachsenenalter ( $> 30$ Jahre)  | <p>Progression der o. g. Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niereninsuffizienz bis zur Dialysepflichtigkeit</li> <li>Herzinsuffizienz, Arrhythmie</li> <li>Rezidivierende TIA und Schlaganfälle</li> </ul>   |

**Abkürzungen:** LVH = linksventrikuläre Hypertrophie, TIA = transitorische ischämische Attacke, ZNS = zentrales Nervensystem

## 6 Betroffene Organsysteme

### 6.1 Nieren

Der elektronenmikroskopische Nachweis klassischer Gb3-Ablagerungen in einer Nierenbiopsie wird zur Diagnosesicherung dann empfohlen, wenn die übliche laborchemische und molekulargenetische Diagnostik unklar bleibt (Biegstraaten et al., 2015). Sie liefert aber in der Regel keine klinisch relevanten Zusatzinformationen, wenn die Diagnose eines M. Fabry laborchemisch, molekulargenetisch und/oder klinisch anhand anderer typischer Manifestationen gesichert ist. Der Stellenwert eines Nierenbiopsiebefundes hinsichtlich therapeutischer Konsequenzen ist bisher unzureichend untersucht. Die histologische Diagnose einer Fabry-Nephropathie erfolgt in der Regel lichtmikroskopisch, am besten mittels einer Toluidinblau-Färbung. Eine immunhistologische oder elektronenmikroskopische Untersuchung zeigt die meist zwiebelschalenförmigen Ceramidablagerungen („zebra bodies“). Bei fortgeschrittener Schädigung des Nierenparenchyms und der damit einhergehenden Funktionsverschlechterung entstehen eine interstitielle Fibrose und fokale Sklerose der Glomerula mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad (Feriozzi and Rozenfeld, 2021; Waldek and Feriozzi, 2014). Mittels Nierenbiopsien von 59 Fabry-PatientInnen aus 11 Zentren wurde ein standardisierter Algorithmus sowohl von Fabry-spezifischen als auch von allgemeinen Veränderungen entwickelt, aus dem sich der histologische Schweregrad der Fabry-Nephropathie abschätzen lässt (Fogo et al., 2010). Eine klinische Prognoseabschätzung ist hieraus noch nicht ableitbar und bleibt weiterführenden Untersuchungen und Verlaufskontrollen vorbehalten.

**PatientInnen mit Mikroalbuminurie unklarer Genese oder Proteinurie sollten auf das Vorliegen eines M. Fabry untersucht werden.**

Kommentar: Die chronische Nierenerkrankung mit einem progressiven Verlust der Nierenfunktion, oft in Kombination mit einer Albuminurie/Proteinurie, ist ein Kardinalsymptom des M. Fabry (Feriozzi and Rozenfeld, 2021; Ortiz et al., 2008). Die Fabry-Nephropathie ist sowohl ein morphologischer als auch ein klinisch-funktionaler Begriff. Sie lässt sich hinsichtlich Diagnose und Verlauf sowohl bioptisch als auch durch laborchemische Parameter der Nierenfunktion charakterisieren. Die unzureichende Funktion der AGLA führt zu Glykosphingolipidablagerungen in den Zellen des Nierengewebes. Hieraus können eine Glomerulosklerose und eine interstitielle Fibrose mit Albuminurie/Proteinurie und Niereninsuffizienz resultieren. Im United States Renal Data System, das alle DialysepatientInnen in den USA erfasst, wurde ein M. Fabry bei 42 von 250.352 PatientInnen, d. h. mit einer Frequenz von 0,16 ‰, festgestellt (Thadhani et al., 2002). Im Vergleich zu Screeningstudien bei DialysepatientInnen ist diese Prävalenzrate möglicherweise zu niedrig (Linthorst et al., 2010). Eine Zusammenstellung von 19 Publikationen, die Fabry-Screeninguntersuchungen bei DialysepatientInnen beschreiben, zeigte für Männer eine Prävalenz von 0,35 %, für Frauen von 0,18 % (Okur et al., 2013).

**PatientInnen mit Einschränkung der Nierenfunktion unklarer Genese ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) sollten auf das Vorliegen eines M. Fabry untersucht werden.**

Kommentar: Die Fabry-Nephropathie kann initial mit einer Hyperfiltration einhergehen (Waldek and Feriozzi, 2014). Für Männer zeigte eine Erhebung anhand von 105 Betroffenen, dass die Nephropathie

klinisch in der Regel mit einer Albuminurie/Proteinurie beginnt und nach Manifestation einer chronischen Niereninsuffizienz zur Dialysepflichtigkeit führen kann (Branton et al., 2002b). Im Mittel werden erste klinische Zeichen der Nephropathie im Alter von 20 Jahren beobachtet, eine terminale Niereninsuffizienz tritt durchschnittlich mit 38 Jahren ein (Eng et al., 2007; Ortiz et al., 2010; Waldek and Feriozzi, 2014). Die altersbezogene Variabilität ist hoch und initiale Zeichen einer Fabry-Nephropathie sind schon bei Kindern und Jugendlichen beschrieben (Tondel et al., 2008). Unbehandelte Fabry-PatientInnen können einen jährlichen GFR-Verlust von bis zu 8–12 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufweisen (Branton et al., 2002a; Schwarting et al., 2006). Bekannte Progressionsfaktoren sind das männliche Geschlecht, das Vorliegen einer unzureichend eingestellten Hypertonie, das Ausmaß einer Proteinurie und ein fortgeschrittenes chronic kidney disease (CKD)-Stadium (Feriozzi et al., 2012; Schiffmann et al., 2009; Waldek and Feriozzi, 2014). Bei Fabry-PatientInnen mit progredienter Niereninsuffizienz ist die kardiovaskuläre Morbidität erhöht (Talbot et al., 2015). Dabei bestimmt das Ausmaß der Niereninsuffizienz den Krankheitsverlauf unter ERT (Lenders et al., 2016b). Bei Frauen tritt eine Nierenbeteiligung in der Regel später auf und hat einen weniger rasch progredienten Verlauf (Ortiz et al., 2008). Trotzdem ist das Risiko für eine Fabry-Nephropathie auch bei Frauen erheblich (Schiffmann et al., 2009).

**Das früheste Zeichen einer klinisch relevanten Nierenbeteiligung bei M. Fabry ist die Proteinurie, die sich bei 10 % aller Kinder mit M. Fabry unter 18 Jahren nachweisen lässt.**

Kommentar: In Einzelfällen wurde eine Albuminurie/Proteinurie schon im Alter von 2 Jahren nachgewiesen (Tondel et al., 2008). Ursächlich liegt der Niereninsuffizienz bei M. Fabry u. a. eine glomeruläre Schädigung zugrunde (Branton et al., 2002b; Tondel et al., 2008). Nierenbiopsien bei Kindern haben Glykosphingolipidablagerungen in allen Nierenzellen, insbesondere den Podozyten, sowie tubulointerstitielle und/oder vaskuläre Veränderungen gezeigt, die offenbar frühzeitig und bereits vor einer klinischen Nierenfunktionseinschränkung auftreten (Tondel et al., 2008; Wijburg et al., 2015). Auch beim Erwachsenen lassen sich schon im frühen Stadium einer Nierenerkrankung charakteristische histologische Veränderungen nachweisen. Der Schweregrad einer Nierenfunktionseinschränkung korreliert dabei mit dem Ausmaß der arteriolen und glomerulären Sklerose (Fogo et al., 2010; Waldek and Feriozzi, 2014).

## 6.2 Herz

**Etwas mehr als die Hälfte aller PatientInnen mit M. Fabry entwickeln im Verlauf eine typische Kardiomyopathie.**

Kommentar: Prinzipiell kann die metabolische Konsequenz der AGLA-Defizienz alle kardialen Strukturen in Mitleidenschaft ziehen, einschließlich Myokard, Reizleitungssystem und Herzklappen (Frustaci and Chimenti, 2007; Linhart et al., 2007; Mehta et al., 2004; Pieroni et al., 2021; Weidemann et al., 2009). In einer Untersuchung zeigten mehr als 50 % aller PatientInnen mit M. Fabry bereits im Alter von durchschnittlich 36 Jahren eine kardiale Beteiligung (Linhart et al., 2007).

Typische kardiale Befunde bei M. Fabry sind:

- LVH (meist konzentrische Form) (Kampmann et al., 2008; Linhart et al., 2007)

- im Spätstadium asymmetrische Hypertrophie mit verdicktem Septum und Ausdünnung der posterolateralen Wand aufgrund von Fibrose (Takenaka et al., 2008; Weidemann et al., 2016)
- intramyokardiale Fibrose (Moon et al., 2003; Weidemann et al., 2005; Weidemann et al., 2009; Weidemann and Reiser, 2019)
- Bei Frauen kann eine intramyokardiale Fibrose ohne LVH vorliegen (Niemann et al., 2011a) .
- EKG-Veränderungen mit kurzer P-Welle und PR-Intervall (eher im frühen Stadium), Zunahme der QRS-Breite und Repolarisationsstörungen (eher im späteren Stadium) (Namdar et al., 2011)
- Herzrhythmusstörungen, deren Frequenz mit dem Alter zunimmt (paroxysmales oder permanentes Vorhofflimmern, nicht anhaltende und anhaltende ventrikuläre Tachykardien) (Krämer et al., 2014; Shah et al., 2005; Weidemann et al., 2016)
- Klappendysfunktion (Mitralklappe, Aortenklappe) (Weidemann et al., 2009)

#### **Auch Kinder und Jugendliche können bereits von kardialen Symptomen betroffen sein.**

Kommentar: In einer Untersuchung bei 20 pädiatrischen Fabry-PatientInnen wurden bei allen Betroffenen ein erhöhter LVMI (linksventrikuläre Herzmasse über der 75. Perzentile) und eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität gefunden (Kampmann et al., 2008). In einer Studie zur kardialen Manifestation bei 8 Jungen und 12 Mädchen wiesen alle Kinder in der echokardiographischen Untersuchung eine linksventrikuläre Herzmasse über der 75. Perzentile auf (Kampmann et al., 2008). 35 % der Kinder mit M. Fabry zeigten eine klassische LVH (Hopkin et al., 2008; Kampmann et al., 2008; Linhart et al., 2007). Die Herzvergrößerung ging nicht mit einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion einher. Im Langzeit-EKG wurde bei Jungen (> 8 Jahre) eine Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität als mögliches erstes Zeichen einer autonomen Fehlregulation des Herzens beobachtet (Kampmann et al., 2008).

#### **Die LVH ist der führende Befund der Fabry-Kardiomyopathie beim Mann.**

Kommentar: Bei mehr als 50 % der Männer und bei rund 33 % der Frauen mit M. Fabry wird eine LVH beobachtet (Linhart et al., 2007; Weidemann et al., 2005). Männer entwickeln früher eine LVH als Frauen (Niemann et al., 2011a). Für die LVH besteht eine positive Korrelation mit der Arrhythmie-Frequenz (Krämer et al., 2014) und mit Erkrankungen der Mitralk- bzw. Aortenklappe (Linhart et al., 2007). Unbehandelt verläuft die LVH progredient. Eine Obstruktion der linksventrikulären Ausflussbahn wird im Rahmen der Hypertrophie nur extrem selten gesehen. Bei den meisten PatientInnen handelt es sich um eine konzentrische LVH (Linhart et al., 2007; Weidemann et al., 2005). Nur bei fortgeschrittenen Kardiomyopathien kann es aufgrund der Ausdünnung in der posterolateralen Wand zu einer asymmetrischen septumbetonten Hypertrophie kommen (Moon et al., 2003; Niemann et al., 2011b; Takenaka et al., 2008; Weidemann et al., 2005; Weidemann et al., 2009; Weidemann et al., 2011; Weidemann et al., 2016).

#### **Typisch für die fortgeschrittene Kardiomyopathie ist eine intramyokardiale Fibrose.**

Kommentar: Die myokardiale Fibrose zeigt sich im fortgeschrittenen Stadium der Kardiomyopathie typischerweise in den basalen posterolateralen Segmenten (Moon et al., 2003; Niemann et al., 2011b;

Weidemann et al., 2005; Weidemann et al., 2009; Weidemann et al., 2011). Sie kann mittels „late enhancement imaging“ in der Kernspintomographie nachgewiesen werden. Indirekt kann man die Fibrose auch in der Echokardiographie mittels „speckle tracking imaging“ darstellen (Krämer et al., 2013). Im Spätstadium zeigt sich dann auch eine Ausdünnung dieser Wandabschnitte mit regionalen Wandbewegungsstörungen, die leicht mit einem abgelaufenen Myokardinfarkt verwechselt werden können. Diese sogenannte Replacement-Fibrose geht mit einer schlechteren Prognose einher (Krämer et al., 2014; Weidemann et al., 2009). Frauen können die Fibrose vor einer manifesten Kardiomyopathie entwickeln (Niemann et al., 2011a). Diese befindet sich auch in den posterolateralen Segmenten, ist aber oft nicht so ausgeprägt wie bei Männern.

### **Komplikationen bei der kardialen Manifestation zählen zu den Haupttodesursachen bei M. Fabry.**

Kommentar: Bei 2869 Fabry-Betroffenen wurde der natürliche Krankheitsverlauf hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse Myokardinfarkt, Herzversagen oder kardial bedingter Tod untersucht. Insgesamt 5,8 % der Männer und 3,7 % der Frauen hatten im Alter von durchschnittlich 45 bzw. 54 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Am häufigsten wurde Herzversagen dokumentiert (3,5 % der Männer und 2,3 % der Frauen). Bei normotensiven PatientInnen erwies sich eine ventrikuläre Hypertrophie als starker Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (Schwellenwerte: Männer Septum enddiastolisch > 11 mm, Frauen Septum enddiastolisch > 10 mm) (Patel et al., 2011). Maligne Herzrhythmusstörungen scheinen bei vielen Fabry-PatientInnen für den plötzlichen Herztod verantwortlich zu sein (Krämer et al., 2014; Shah et al., 2005). Insbesondere PatientInnen mit deutlicher myokardialer Fibrose zeigen diese malignen Herzrhythmusstörungen (Krämer et al., 2014; Weidemann et al., 2016). Viele PatientInnen im fortgeschrittenen Kardiomyopathiestadium entwickeln auch intermittierendes Vorhofflimmern, das zu Schlaganfällen führen kann (Weidemann et al., 2016).

## **6.3 Nervensystem**

### **6.3.1 Peripheres Nervensystem**

#### **Fabry-assoziierte Schmerzen sind eines der frühesten und häufigsten Symptome des M. Fabry.**

Kommentar: Die Angaben zur Prävalenz von Fabry-assoziierten Schmerzen schwanken für Männer zwischen 33 % (Üçeyler et al., 2011; Üçeyler et al., 2014a) und bis zu 80 % (Hoffmann et al., 2005; MacDermot and MacDermot, 2001). Auch bei Frauen reichen die Angaben zur Prävalenz von Schmerzen von 25 % (Üçeyler et al., 2011; Üçeyler et al., 2014a) bis zu 70 % (Hoffmann et al., 2005; MacDermot et al., 2001a). Es lassen sich bei Fabry-assoziierten Schmerzen vier Phänotypen unterscheiden (Üçeyler et al., 2014a). Am häufigsten finden sich episodische Schmerzen, während permanente Schmerzen selten berichtet werden. Unter den episodischen Schmerzen sind auslösbare Schmerzattacken am häufigsten, gefolgt von evozierten Schmerzen im Sinne einer Allodynie (d. h., normalerweise nicht schmerzhaft Reize werden als schmerzhaft wahrgenommen) oder Hyperalgesie (d. h., schmerzhaft Reize werden als besonders schmerzhaft wahrgenommen). Des Weiteren lassen sich Schmerzkrisen abgrenzen, worunter stärkste Schmerzen verstanden werden, die mit oder ohne Auslöser auftreten, sich über den ganzen Körper ausdehnen können und für Stunden bis Tage anhalten. Nicht selten ist bei diesen therapierefraktären Schmerzzuständen die Hospitalisierung der PatientInnen notwendig.

Charakteristischerweise treten Fabry-assoziierte Schmerzen an den Akren auf und sind mit Brennen, Kribbeln oder einem Taubheitsgefühl an den Extremitäten vergesellschaftet. Prinzipiell kann aber auch jede andere Körperregion betroffen sein (z. B. Nacken- bzw. Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen (Hoffmann et al., 2007a; Üçeyler et al., 2014a)). Typische Auslöser Fabry-assoziiierter Schmerzen sind z. B. Hitze, Kälte, körperliche Aktivität, Fieber bzw. fieberhafte Infekte.

**Fabry-assoziierte Schmerzen können bereits im Kindesalter erhebliche Beschwerden verursachen.**

Kommentar: Übereinstimmend mit den Prävalenzdaten bei Erwachsenen wird die Häufigkeit von Schmerzattacken bei Kindern mit mehr als 60 % für beide Geschlechter angegeben. Chronische Schmerzen hingegen berichteten nur ca. 1/3 der Kinder (Ramaswami et al., 2006a). In einer retrospektiven Analyse fanden sich akute Schmerzen bei männlichen Patienten durchschnittlich ab dem 14. Lebensjahr, bei Patientinnen etwa ab dem 19. Lebensjahr (Hoffmann et al., 2007a). Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass erste Schmerzsymptome bereits bei Kindern unter 5 Jahren auftreten können (Laney et al., 2015).

**Eine Small Fiber Neuropathie (SFN) ist bei PatientInnen mit M. Fabry häufig und trägt wahrscheinlich zu Fabry-assoziierten Schmerzen bei.**

Kommentar: Frühe Untersuchungen an Autopsiegewebe von Fabry-PatientInnen ergaben Hinweise auf eine Beteiligung der Spinalganglien und, damit assoziiert, der kleinkalibrigen A $\delta$ - und C-Nervenfasern, die u. a. für die Schmerzvermittlung verantwortlich sind (Kahn, 1973; Kaye et al., 1988). Mittels Kernspintomographie konnten bei PatientInnen mit M. Fabry vergrößerte Spinalganglien nachgewiesen werden mit auch reduzierter Perfusion, wobei die pathophysiologische Grundlage unbekannt ist (Godel et al., 2017). Tierexperimentelle Untersuchungen an Mausmodellen des M. Fabry geben eindeutige Hinweise auf eine altersabhängige Störung der thermischen Wahrnehmung (Lakoma et al., 2016; Üçeyler et al., 2016) und auf eine Funktionsbeeinträchtigung der Spinalganglienneurone, die möglicherweise auf einer Fehlfunktion spannungsabhängiger Natriumkanäle beruht (Hofmann et al., 2018; Weissmann et al., 2021). Bei PatientInnen mit M. Fabry fand sich in zwei Studien eine positive Korrelation zwischen der Reduktion der intraepidermalen Nervenfaserdichte und der Nierenfunktion, wobei die Kausalität unklar ist (Schiffmann et al., 2006a; Üçeyler et al., 2011). Eine SFN ist die vorherrschende Neuropathie bei M. Fabry. Eine Polyneuropathie, also eine Erkrankung der großkalibrigen Nervenfasern, ist selten und kann etwa mit Urämie bei Niereninsuffizienz assoziiert sein (Üçeyler et al., 2011; Üçeyler et al., 2013). Mit zunehmender Krankheitsschwere scheint die Rarefizierung der intraepidermalen Nervenfasern ausgeprägter zu sein; analog fallen die Funktionstests (insbesondere Kälte- und Wärmewahrnehmungsschwellen) bei schwerer erkrankten PatientInnen schlechter aus (Üçeyler et al., 2013). Bei Verdacht auf eine SFN bei M. Fabry sollten eine Hautstanzbiopsie vom lateralen Unterschenkel und Oberschenkel (oder Rücken, d. h. stammferne und stammnahe Biopsie) zur Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte und eine quantitative sensorische Testung (QST) zur Bestimmung der thermischen Wahrnehmungs- und Schmerzschwellen erfolgen (Üçeyler et al., 2011; Üçeyler et al., 2013). Typischer Befund in der Hautbiopsie ist eine Denervierung. Bei der QST finden sich in erster Linie angehobene Kaltdetektionsschwellen, die auch unter ERT progredient sind (Maag et al., 2008; Üçeyler et al., 2011). Zur Beurteilung des Verlaufs der SFN

bei M. Fabry kann der QST aufgrund ihrer nicht invasiven Natur der Vorzug gegeben werden, wobei wiederholte Hautbiopsien bei minimalinvasiver Methodik ebenfalls möglich sind.

**Bei PatientInnen mit einer SFN und Fabry-typischen Symptomen sollte M. Fabry als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden.**

Kommentar: In Patientenpopulationen mit SFN unklarer Genese wird die Häufigkeit von an M. Fabry erkrankten Individuen unterschiedlich angegeben (0–4 %). Bei typischer klinischer Präsentation und insbesondere positiver Familienanamnese sollte die Differenzialdiagnose eines M. Fabry berücksichtigt werden. Während in einer kleinen Gruppe von PatientInnen (n = 24) mit einer isolierten SFN bei einem Patienten eine typische krankheitsverursachende genetische Variante beschrieben wurde (Tanislav et al., 2011), ließ sich dieser Befund in einer großen Gruppe von PatientInnen (n = 725) mit einer isolierten SFN nicht bestätigen (de Greef et al., 2016): In dieser Studie wurde bei allen StudienteilnehmerInnen die Enzymaktivität geprüft und bei 509 PatientInnen auch eine molekulargenetische Untersuchung vorgenommen. Unter Berücksichtigung beider Untersuchungsmethoden konnte die Diagnose M. Fabry in keinem der Fälle bestätigt werden (de Greef et al., 2016).

**Bei PatientInnen mit M. Fabry können besonders in jungem Lebensalter Engpasssyndrome auftreten.**

Kommentar: In einer retrospektiven Analyse wurde von einem Karpaltunnelsyndrom bei jungen PatientInnen mit M. Fabry berichtet (Lidove et al., 2016). In der Beschreibung von drei männlichen Patientenfällen wurde ebenfalls ein ein- bzw. beidseitiges Karpaltunnelsyndrom gefunden (Ghali et al., 2012).

### 6.3.2 Zentrales Nervensystem

**Die transitorische ischämische Attacke (TIA) oder ein Schlaganfall sind häufige Ereignisse bei PatientInnen mit M. Fabry.**

Kommentar: In einer retrospektiven Studie wurde beschrieben, dass fast 25 % der PatientInnen im Verlauf ihrer Fabry-Erkrankung ein zerebrovaskuläres Ereignis erlitten haben (Buechner et al., 2008). In einer weiteren retrospektiven Analyse wurden Daten von 2446 Fabry-PatientInnen aus einem Register bezüglich der Häufigkeit und des Alters bei Auftreten von zerebrovaskulären Ereignissen untersucht. Zum Zeitpunkt der Erhebung wiesen 6,9 % der Männer und 4,3 % der Frauen ein zerebrovaskuläres Ereignis auf. Hierbei fanden sich vorwiegend ischämische zerebrale Infarkte (87 %), bei 13 % fanden sich Hirnblutungen. Analog zur Allgemeinbevölkerung steigt die Schlaganfallinzidenz mit zunehmendem Alter auch in Fabry-Populationen, dennoch wiesen Fabry-PatientInnen ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall auf (Sims et al., 2009). Beispielsweise war das Schlaganfallrisiko eines männlichen Fabry-Patienten im Alter zwischen 35 und 45 ca. 12-fach höher im Vergleich zu korrespondierenden Individuen in der Normalbevölkerung (Sims et al., 2009). In einem Kollektiv von 304 Fabry-PatientInnen mit einem medianen Alter von 41 Jahren wurde eine auf die gesamte Lebensspanne errechnete Schlaganfallprävalenz von 10 % berichtet (Lenders et al., 2015).

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt einer TIA oder eines Schlaganfalls betrug bei betroffenen Männern 34 Jahre und bei Frauen 54 Jahre (Buechner et al., 2008; Sims et al., 2009). Andere Untersuchungen bestätigten, dass Männer mit M. Fabry im Durchschnitt früher betroffen sind als Frauen. TIA wurden

auch bei Kindern berichtet (Mehta et al., 2004; Pintos-Morell and Beck, 2009; Ramaswami et al., 2006a). 16 % der PatientInnen, bei denen der M. Fabry nach einem zerebrovaskulären Ereignis diagnostiziert wurde, hatten eine TIA; bei 79 % fand sich ein Schlaganfall (Rolfs et al., 2013). Bei 22 % der PatientInnen war das aktuelle Ereignis bereits ein Rezidiv (Rolfs et al., 2013). Bei Fabry-PatientInnen mit akutem Schlaganfall war die ischämische Läsion in 41 % der Fälle in der hinteren Zirkulation und bei 59 % der Betroffenen in der vorderen Zirkulation zu finden (Fazekas et al., 2015). In einer kleinen Gruppe von 28 PatientInnen mit M. Fabry (identifiziert aus 721 Schlaganfällen unklarer Genese) fanden sich bei 46 % dieser PatientInnen zerebrovaskuläre Ereignisse im vertebrobasilären Stromgebiet (Rolfs et al., 2005). Bildmorphologisch fand sich mittels kranieller Computertomographie bzw. Kernspintomographie (cMRT) allerdings kein Fabry-spezifisches Muster in der Verteilung und Morphologie akuter Läsionen. In einer retrospektiven Datenanalyse von 2101 Fabry-PatientInnen mit nachgewiesenem Schlaganfall im hinteren bzw. vorderen Stromgebiet wurden differenzielle Ätiologien herausgearbeitet; die AutorInnen kamen zu dem Schluss, dass insbesondere bei Schlaganfällen im hinteren Stromgebiet Dissektionen der Vertebralarterien und ein offenes Foramen ovale ausgeschlossen werden sollten (von Sarnowski et al., 2017). Ein offenes Foramen ovale war zuvor in einer retrospektiven Analyse von jungen Fabry-PatientInnen mit Schlaganfall in ca. 25 % der Fälle als mögliche Ursache des Schlaganfalls gefunden worden (Huber et al., 2017).

#### **Schlaganfall kann im Einzelfall die Erstmanifestation des M. Fabry sein.**

Kommentar: Ein zerebrovaskuläres Ereignis kann gemeinsam mit renalen und kardialen Manifestationen auftreten (Mehta and Ginsberg, 2005; Schiffmann et al., 2009). In einer Studie wurde gezeigt, dass vor dem ersten Schlaganfall bei fast 71 % der Männer und 77 % der Frauen mit M. Fabry keine renale oder kardiale Erkrankung diagnostiziert worden war; 50 % der männlichen und 38 % der weiblichen Patienten erlitten ihren ersten Schlaganfall vor Diagnosestellung des M. Fabry (Sims et al., 2009). Insgesamt sind Schlaganfall- und TIA-Rezidive bei Fabry-PatientInnen häufig und mit einer schlechteren Krankheitsprognose assoziiert (Grewal, 1994; Mitsias and Levine, 1996). In einer israelischen Studie wurde bei vier von 114 PatientInnen mit Schlaganfall eine genetische Variante im *GLA*-Gen identifiziert, sodass die AutorInnen folgern, dass eine Fabry-Diagnostik bei allen SchlaganfallpatientInnen in Betracht gezogen werden sollte (Afanasiev et al., 2020). Hierzu ist allerdings zu bedenken, dass in allen vier PatientInnenfällen eine kardiovaskuläre Schlaganfallursache bekannt war wie z. B. Vorhofflimmern, sodass die ätiologische Bedeutung der zusätzlich gefundenen genetischen Variante im *GLA*-Gen unklar bleibt.

#### **Insbesondere bei jungen PatientInnen mit einem Schlaganfall unklarer Genese sollte ein M. Fabry ausgeschlossen werden.**

Kommentar: M. Fabry sollte insbesondere bei jungen PatientInnen mit zerebraler Ischämie unklarer Genese differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, dies insbesondere, wenn zusätzliche Indizien aus der Anamnese bzw. der klinischen Untersuchung entsprechende Hinweise geben. Die angenommene Prävalenz eines M. Fabry als Ursache für eine zerebrale Ischämie schwankt in der Literatur zwischen hoch in älteren Studien (Rolfs et al., 2005) und niedrig in neueren Arbeiten (Tomek et al., 2021). Dies mag u. a. an der zunehmend differenzierten genetischen Stratifizierung von Fabry-PatientInnen liegen auch mit Einbezug der angenommenen Pathogenität einer individuellen genetischen

Variante (Germain et al., 2022). So wurde in einer Studie das *GLA*-Gen bei 721 Erwachsenen mit Schlaganfall unklarer Genese (18.–55. Lebensjahr) untersucht und bei 4,9 % der Männer und 2,4 % der Frauen eine Variante im *GLA*-Gen beschrieben (Rolfs et al., 2005). Nachfolgende Studien konnten diese hohe Prävalenz jedoch nicht bestätigen (Brouns et al., 2010; Marquardt et al., 2012; Rolfs et al., 2013). Die Prävalenz des M. Fabry scheint in bestimmten Populationen wie jungen SchlaganfallpatientInnen (18.–55. Lebensjahr) eher erhöht und könnte bei ca. 1 % dieser PatientInnen ursächlich für den Schlaganfall sein (Brouns et al., 2010; Dubuc et al., 2013), wobei die sichere Herstellung einer Kausalität schwierig bleibt. In einer Schlaganfallgruppe mit älteren PatientInnen (mittleres Alter 73 Jahre) wurde beim Screening kein einziger Fall mit M. Fabry gefunden (Marquardt et al., 2012). Eine Fabry-Erkrankung kann natürlich auch bei unselektierten PatientInnen mit Schlaganfall vorliegen, wobei die Prävalenzen ebenfalls schwanken. In einer älteren Studie wurde in einer Population von 558 unselektierten SchlaganfallpatientInnen bei 10 männlichen Patienten eine Variante im *GLA*-Gen gefunden, darunter wurde nur ein Patient aus der Subgruppe der Schlaganfälle unklarer Genese (n = 154) identifiziert (Wozniak et al., 2010). In einer weiteren Studie mit einem unselektierten Schlaganfallkollektiv wurde bei 27 von 5023 PatientInnen eine Variante im *GLA*-Gen identifiziert (Rolfs et al., 2013). Dagegen wurden in einer aktuellen Studie 986 unselektierte SchlaganfallpatientInnen auf M. Fabry untersucht und eine Prävalenz von nur 0,2 % gefunden (Tomek et al., 2021). Niedrige Prävalenzen (1,8 %) wurden auch in einem aktuellen systematischen Review berichtet (Ortiz et al., 2021). Bei der differenzialdiagnostischen Abklärung von Schlaganfällen sollte im Zusammenhang mit M. Fabry zudem bedacht werden, dass eine kardiale Beteiligung bei M. Fabry selbst ebenfalls ursächlich sein könnte, so etwa ein Vorhofflimmern für eine embolische zerebrale Ischämie (Prävalenz bei M. Fabry 15–20 %) (Acharya et al., 2012; Acharya et al., 2015; Shah et al., 2005). Tabelle 2 gibt eine Übersicht zu Studien, in denen die Prävalenz von M. Fabry bei SchlaganfallpatientInnen untersucht wurde.

**Tabelle 2. Prävalenz des M. Fabry in Kohorten mit Schlaganfall**

| Studie                   | Land                  | Teilnehmerzahl | Alter (Jahre)       | Einschlusskriterien   | M.-Fabry-Prävalenz   |
|--------------------------|-----------------------|----------------|---------------------|---|--|
| (Tomek et al., 2021)     | Tschechische Republik | 986            | Mittelwert 70       | Ischämischer Schlaganfall oder TIA, Hämorrhagie, Sinusthrombose, zerebrale Venenthrombose | 2/986*<br>M: 1/532<br>F: 1/454<br>(*14 weitere Fälle mit Variante unklarer Pathogenität) |
| (Afanasiev et al., 2020) | Israel                | 114            | Mittelwert 40 ± 7,4 | Schlaganfall oder TIA   | 4/114<br>M: 3/75<br>F: 1/39  |
| (Alhazzaa et al., 2020)  | Saudi-Arabien         | 51             | Mittelwert 42       | Ischämischer Schlaganfall unklarer Genese bei jungen PatientInnen                         | 0/51   |
| (Lambe et al., 2018)     | Irland                | 22             | Spanne < 70 Jahre   | Schlaganfall  | 0/22   |

| Studie                           | Land                  | Teilnehmer-<br>zahl | Alter (Jahre)                     | Einschlusskriterien   | M.-Fabry-<br>Prävalenz  |
|----------------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------|---|---|
| (Reisin et al., 2018)            | Argentinien           | 311                 | Mittelwert<br>41                  | Schlaganfall (ischämisch, hämorrhagisch) bei jungen PatientInnen  | 1/311<br>M: 0/167<br>F: 1/144                                       |
| (Gündogdu et al., 2017)          | Türkei                | 484                 | Spanne<br>18–55                   | Ischämischer Schlaganfall   | 2/54<br>M: 2/24<br>F: 0/30  |
| (Lanthier et al., 2017)          | Kanada                | 365                 | Spanne<br>18–55                   | Ischämischer Schlaganfall unklarer Genese bei jungen PatientInnen   | 1/365<br>M: 1*/186<br>F: 0/179<br>(*Variante unklarer Pathogenität) |
| (Nagamatsu et al., 2017)         | Japan                 | 588                 | Mittelwert ±<br>STD<br>74,1±12,5  | Ischämischer Schlaganfall   | 1/588<br>M: 0/364<br>F: 1/224                                       |
| (Song et al., 2017)              | China                 | 357                 | Spanne<br>18–55                   | Ischämischer Schlaganfall oder TIA bei jungen PatientInnen  | 0/357   |
| (Fancellu et al., 2015)          | Italien               | 178                 | Spanne<br>18–55                   | Ischämischer Schlaganfall oder TIA, Hämorrhagie, radiologisch stumme Infarkte, white matter lesions bei jungen PatientInnen | 2/178<br>M: 1/73<br>F: 1/105  |
| (Goeggel Simonetti et al., 2015) | Schweiz               | 624                 | Median<br>46                      | Ischämischer Schlaganfall zwischen 16–55 Jahre  | 2/624<br>M: 1/375<br>W: 1/249                                       |
| (Kilarski et al., 2015)          | Großbritan-<br>nien   | 994                 | Mittelwert ±<br>STD<br>56,7 ± 8,6 | Lakunäre Schlaganfälle bei jungen PatientInnen  | 0/994   |
| (Romani et al., 2015)            | Italien               | 108                 | Mittelwert<br>48                  | Schlaganfall oder TIA   | 3/108<br>M: 1/66<br>F: 2/42   |
| (Sarıkaya et al., 2012)          | Schweiz               | 150                 | Mittelwert ±<br>STD<br>43 ± 9     | Schlaganfall unklarer Genese  | 6/150<br>M: 6/102<br>W: 0/48  |
| (Dubuc et al., 2013)             | Kanada                | 100                 | Spanne<br>16–55                   | Schlaganfall unklarer Genese  | 7/100<br>M: 2/55<br>W: 4/45   |
| (Rolfs et al., 2013)             | Europa (15<br>Länder) | 5023                | Median<br>46                      | Ischämischer Schlaganfall oder TIA, Hämorrhagie, Sinusthrombose, zerebrale Vaskulitis                                       | 27/5023<br>M: 11/2962<br>W: 16/2061                                 |

| Studie                   | Land        | Teilnehmer-<br>zahl | Alter (Jahre)   | Einschlusskriterien                | M.-Fabry-<br>Prävalenz          |
|--------------------------|-------------|---------------------|---|------------------------------------|---------------------------------|
| (Marquardt et al., 2012) | Deutschland | 1046                | Mittelwert<br>73,2  | Ischämischer Schlaganfall oder TIA | 0/1046                          |
| (Baptista et al., 2010)  | Portugal    | 493                 | Mittelwert<br>45,4  | Ischämischer Schlaganfall          | 12/493<br>M: 7/300<br>W: 5/193  |
| (Brouns et al., 2010)    | Belgien     | 1000                | Mittelwert ±<br>STD<br>47,7 ± 9,1                             | Ischämischer Schlaganfall oder TIA | 10/1000<br>M: 2/547<br>W: 8/453 |
| (Wozniak et al., 2010)   | USA         | 558                 | Median<br>44  | Ischämischer Schlaganfall          | 10/558                          |
| (Rolfs et al., 2005)     | Deutschland | 721                 | Mittelwert ±<br>STD<br>M: 38,4 ±<br>13,0<br>W: 40,3 ±<br>13,1 | Schlaganfall unklarer Genese       | 28/721<br>M: 21/432<br>W: 7/289 |

**Abkürzungen:** F = Frauen, M = Männer, STD = Standardabweichung, TIA = transitorische ischämische Attacke,

#### **In der cMRT können sich bei Fabry-PatientInnen Marklagerläsionen finden (white matter lesions).**

Kommentar: Eine häufige Manifestation des M. Fabry im Gehirn ist eine Vaskulopathie der kleinen Gefäße (Mikroangiopathie) (Moore et al., 2007), deren Pathophysiologie nicht vollständig verstanden ist. Auch klassische zerebrovaskuläre Risikofaktoren bzw. physiologische Alterungsprozesse können bei der Entstehung der zugehörigen, im cMRT detektierbaren Marklagerläsionen (white matter lesions, WML) eine Rolle spielen. Die hiermit assoziierte klinisch meist asymptomatische Leukenzephalopathie bei M. Fabry ist in allen Bereichen der weißen Substanz zu finden, zeigt zumeist eine symmetrische Verteilung und kann im Verlauf der Erkrankung zunehmen (Crutchfield et al., 1998; Fellgiebel et al., 2006a). Auch PatientInnen, die bisher nicht durch eine TIA oder einen Schlaganfall auffällig wurden, können eine Mikroangiopathie z. B. in den Basalganglien, dem Thalamus und Hirnstamm sowie in der periventrikulären Region aufweisen, wie an 16 von 36 erwachsenen, symptomatischen PatientInnen mit M. Fabry gezeigt werden konnte (Reisin et al., 2011). Ausgeprägte Befunde von konfluierenden und großflächigen WML scheinen dabei selten, wie in einer retrospektiven Analyse von cMRT-Daten von Fabry-PatientInnen, PatientInnen mit Schlaganfall und gesunden Kontrollen berichtet wurde (Üçeyler et al., 2014b). Die Veränderungen der weißen Hirnsubstanz bei M. Fabry sind nicht spezifisch, sodass diese vor Diagnosestellung oft als Läsionen eines chronisch entzündlichen Prozesses etwa im Sinne einer entzündlichen ZNS-Erkrankung fehlgedeutet werden. So stellt der M. Fabry eine wichtige Differenzialdiagnose z. B. der Multiplen Sklerose dar. In einer Studie waren das Fehlen von oligoklonalen Banden im Liquor cerebrospinalis und das Fehlen spinaler Läsionen wichtige Parameter, die einen M. Fabry von einer Multiplen Sklerose zu diskriminieren schienen (Boettcher et al., 2013).

## 6.4 Psyche

### Depressive Symptome sind bei PatientInnen mit M. Fabry häufig.

Kommentar: Eine multisystemische Krankheit, die durch chronische Beschwerden wie etwa Schmerzen, eine lange Diagnosedauer und eine verkürzte Lebenserwartung charakterisiert ist, macht depressive Symptome wahrscheinlich. In einer älteren Studie litt fast die Hälfte der befragten M.-Fabry-PatientInnen unter einer klinisch manifesten Depression; diese war bei 28 % schwer ausgeprägt (Cole et al., 2007). Laut aktueller Studienlage berichten PatientInnen mit M. Fabry deutlich häufiger von depressiven Symptomen (27–57 %) als die Allgemeinbevölkerung (7–27 %) (Arends et al., 2018; Rosa Neto et al., 2020; Üçeyler et al., 2014a). In einem systematischen Review wurde bei über 60 % der Fabry-PatientInnen eine Depression berichtet; der hiermit am häufigsten assoziierte Faktor war Fabry-assoziiierter Schmerz (Bolsover et al., 2014; Korver et al., 2020). In einer Verlaufsstudie wurde festgestellt, dass depressive Symptome bei Fabry-PatientInnen auch über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr persistieren (Bolsover et al., 2014). Daten zu längeren Verlaufsuntersuchungen fehlen. In den meisten Fällen erhalten Fabry-PatientInnen keine adäquate antidepressive Therapie (Üçeyler et al., 2014a). Die grundsätzliche Effizienz einer psychologischen Begleitung und Therapie wurde an einer kleinen Patientenfallzahl gezeigt (Ali et al., 2018).

### Kognitive Symptome kommen bei PatientInnen mit M. Fabry häufig vor.

Kommentar: PatientInnen mit M. Fabry berichten häufig von kognitiven Symptomen wie z. B. Konzentrationsschwierigkeiten oder Vergesslichkeit. Bei Anwendung gängiger Screeningfragebögen werden diese Symptome meistens aber nicht erfasst. In einer Studie mit 17 Fabry-PatientInnen wurde gezeigt, dass insbesondere Männer mit M. Fabry eine reduzierte Geschwindigkeit bei der kognitiven Informationsverarbeitung sowie eine verminderte Leistungsfähigkeit bei exekutiven Funktionen wie Wortproduktion oder Problemlösung aufweisen (Sigmundsdottir et al., 2014). Bei der Untersuchung von 81 Fabry-PatientInnen bezüglich kognitiver Einschränkungen fand sich über einen Beobachtungszeitraum von einem Jahr keine relevante Veränderung (Bolsover et al., 2014). In einer weiteren Studie wurden cMRT, die mit der Diffusion-Tensor-Imaging (DTI)-Technik aufgenommen waren, zwischen 31 Fabry-PatientInnen und 19 gesunden Kontrollen verglichen und das Ausmaß der Marklagerveränderungen u. a. mit kognitiven Einschränkungen, Stimmung, Krankheitsschwere und Plasma-Lyso-Gb3-Spiegeln korreliert (Ulivi et al., 2020). Hierbei fand sich eine starke Korrelation zwischen den DTI-Daten und kognitiven Symptomen, wie etwa der zerebralen Prozessierungsgeschwindigkeit sowie der Krankheitsschwere und Lyso-Gb3.

## 6.5 Gastrointestinaltrakt

### Gastrointestinale Beschwerden treten bei M. Fabry häufig auf.

Kommentar: Gastrointestinale Beschwerden sind bei PatientInnen mit M. Fabry häufig (Caputo et al., 2021; Lenders and Brand, 2022; Pensabene et al., 2016; Zar-Kessler et al., 2016). Diese scheinen bei Männern mit M. Fabry prävalenter zu sein als bei Frauen und im jungen Lebensalter häufiger aufzutreten als später im Leben (Caputo et al., 2021). Bereits in einer frühen Studie fand sich eine Gesamtprävalenz von 69 % für gastroenterologische Beschwerden bei Männern mit M. Fabry

(MacDermot et al., 2001c). Viele PatientInnen klagen über Völlegefühl, Verdauungsstörungen, Bauchkrämpfe und Bauchschmerzen. Die Auswertung von Registerdaten zu gastroenterologischen Beschwerden, die bei 342 PatientInnen erhoben wurden, ergab eine Prävalenz von 52 % (Hoffmann et al., 2007a). Unabhängig von Alter und Geschlecht wurden am häufigsten gastrointestinale Schmerzen beschrieben (32,5 %), gefolgt von Diarrhoe (20,5 %), Obstipation (13,5 %), Übelkeit (12,3 %) und Erbrechen (6,7 %) (Hoffmann et al., 2007a). Auch Unverträglichkeiten verschiedener Lebensmittel wurden geschildert (Banikazemi et al., 2005; Hoffmann et al., 2004). Gastrointestinale Beschwerden können die einzige oder die PatientInnen am stärksten beeinträchtigende Manifestation des M. Fabry sein (Hoffmann et al., 2004; Rowe et al., 1974).

**Gastrointestinale Beschwerden bei M. Fabry können bereits in früher Kindheit beginnen und erstes oder alleiniges Symptom der Erkrankung sein.**

Kommentar: Gastrointestinale Beschwerden, hierunter v. a. Bauchschmerzen, sind bereits bei Kindern vorhanden (Caputo et al., 2021; MacDermot et al., 2001c). Dass Kinder z. T. in erheblichem Ausmaß und bereits frühzeitig von gastrointestinalen Beschwerden im Rahmen eines M. Fabry betroffen sein können, wurde von verschiedenen AutorInnen anekdotisch geschildert (Ries et al., 2003; Ries et al., 2005; Sheth et al., 1981). Tatsächlich zeigten retrospektive Analysen größerer Kohorten eine Prävalenz für gastrointestinale Symptome von 60,8 % bei Kindern (Erwachsene: 48,9 %). Der Beschwerdebeginn wurde mit ca. 12 Jahren angegeben (Hoffmann and Keshav, 2007), aber vor allem Schmerzen und gastrointestinale Symptome wurden bereits bei Kindern unter 5 Jahren beobachtet (Laney et al., 2015). In einer Registerdatenauswertung konnte, basierend auf Einträgen zu 352 pädiatrischen PatientInnen, gezeigt werden, dass in 23 % der Jungen und 11 % der Mädchen gastrointestinale Symptome der Diagnose des M. Fabry vorangegangen waren. Mit bis zu 27 % der Fälle waren hierbei Bauchschmerzen und Durchfall die häufigsten Symptome (Hopkin et al., 2008). Bei Kindern sind gastrointestinale Beschwerden diejenigen Symptome, die am häufigsten zu Ausfalltagen in der Schule führen (Zar-Kessler et al., 2016). Die Pathophysiologie von gastrointestinalen Symptomen bei M. Fabry ist nicht vollständig geklärt. Diskutiert werden u. a. eine Kleinfaserneuropathie mit Beeinträchtigung der autonomen Nervenzellfunktionen, Entzündungsprozesse im Gewebe, Dysbiose, Maldigestion sowie gastrointestinale ischämische Ereignisse (Caputo et al., 2021; Lenders and Brand, 2021).

**Obwohl die Mehrheit der PatientInnen mit M. Fabry unter gastrointestinalen Beschwerden mit teils erheblichem Beschwerdebild leidet, finden sich in aller Regel keine Zeichen der Mangelernährung.**

Kommentar: Der Body-Mass-Index (BMI) von Kindern mit M. Fabry lag in der Kohorte einer Registerdatenbank zwischen der 50. und der 75. Perzentile (Hoffmann and Keshav, 2007), und es gab keine BMI-Unterschiede zwischen Kindern mit und Kindern ohne gastrointestinale Beschwerden. Der mittlere BMI erwachsener Fabry-PatientInnen mit gastrointestinalen Beschwerden lag sogar etwas höher als der von Erwachsenen ohne solche Symptome (24,7 vs. 23,9 kg/m<sup>2</sup>) (Hoffmann and Keshav, 2007).

## 6.6 Sinnesorgane

### 6.6.1 Ohren

**Bei PatientInnen mit M. Fabry tritt häufig ein sensorineuraler Hörverlust, vor allem der hohen Frequenzen, auf. Männer sind stärker betroffen.**

Kommentar: Untersuchungen in kleineren Patientengruppen (Germain et al., 2002), aus Registern (Hegemann et al., 2006) und größeren Kohorten (Köping et al., 2017; Ries et al., 2007; Suntjens et al., 2015; Yazdanfard et al., 2019) ergaben, dass die Hörminderung bei M. Fabry in der Regel ein fortschreitender Prozess ist (Hegemann et al., 2006; Ries et al., 2007). Männer sind stärker betroffen als Frauen (Eyermann et al., 2019; Hegemann et al., 2006; Köping et al., 2018; Suntjens et al., 2017; Suntjens et al., 2015; Yazdanfard et al., 2019). Es handelt sich meist um einen überwiegend cochleären Hörverlust (Köping et al., 2018; Ries et al., 2007). Von bis zu 30 % der PatientInnen wird außerdem ein akuter, sich über wenige Stunden bis Tage entwickelnder Hörverlust berichtet (Hegemann et al., 2006; Kiykim et al., 2021; Komori et al., 2013; Köping et al., 2018; Ries et al., 2007). Der Schweregrad der Hörstörung scheint mit dem Schweregrad kardialer und renaler Schäden zu korrelieren (Kaminsky et al., 2013; Köping et al., 2018; Sakurai et al., 2009; Yazdanfard et al., 2019).

**Tinnitus ist ein frühes und häufiges Symptom von M. Fabry.**

Kommentar: Ein Tinnitus wird schon von Kindern mit M. Fabry beklagt (Hegemann et al., 2006; Keilmann et al., 2009; Ramaswami et al., 2006a). 24–65 % der erwachsenen Fabry-PatientInnen geben Tinnitus an (Carmona et al., 2017; Dutra-Clarke et al., 2021; Köping et al., 2018; Wang et al., 2019).

**Schwindel ist ein häufiges Symptom bei M. Fabry.**

Kommentar: 19–60 % der von M. Fabry Betroffenen geben Schwindel an. Nicht nur die Häufigkeit, sondern auch die Ätiologie (vestibulär, zentral, kardial bedingt) wird sehr unterschiedlich berichtet. ((Sergi et al., 2010): 30 %; (Carmona et al., 2017): 27,8 %; (Köping et al., 2018): 54,4 %; (Wang et al., 2019): 19 %; (Eyermann et al., 2019): 60 %; (Dutra-Clarke et al., 2021): 47 %). Auch Kinder geben bereits Schwindel an ((Ramaswami et al., 2006b): 24,6 %). Meist wurden nur diejenigen Fabry-PatientInnen untersucht, die Schwindel angaben. In einer Studie wurde eine Kohorte von 57 PatientInnen betrachtet, von denen 54,4 % Schwindel angaben. Auch anamnestisch Unauffällige hatten auffällige Untersuchungsbefunde. 71,9 % von allen PatientInnen waren in der kalorischen Prüfung auffällig, 68 % bei den vestibulär evozierten myogenen Potenzialen (Köping et al., 2018).

### 6.6.2 Augen

**Die Mehrzahl aller PatientInnen mit M. Fabry weisen Augenveränderungen auf, die nicht invasiv diagnostiziert werden können.**

Kommentar: Ophthalmologische Veränderungen bei M. Fabry haben einen hohen diagnostischen Stellenwert und betreffen die Hornhaut, die Linse und die Gefäße von Konjunktiva und Retina. Entsprechende ophthalmologische Auffälligkeiten finden sich bei rund 60–70 % der Kinder mit M. Fabry (Pintos-Morell and Beck, 2009; Ramaswami et al., 2006b). In der Regel führen diese Veränderungen

nicht zur Einschränkung des Sehvermögens (Nguyen et al., 2005). In einer Nachbeobachtung über 10 Jahre von 39 PatientInnen unter ERT wurde in einer Studie über einen einseitigen Zentralarterienverschluss mit Sehverlust bei zwei männlichen Patienten berichtet (Fledelius et al., 2015). Das Vorliegen von ophthalmologischen Veränderungen (Cornea verticillata, Katarakt, Tortuositas vasorum) korrelierte in Registerdaten mit einer höheren Krankheitslast bei Erwachsenen und Kindern (Kalkum et al., 2016; Pitz et al., 2015). Des Weiteren konnte mittels cornealer confocaler Mikroskopie (CCM) eine Reduktion des subcornealen Plexus bei Fabry-PatientInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden (Tavakoli et al., 2009), was auch eine Kleinfaserpathologie reflektiert. Es gibt Fallbeschreibungen von Fabry-PatientInnen mit einer subklinischen Optikusneuropathie mit diskreten und subjektiv nicht bemerkten Gesichtsfeldausfällen (Orssaud et al., 2003; Pitz et al., 2009).

### **Die Cornea verticillata ist der häufigste ophthalmologische Befund bei M. Fabry.**

Kommentar: Das häufigste Augenmerkmal bei M. Fabry ist die Cornea verticillata (wirbelförmige, unterhalb des Hornhautzentrums lokalisierte oberflächliche Trübung der Hornhaut), die bei 40–90 % der PatientInnen beobachtet wird (Nguyen et al., 2005; Samiy, 2008; Sodi et al., 2007). Die Veränderungen der Cornea lassen sich mittels Spaltlampe in der ophthalmologischen Untersuchung erkennen. Die spaltlampenmikroskopische Diagnose der Cornea verticillata ist dabei weniger untersucherabhängig als die der Tortuositas vasorum bzw. der sog. Fabry-Katarakt. Histopathologisch konnten Veränderungen im Sinne einer Cornea verticillata bereits bei einem Fötus in der 22. Gestationswoche nachgewiesen werden (Tsutsumi et al., 1984), andererseits können bei Kindern in der ersten Dekade okuläre Veränderungen auch völlig fehlen (Samiy, 2008). Neben einer Therapie mit Amiodaron, seltener mit Chloroquin bzw. anderen amphiphilen Pharmaka ist der M. Fabry die häufigste Ursache für eine Cornea verticillata. In einer aktuellen multizentrischen Studie aus Spanien, in der 17.280 PatientInnen ophthalmologisch untersucht wurden, fand sich bei vier Männern und zwei Frauen eine Cornea verticillata. In keinem von fünf hiervon weiter untersuchten Fällen lag M. Fabry vor (Fanlo et al., 2022). Während eine medikamentös induzierte Cornea verticillata nach Absetzen der entsprechenden Therapie reversibel ist, persistiert sie bei PatientInnen mit M. Fabry in aller Regel auch unter ERT (Falke et al., 2009; Wasielica-Poslednik et al., 2011), kann aber in der Ausprägung abnehmen (Fledelius et al., 2015). Schlechter charakterisiert ist eine andere Hornhauttrübung, der sog. corneal haze, als diffuse Trübung des Hornhautstromas. Diese Veränderung scheint deutlich seltener zu sein als die Cornea verticillata, ggf. wird sie bei diskreter Ausprägung auch übersehen. Die Cornea verticillata tritt bei Männern und Frauen in etwa gleich häufig auf, während andere okuläre Veränderungen bei Männern mit M. Fabry häufiger sind (Pitz et al., 2015; Samiy, 2008; Sodi et al., 2007).

### **M. Fabry kann mit einer Katarakt assoziiert sein.**

Kommentar: Zwei unterschiedliche Linsentrübungen werden dem Krankheitsbild zugeordnet: die anteriore sowie die posteriore subkapsuläre, die sog. Fabry-Katarakt (Sher et al., 1979). Letztere gilt zwar als erkrankungsspezifisch, wird aber auch bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten wie z. B. der alpha-Mannosidose beobachtet. Beide Kataraktformen können nur bei medikamentös erweiterter Pupille suffizient beurteilt werden, weshalb die Prävalenzangaben in der Literatur mutmaßlich zu niedrig sind.

**Veränderungen der Augengefäße werden bei M. Fabry beobachtet.**

Kommentar: Weitere mögliche ophthalmologische Auffälligkeiten sind geschlängelte Gefäße (Tortuositas vasorum) der Retina und Konjunktiva. Allerdings sind diese Gefäßveränderungen nicht pathognomonisch für M. Fabry. Im Bereich der Bindehaut werden außerdem aneurysmatische Aussackungen der Gefäße beobachtet. Das Vorhandensein vermehrt geschlängelter Gefäße wurde in einer Studie als möglicher Indikator für einen ungünstigeren kardialen und renalen Krankheitsverlauf beschrieben (Sodi et al., 2007). In der älteren Literatur findet sich eine Reihe von Fallberichten über vaskuläre retinale Komplikationen (für eine Übersicht siehe (Samir, 2008)); interessanterweise fehlen solche Berichte in aktuellen Publikationen, obwohl mittlerweile durch die Existenz großer Datenbanken zu erwarten wäre, dass solche Komplikationen häufiger berichtet werden.

**6.7 Haut****6.7.1 Angiokeratome**

**Diagnostisch hinweisend, aber nicht beweisend für den M. Fabry, sind Angiokeratome, kleine Gefäßerweiterungen, die stammnah meist in Gruppen auftreten.**

Kommentar: Charakteristisch für den M. Fabry sind asymptotische Angiokeratome. Damit werden kleine, in Gruppen auftretende, teilweise hyperkeratotische, rötlich-bräunliche Gefäßerweiterungen bezeichnet, die in allen Hautbezirken auftreten können. Besonders häufig findet man Angiokeratome bei M. Fabry in der Leiste, gluteal, periumbilikal, skrotal und an den Oberschenkeln. Weitere Manifestationsstellen für Angiokeratome sind Hände, Füße und Schleimhäute (z. B. Mundschleimhaut). Die ersten Angiokeratome lassen sich im Kindesalter nachweisen und nehmen dann im Laufe des Lebens an Zahl zu. In einer Analyse der Hautmanifestation bei 714 PatientInnen fanden sich Angiokeratome bei 66 % der Männer und 36 % der Frauen (Orteu et al., 2007). Allerdings können Angiokeratome auch bei anderen Erkrankungen auftreten (Cuestas et al., 2019). Neben Angiokeratomen wurden in einer Arbeit auch asymptotische Teleangiektasien bei M. Fabry beobachtet (Giuseppe et al., 2013; Jansen et al., 2006).

**6.7.2 Dyshidrose**

**Viele PatientInnen mit M. Fabry leiden unter einer verminderten Schweißsekretion, was in warmer Umgebung und bei körperlicher Anstrengung zu Fieber mit vegetativen Symptomen wie Schwindel und Erbrechen führen kann.**

Kommentar: Die Hypo- bzw. Anhidrose erklärt sich einerseits aus einer Dysfunktion des vegetativen Nervensystems, andererseits wird die Akkumulation von Gb3 direkt in den Schweißdrüsen als pathogenetische Ursache diskutiert (Kokotis et al., 2018; Siedler et al., 2019). Sehr selten findet sich keine Hypo- bzw. Anhidrose, sondern im Gegenteil eine Hyperhidrose, die von den Betroffenen ebenfalls als unangenehm empfunden wird (Lidove et al., 2006).

## 6.8 Andere Manifestationen des M. Fabry

Als weiteres Symptom werden bei PatientInnen mit M. Fabry selten Lymphödeme festgestellt, die vor allem an den unteren Extremitäten auftreten (Dean and Starr, 2014; Giuseppe et al., 2013; Orteu et al., 2007). In einer Studie wurde bei 61 % der Männer und 26 % der Frauen mit M. Fabry eine obstruktive Atemwegsstörung gefunden (Magage et al., 2007). Bei PatientInnen mit M. Fabry wurde eine Osteopenie und Osteoporose beschrieben (Germain et al., 2005; Mersebach et al., 2007; Sacre et al., 2010). Auch sind kraniofaziale Veränderungen und Auffälligkeiten der Zähne (z. B. Lücken, Fächerstellung) bekannt (Benz et al., 2019). In einer Studie wurde die Prävalenz einer Anämie bei 345 PatientInnen mit M. Fabry untersucht: 47 % der Männer und 20 % der Frauen wiesen Hämoglobinspiegel < 13 g/dl (Männer) bzw. < 12 g/dl (Frauen) auf. Eine Anämie ging in den meisten Fällen mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, einer Herzinsuffizienz und/oder Hinweisen auf inflammatorische Prozesse (erhöhte CRP-Spiegel) einher (Kleinert et al., 2005).

## 7 Diagnostik bei Verdacht auf M. Fabry

Bei Verdacht auf M. Fabry wird die Diagnose geschlechtsabhängig anhand einer enzymatischen und/oder molekulargenetischen Untersuchung gestellt. PatientInnen mit einem bestätigten M. Fabry sollten an ein Zentrum überwiesen werden, das Erfahrung mit der Befundinterpretation und Therapie lysosomaler Speicherkrankheiten hat.

- Basisuntersuchung ist bei Männern die Bestimmung der AGLA-Enzymaktivität in Leukozyten, bei Frauen die humangenetische Analyse des *GLA*-Gens.
- Bei Männern mit einer pathologisch reduzierten AGLA-Aktivität von 0–24 % des unteren Referenzwerts muss von einem M. Fabry ausgegangen werden. Die molekulargenetische Analyse sollte immer durchgeführt werden, um falsch positive Enzymergebnisse zu vermeiden; auch ist die genetische Analyse die einfachste und valide Testform, um TrägerInnen mit entsprechender Genvariante unter den Verwandten identifizieren zu können. Die Determinierung der individuellen Genvariante ist zudem für die Abschätzung der Pathogenität, der Krankheitsschwere und des Ausmaßes der Organbeteiligung (z. B. organspezifische Genvarianten) sowie auch für die Abschätzung der Prognose entscheidend. Weiterhin ist für die spezifische Chaperontherapie die Kenntnis der Genvariante eine Grundvoraussetzung.
- 20–30 % der Frauen mit einer krankheitsverursachenden Genvariante weisen eine normale AGLA-Aktivität im Blut auf. Daher schließt eine normale Enzymaktivität bei der Frau das Vorliegen eines M. Fabry nicht aus. Bei Frauen mit Verdacht auf M. Fabry muss stets die molekulargenetische Analyse des *GLA*-Gens zur Diagnosestellung herangezogen werden.

## 7.1 Bestimmung der AGLA-Aktivität

### 7.1.1 Bestimmung der AGLA-Aktivität bei Männern

**Bei männlichen Personen ist die Bestimmung der AGLA-Aktivität in Blut-Leukozyten die Methode der Wahl zur Sicherung der Diagnose.**

Kommentar: Als Untersuchungsmaterial für die Bestimmung der AGLA-Aktivität in Blut-Leukozyten sind EDTA-Blut oder Heparinblut geeignet. Die Enzymaktivitätsbestimmung kann mittels Trockenblutkarten durchgeführt werden; bei niedrigen Aktivitäten wird allerdings eine zweite Untersuchung in einem anderen Biomaterial (z. B. EDTA-Blut) zur Bestätigung gefordert. Eine pathologisch niedrige AGLA-Aktivität weist auf das Vorliegen eines M. Fabry hin. Die Enzymaktivität liegt bei Männern mit einem klassischen Fabry-Phänotyp, aber auch bei einem milden oder (noch) symptomfreien M. Fabry deutlich unterhalb (0–24 %) des unteren Referenzwerts. Männer mit einer Enzymaktivität von 11–24 % des unteren Referenzwerts zeigen häufig einen milderen Phänotyp. Wenn der AGLA-Wert im Normalbereich liegt, ist bei Männern nach derzeitigem Wissensstand ein M. Fabry ausgeschlossen. Bei der sicher als sehr selten anzunehmenden Konstellation eines enzymatisch gesicherten Befunds, jedoch fehlender krankheitsrelevanter genetischer Variante im *GLA*-Gen wäre ein M. Fabry theoretisch dennoch möglich, wenn, z. B. durch posttranslationale Modifikationen bedingt, das AGLA-Enzym außerhalb der Lysosomen zu liegen käme (Staudt et al., 2016) und somit fehllokalisiert und deswegen in seiner Funktion eingeschränkt wäre.

### 7.1.2 Bestimmung der AGLA-Aktivität bei Frauen

**Die Bestimmung der AGLA-Aktivität bei Frauen hat keine eindeutige Aussagekraft.**

Kommentar: Patientinnen mit M. Fabry tragen ein krankheitsverursachendes und ein intaktes *GLA*-Allel. Das *GLA*-Gen unterliegt üblicherweise der X-Chromosomen-Inaktivierung, die physiologischerweise in unterschiedlichen Zellen und Geweben zufällig erfolgt (also je in maternalen und paternalen Allelen). Möglicherweise trägt dies dazu bei, dass ein Anteil der Frauen mit M. Fabry Enzymaktivitäten im Normalbereich aufweist (Beck and Cox, 2019), wobei die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht geklärt sind. Frauen mit einem schwereren Phänotyp und stärkerer Lyso-Gb3-Akkumulation zeigen oftmals zusätzlich eine Methylierung des normalen *GLA*-Allels der Promotorregion (5'untranslatierte Region), was die reduzierte AGLA-Aktivität erklären kann (Di Risi et al., 2021; Hossain et al., 2019). In seltenen Fällen kann auch das X-Chromosom mit dem normalen Allel präferenziell inaktiviert sein, was zur reduzierten Enzymaktivität führen kann (Rossanti et al., 2021). In einigen Studien wurden Hinweise auf den Einfluss der X-Chromosomen-Inaktivierung bei Frauen mit M. Fabry gefunden (Dobrovolny et al., 2005; Echevarria et al., 2016; Hossain et al., 2019), wobei diese Befunde nicht durchweg bestätigt werden konnten (Elstein et al., 2012; Juchniewicz et al., 2018; Rossanti et al., 2021; Wagenhäuser et al., 2022). Letztlich wird die gemessene Enzymaktivität durch verschiedene genetische und nicht genetische Faktoren beeinflusst und der AGLA-Wert liegt nur bei etwa 10 % der Frauen mit M. Fabry im pathologischen Bereich ( $\leq 24$  % des unteren Referenzwerts). Entsprechend ist bei Frauen zur Diagnosestellung eines M. Fabry der Nachweis einer krankheitsverursachenden Variante des *GLA*-Gens erforderlich.

## 7.2 Molekulargenetische Untersuchung

Eine molekulargenetische Diagnostik muss in einem dafür akkreditierten Labor erfolgen. Für die Prozesse, Dokumentation, Befundung und Qualitätssicherung gibt es eine allgemeine S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“ (<http://doi.org/10.1007/s11825-018-0223-1>). Die molekulargenetische Untersuchung sollte eine Sequenzierung und Dosisuntersuchung des *GLA*-Gens (OMIM 300644) beinhalten, damit sowohl Sequenzvarianten als auch seltenere Deletionen des Gens erkannt werden. Bei klinisch eindeutigem Verdacht auf einen M. Fabry kann eine zielgerichtete Diagnostik des *GLA*-Gens erfolgen, bei nicht eindeutigem Verdacht (z. B. bei Vorliegen einer LVH mit Abklärung einer genetischen Ursache einer Kardiomyopathie) kann eine erweiterte Next-Generation-Sequencing(NGS)-Paneldiagnostik weiterführender sein (siehe 7.5 Abschnitt zur Differenzialdiagnose). Für NGS-Diagnostikverfahren ist eine S1-Leitlinie „Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing“ verfasst worden ([https://gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2018\\_07\\_02\\_GfH-S1\\_LL\\_NGS-Diagnostik\\_final.pdf](https://gfhev.de/de/veroeffentlichungen/l-2018_07_02_GfH-S1_LL_NGS-Diagnostik_final.pdf)).

**Varianten im *GLA*-Gen sind meist „privat“, d. h. familienspezifisch.**

Kommentar: Dem M. Fabry liegt in der Regel eine pathogene Variante im *GLA*-Gen zugrunde, das für die *AGLA* kodiert und auf dem langen Arm des X-Chromosoms in der Bande q22 lokalisiert ist. Das *AGLA*-Vorläuferprotein umfasst 429 Aminosäuren einschließlich des N-terminalen Signalpeptids von 31 Basen. Der proteinkodierende Anteil (1290 Basenpaare) des Gens ist in 7 Exons unterteilt, die wiederum durch 6 Introns voneinander getrennt sind. Mittlerweile sind über 900 unterschiedliche *GLA*-Varianten bekannt (für eine Übersicht siehe z. B. <http://Fabry-database.org>). Die meisten PatientInnen bzw. Familien (~90 %) tragen ihre familienspezifische („private“) Variante. Diese lässt sich entsprechend dem Erbgang bei Angehörigen des Indexfalls nachweisen. Ein M. Fabry kann in 5 bis 10 % der Fälle durch eine Neumutation bedingt sein (<https://omim.org/entry/300644#0051>) (Calabrese et al., 2021).

### 7.2.1 Krankheitsverursachende genetische Varianten

Kommentar: Der überwiegende Teil der bisher bekannten Varianten kommt in exonischen, proteinkodierenden Bereichen vor und stellt Nonsense- (bedingen vorzeitiges Stopp-Kodon) und Missense-Varianten (bedingen Aminosäureaustausch) dar. Häufig sind auch pathogene Veränderungen in den Spleißstellen, die zum aberranten Spleißen und damit zum *GLA*-mRNA-Verlust führen. In ca. 5 % werden Deletionen/Duplikationen des *GLA*-Gens beschrieben (Mehta and Hughes, 1993; Stenson et al., 2020).

Bei typischen biochemischen Befunden ist bei der Mehrzahl der PatientInnen der Nachweis einer wahrscheinlich oder sicher pathogenen Sequenzvariante möglich, auch wenn aus der aktuellen Literatur nicht klar ist, wie hoch der Anteil der PatientInnen mit Fabry-Symptomen und reduzierter *GLA*-Aktivität ist, bei denen keine als wahrscheinlich oder sicher krankheitserklärend zu bewertende Variante des *GLA*-Gens identifiziert werden kann. In einer neueren Arbeit (Stiles et al., 2020) wurden bei über 70 % (48/67) der männlichen Patienten mit krankheitsverdächtigen klinischen Symptomen und einer reduzierten *GLA*-Aktivität Sequenzvarianten nachgewiesen, die als wahrscheinlich oder sicher pathogen bewertet werden konnten. Wie bei anderen genetischen Erkrankungen ist es in seltenen Fällen möglich, dass pathogene Varianten einer diagnostischen Detektion methodisch bedingt entgehen. Dies ist in

Einzelfällen z. B. für eine Mosaikkonstellation (Bae et al., 2021) oder eine tief intronische Variante (Dai et al., 2022) für das *GLA*-Gen beschrieben. Betroffene Männer mit Frameshift- und Nonsense-Varianten zeigen typischerweise das klassische Bild eines M. Fabry; Männer mit pathogenen Missense-Varianten können dagegen entweder einen klassischen oder einen atypischen Phänotyp aufweisen (Pan et al., 2016).

Entsprechend der Richtlinien des American College of Medical Genetics (ACMG) und der Association for Molecular Pathology werden in der Diagnostik bei Mendelschen Erkrankungen Varianten der Klasse 1 (benigne), Klasse 2 (wahrscheinlich benigne), Klasse 3 (unklare klinische Signifikanz, VUS), Klasse 4 (wahrscheinlich pathogen) und Klasse 5 (pathogen) unterschieden (Richards et al., 2015), von denen i. d. R. ausschließlich klar pathogene Varianten (Klasse 5) und wahrscheinlich pathogene Varianten (Klasse 4) diagnostisch mitgeteilt werden. Zur Klassifikation werden unterschiedliche Evidenzkriterien herangezogen, die sich auf z. B. Populations- oder Erkrankungsdatenbanken, bioinformatische Prädiktionsprogramme, funktionelle Studien oder Segregationsdaten stützen. Neben dieser humangenetischen Einteilung werden genetische Varianten in der Fabry-Literatur und auch im klinischen Alltag häufig nach dem erwarteten klinischen Phänotyp in „klassisch“, „late onset“, „benigne“ und „VUS“ eingeteilt (Arends et al., 2017a). Des Weiteren gibt es die Möglichkeit der pathophysiologisch basierten Einteilung anhand der Lage der Variante im Enzym GLA: Diese kann im aktiven Zentrum, nahe dem aktiven Zentrum und an der Enzymoberfläche liegen, was jeweils mit der Symptomausprägung korreliert (Garman and Garboczi, 2004; Rickert et al., 2020).

Bei Varianten mit unklarer klinischer Signifikanz (Klasse 3, VUS) liegen gegenwärtig nicht genügend Daten vor, um sie als benigne herabzustufen oder als wahrscheinlich pathogen heraufzustufen. In einer Studie von 94 Männern und 200 Frauen einer Hochrisikopopulation für M. Fabry fand man im Gesamtkollektiv bei 10 % der PatientInnen eine VUS (Stiles et al., 2020). Im Allgemeinen empfiehlt man bei Vorliegen einer VUS entweder die Testung weiterer Familienmitglieder, sollte eine/-r von diesen ebenfalls klare klinische Symptome für M. Fabry aufweisen, im Sinne einer Kosegregation der Variante, oder man empfiehlt eine Wiedervorstellung der betroffenen Person nach ca. 3 Jahren für eine Neubewertung der Variante, um dann erneut alle aktuellen Informationen aus Datenbanken und ggf. genspezifischen Expertenpanels einzubeziehen (z. B.

[https://www.clinicalgenome.org/affiliation/vcep/#ep\\_table\\_heading](https://www.clinicalgenome.org/affiliation/vcep/#ep_table_heading)) (Germain et al., 2022).

Eine umfassende und in der Literatur noch widersprüchliche Diskussion gibt es für die *GLA*-Variante p.Asp313Tyr c.937G>T; p.Asp313Tyr (p.D313Y in älterer Nomenklatur). In einer Arbeit wurden 35 Peer-reviewed-Publikationen bezüglich dieser Variante übergreifend ausgewertet (Effraimidis et al., 2020). Die AutorInnen stuften p.Asp313Tyr entsprechend nicht als sicher pathogen oder wahrscheinlich pathogen ein, da die TrägerInnen dieser Variante eine hohe AGLA-Aktivität, nicht erhöhte Lyso-Gb3-/Gb3-Spiegel, keine intrazelluläre Gb3-Akkumulation in Biopsiegewebe sowie nur selten geringfügige klinische Merkmale aufwiesen. Die Häufigkeit der Variante kam in allen Studien in einer ähnlichen Verteilung in der nicht betroffenen Normalbevölkerung wie bei PatientInnen mit Fabry-ähnlichen Symptomen vor. Es ist auch anzumerken, dass die p.Asp313Tyr-Variante ebenfalls mit pathogenen Missense-Veränderungen (p.Arg112Cys, p.Cys172Gly, p.Gly271Ser, p.Gly411Asp und p.Gln279His) assoziiert auf einem Allel vorkommen kann, was diagnostisch die Bedeutung der vollständigen Analyse des *GLA*-Gens hervorhebt (Effraimidis et al., 2020).

Einzelne Missense-Varianten mit hoher enzymatischer Residual-Aktivität und in Relation zur Erkrankungshäufigkeit hohen Frequenzen in Populationsdatenbanken werden kontrovers diskutiert. Die p.Ala143Thr-Variante wurde mit Nierenversagen, linksventrikulärer Hypertrophie und Schlaganfall in Verbindung gebracht, was möglicherweise das Ergebnis eines Selektionsbias sein könnte, da die meisten Personen in Screeningstudien entdeckt wurden (Terry et al., 2013). Die p.Arg118Cys-Variante wurde immer wieder in Screeningstudien von Hochrisikopersonen beschrieben. Eine hohe residuale Enzymaktivität, eine nicht durchgängige Kosegregation und die hohe Frequenz in Populationsdatenbanken sprechen gegen eine Pathogenität (Barbeito-Caamano et al., 2018; Ferreira et al., 2015). In ähnlicher Weise wurde auch die p.Ala143Thr-Variante als VUS mit Tendenz zur benignen Variante eingestuft (Überblick in (Germain et al., 2020)), ebenso wie auch die p.Pro60Leu-Variante. Die Variante p.Arg112His wird im Moment als pathogene Variante mit variabler Penetranz eingestuft (Smid et al., 2015).

### 7.2.2 Variantenanalyse zur Diagnosesicherung bei Männern

**Bei Männern wird die genetische Analyse durchgeführt, wenn die AGLA-Enzymaktivität pathologisch ist.**

Kommentar: Bei Männern mit einer pathologisch erniedrigten Aktivität der AGLA wird zur Bestätigung des Enzymbefunds immer der Nachweis einer krankheitsrelevanten Variante im *GLA*-Gen empfohlen. Dies ist auch eine Voraussetzung für die molekulargenetische Erfassung von weiteren Variantenträgern unter den Verwandten des Indexpatienten.

### 7.2.3 Variantenanalyse zur Diagnosestellung bei Frauen

**Bei Frauen muss immer eine molekulargenetische Untersuchung des *GLA*-Gens zum Nachweis der Erkrankung erfolgen.**

Kommentar: Obwohl Frauen in vielfältiger Weise von der Krankheit betroffen sein können, findet sich nicht selten eine normale AGLA-Aktivität. Zur Diagnosestellung ist daher immer eine molekulargenetische Untersuchung erforderlich. Bei bekannter krankheitsursächlicher Variante in der Familie lässt sich die Diagnose durch eine gezielte humangenetische Untersuchung einfach bestätigen. Ist die Familienanamnese nicht wegweisend, muss zur Diagnosestellung eine molekulargenetische Analyse des *GLA*-Gens (einschließlich Kopienzahl-Bestimmung) durchgeführt werden.

## 7.3 Familienuntersuchung und humangenetische Beratung

**PatientInnen muss der DNA-Befund im Rahmen einer humangenetischen Beratung erläutert werden.**

Kommentar: Voraussetzung vor jeder molekulargenetischen Analyse ist eine entsprechende Aufklärung und die schriftlich dokumentierte Einwilligung der PatientInnen. Unabhängig vom Geschlecht sollte symptomatischen PatientInnen bei einer positiven Enzymdiagnostik bzw. einem positiven DNA-Befund eine genetische Beratung angeboten werden. Bei asymptomatischen Risikopersonen muss eine genetische Beratung durch einen dafür qualifizierten Arzt/Ärztin vor der genetischen Analyse und zu deren Ergebnismitteilung durchgeführt und eine angemessene Bedenkzeit zwischen der ersten genetischen

schen Beratung und der Blutentnahme eingehalten werden. Ziel ist es, PatientInnen und ihre Familienangehörigen bei weiterführenden Fragen (z. B. X-chromosomaler Erbgang, Beurteilung der DNA-Befunde, vorgeburtliche Diagnostik) umfassend zu informieren. Bei Verwendung der Befunde von Familienangehörigen sind die entsprechenden Datenschutzbestimmungen zu beachten. Eine Stammbaumanalyse ist immer angeraten. Die ausführliche Familienanamnese gehört obligat zur Diagnostik bei Verdacht auf M. Fabry (Gal et al., 2017). Betroffene Kinder bei Verdacht auf M. Fabry oder Kinder mit Risiko für M. Fabry, wenn einer der beiden Eltern eine nachgewiesene Genvariante trägt, können mit Zustimmung beider erziehungsberechtigter Eltern oder der für die Gesundheitsvorsorge bevollmächtigten Person getestet werden, um ggf. eine frühzeitige Therapie bzw. um Präventionsmanagement zur frühzeitigen Erfassung von Symptomen einzuleiten. Kinder, die keine Veränderung im *GLA*-Gen aufweisen, können aus dem jährlichen Präventionsmanagement entlassen werden. Das Angebot einer humangenetischen Beratung, eine Aufklärung und eine schriftliche Einwilligung beider Eltern sind ebenfalls für die Testung von Kindern notwendig. In der S2k-Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung“ (<http://doi.org/10.1007/s11825-018-0223-1>) sind die Qualifikation, die Beratungsinhalte und der Umfang einer genetischen Beratung umschrieben.

## 7.4 Bestimmung von Gb3 und Lyso-Gb3

Kommentar: Die Bestimmung von Gb3 im Urin oder in Gewebebiopsien kann prinzipiell Hinweise auf das Vorliegen eines M. Fabry liefern. Für eine sichere Diagnose anhand von Gb3 gibt es bisher jedoch keine ausreichende Evidenz, wobei neuere Daten auf eine zuverlässige Gb3-Bestimmung aus Blutmonozyten von Fabry-PatientInnen hinweisen (Üçeyler et al., 2018). Lyso-Gb3 kann als Biomarker zur Verbesserung der Diagnosestellung und zum Monitoring beitragen (Aerts et al., 2008). Das Lyso-Gb3 kann helfen, die Pathogenität einer Variante einzuordnen, jedoch ist es umstritten, ob es ein robuster Verlaufsparmeter unter einer spezifischen Therapie ist, um die Krankheitsprogression einzuschätzen (Bichet et al., 2021a; Effraïmidis et al., 2021; Moreno-Martinez et al., 2021; Nowak et al., 2022).

## 7.5 Differenzialdiagnose

**Das Spektrum möglicher Differenzialdiagnosen von M. Fabry ist breit und muss in Zusammenhang mit der führenden klinischen Symptomatik betrachtet werden.**

Kommentar: Häufige Fehldiagnosen sind neben anderen lysosomalen Speichererkrankungen wie z. B. Fukosidose, Sialidose oder beta-Mannosidose auch „Wachstumsschmerzen“, Reizdarm-Syndrom, M. Menière, M. Osler sowie Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und Hauterkrankungen (Cuestas et al., 2019; Mehta et al., 2004). Die Differenzialdiagnostik in der Neurologie ist ebenfalls vielseitig und betrifft v. a. entzündliche ZNS-Erkrankungen, allen voran die Multiple Sklerose, den Schlaganfall unklarer Genese oder neuropsychologische Störungen (Mehta et al., 2004). Während systematische Untersuchungen am Rückenmark von Fabry-PatientInnen weitgehend fehlen, wurden folgende Alterationen in kraniellen MRT-Untersuchungen beschrieben, deren Pathophysiologie und klinische Relevanz allerdings nicht bekannt sind:

- Läsionen der weißen Substanz (selten auch bei Kindern) (Korver et al., 2018)
- veränderter zerebraler Blutfluss (Hilz et al., 2004b; Moore et al., 2002b; Phyu et al., 2018)

- vertebrobasiläre Gefäßveränderungen, dilatierte Gefäße (Fellgiebel et al., 2006b; Fellgiebel et al., 2011; Üçeyler et al., 2014b)
- Signalveränderungen im Pulvinar thalami (selten; MRT-T1-Wichtung) (Burlina et al., 2008)

## 8 Diagnostik bei bestätigtem M. Fabry

Nach Diagnose eines M. Fabry sollte eine Eingangsuntersuchung der typischerweise betroffenen Organe und Organsysteme durchgeführt werden. Dazu gehören obligat Nieren, Herz, ZNS (Gehirn), PNS (groß- und kleinkalibrige Nervenfasern), Gastrointestinaltrakt, Ohren, Augen (siehe Abbildung 1).

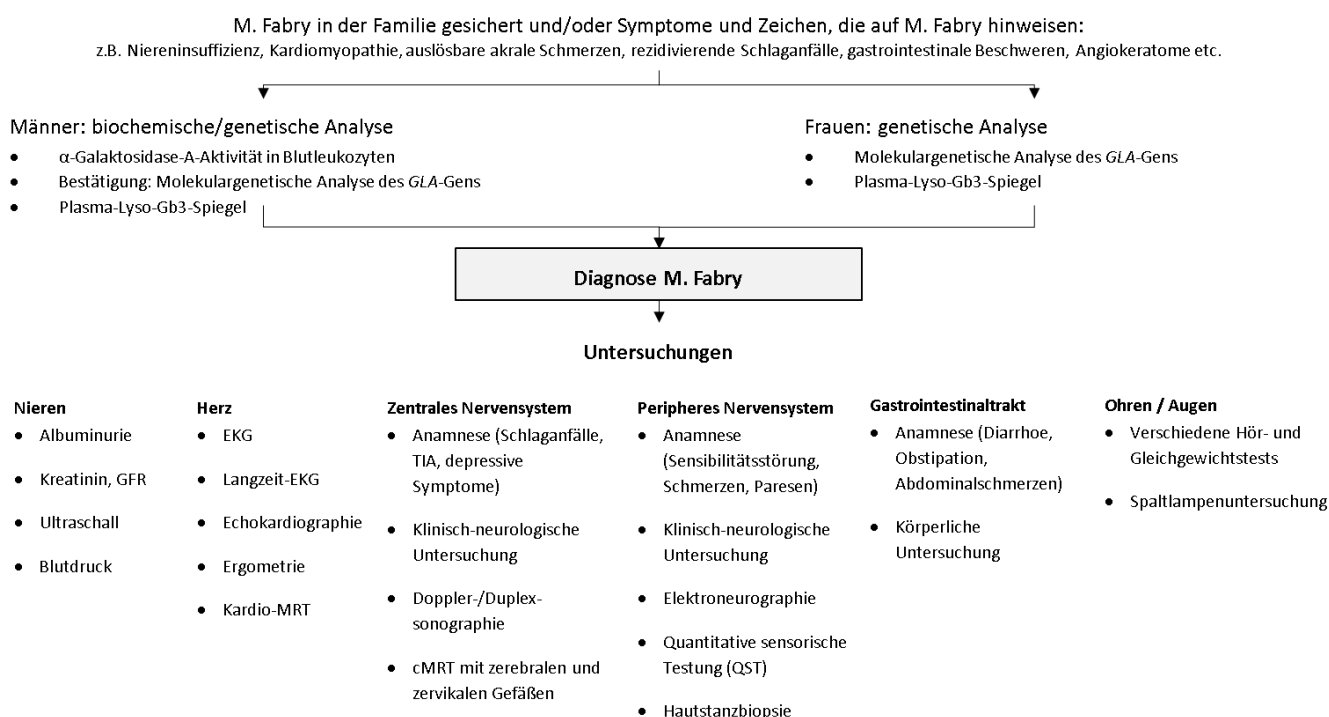


Abbildung 1. Algorithmus für die Diagnose und Betreuung von PatientInnen mit M. Fabry (adaptiert nach Mehta et al., 2010). Abkürzungen: EKG = Elektrokardiogramm, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, MRT = Magnetresonanztomographie, QST = quantitative sensorische Testung, TIA = transitorisch ischämische Attacke

### Kommentar:

- Manifestationen wie Nephropathie, kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen können lebensbegrenzend sein und sollten im Rahmen von 12-monatigen Verlaufsuntersuchungen kontrolliert werden.
- Die Eingangsuntersuchungen und Verlaufsuntersuchungen sind bei Frauen und Männern gleich.

## 8.1 Nieren

### 8.1.1 Eingangsuntersuchung

**Für die frühe Diagnose des M. Fabry und zum rechtzeitigen Erkennen der prognostisch ungünstigen Fabry-Nephropathie sollte bei allen PatientInnen eine ausführliche Diagnostik erfolgen.**

Kommentar: Kinder und Erwachsene mit M. Fabry sollten bei der Eingangsuntersuchung auf eine renale Manifestation (Fabry-Nephropathie) hin untersucht werden. Es sollte eine Stadieneinteilung einer chronischen Nierenerkrankung nach GFR- und Albuminurie-Stadium (CKD G1-G5/A1-A3) erfolgen. Dazu sollten die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden:

- Serumkreatinin, Berechnung der eGFR  
z. B. mittels CKD-EPI-(2009)-Formel (Erwachsene) bzw. Schwartz-Formel (Kinder) (Schwartz et al., 2009)
- Urinteststreifen (einfacher Screeningtest [spezifisches Gewicht, pH-Wert, Nitrit, Protein, Albumin, Erythrozyten, Hämoglobin, Leukozyten, Glucose, Ketone, Urobilinogen, Bilirubin]. Die Teststreifen liefern den „Urinstatus“ in Form von qualitativen oder semiquantitativen Ergebnissen (orientierende „Vordiagnostik“).
- Eiweißausscheidung im Urin:
  - Mikroalbuminurie (Albumin/Kreatinin-Quotient 30–300 mg/g oder Albumin 30–300 mg im 24-Stunden-Sammelurin; erstes Zeichen einer Fabry-Nephropathie) wird mittels konventionellen Urinschnelltests oft nicht erkannt, da die untere Nachweisgrenze meist bei 300–500 mg/d liegt; alternativ: spezieller Urinteststreifen zur immunologischen Bestimmung einer Mikroalbuminurie (z. B. Micral-Test®)
  - Albumin/Kreatinin-Quotient (sensitiver als Eiweiß/Kreatinin-Quotient) im Spontanurin
  - Alternativ: Albumin (bzw. Eiweiß) im 24-Stunden-Sammelurin (Cave: Sammlung oft fehlerhaft)
- Ultraschall der Nieren (Zysten, vaskuläre Läsionen, chronische parenchymatöse Veränderungen)
- 24-Stunden-Blutdruckmessung

Eine Nierenbiopsie wird dann erwogen, wenn die Diagnose eines M. Fabry nach laborchemischer und molekulargenetischer Testung unklar erscheint (Biegstraaten et al., 2015). Sie kann auch im Falle einer Progredienz der Erkrankung trotz Behandlung aus prognostischen Gründen erwogen werden, um einerseits den histologischen Schweregrad einer Fabry-Nephropathie abzuschätzen und andererseits eine mögliche Zweiterkrankung (primäre/sekundäre Glomerulonephritis, z. B. IgA-Nephropathie) auszuschließen (Fogo et al., 2010; Ren et al., 2019).

## 8.1.2 Verlaufskontrolle

**Unabhängig vom Vorliegen nephrologischer Symptome sollte alle 12 Monate eine Verlaufskontrolle erfolgen.**

Kommentar: Folgende Untersuchungen sollten bei Kindern und Erwachsenen erfolgen, auch bei asymptomatischen Frauen:

- Kreatinin, eGFR (z. B. CKD-EPI-(2009)-Formel bei Erwachsenen bzw. Schwartz-Formel bei Kindern (Schwartz et al., 2009)
- Urinteststreifen
- Eiweißausscheidung im Urin:
  - Albumin/Kreatinin-Quotient (sensitiver als Eiweiß/Kreatinin-Quotient) im Spontanurin
  - alternativ: Albumin (bzw. Eiweiß) im 24-Stunden-Sammelurin (Cave: Sammlung oft fehlerhaft)
- Ultraschall der Nieren
- Blutdruckmessung

## 8.2 Herz

### 8.2.1 Eingangsuntersuchung

**Eine umfangreiche kardiale Diagnostik sollte bei allen PatientInnen mit neu diagnostiziertem M. Fabry durchgeführt werden.**

Kommentar: Bei allen PatientInnen mit M. Fabry sollte bei der Erstvorstellung zum einen nach einer kardialen Beteiligung gesucht und zum anderen eine Evaluierung der potenziellen Kardiomyopathie durchgeführt werden. Diesbezüglich sollte folgende Diagnostik veranlasst werden (Linhart et al., 2020; Pieroni et al., 2021):

- EKG
- 24-Stunden-EKG
- Echokardiographie
- Ergometrie
- kardiale Kernspintomographie (mit „late enhancement imaging“)
- high sensitive Troponin (hsTNT) als Biomarker in der Labordiagnostik
- brain natriuretic peptide NTproBNP/BNP als Biomarker für die fortgeschrittene Herzinsuffizienz

Diese Empfehlungen gelten für Kinder und Erwachsene. Im Rahmen der EKG-Diagnostik wird insbesondere nach Repolarisationsstörungen, Hypertrophiezeichen, verkürztem PQ-Intervall (Ruhe-EKG) und malignen Herzrhythmusstörungen (24-Stunden-EKG) gesucht. Im Rahmen der Echokardiographie sollte ein Standarddatensatz erhoben und dabei insbesondere die enddiastolische Wandstärken des

Septums und der posterioren Wand sowie die systolische und diastolische Funktion quantifiziert werden. Im Rahmen der Ergometrie wird evaluiert, wie die Belastbarkeit der PatientInnen ist und ob ein physiologischer Anstieg der Herzfrequenz unter Belastung erfolgt. Nach einer potenziellen Replacement-Fibrose sollte mithilfe der Kernspintomographie gesucht werden. Weiterhin kann in der Kernspintomographie mittels T2 mapping ein indirektes Zeichen für Gb3-Ablagerungen im Myokard erhoben werden (Nordin et al., 2019). Falls eine Kernspintomographie kontraindiziert ist, kann eine signifikante Fibrose auch indirekt mittels „speckle tracking imaging“ (in der Echokardiographie) dargestellt werden.

Die Myokardbiopsie erlaubt die diagnostische Klärung, ob eine kardiale Beteiligung vorliegt. Sie ist jedoch nach derzeitigem Wissen nicht indiziert, wenn ein Nachweis einer pathogenen Variante gegeben ist oder bei männlichen Patienten eine eindeutig reduzierte AGLA-Enzymaktivität vorliegt.

Im Rahmen der kardialen Blut-Biomarker nimmt die Bestimmung des Troponins (TNT bzw. hsTNT) eine zunehmende Bedeutung ein. Ein deutlich erhöhtes Troponin spricht indirekt dafür, dass eine fortgeschrittene Kardiomyopathie mit myokardialer Fibrose und aktiver Inflammation vorliegt (Seydelmann et al., 2016).

### 8.2.2 Verlaufskontrolle

**Bei Vorhandensein von kardiologischen Befunden oder Symptomen sollte eine Verlaufsuntersuchung alle 12 Monate durchgeführt werden. Bei Fehlen kardiologischer Symptome bzw. Befunden sind bei beiden Geschlechtern Verlaufskontrollen alle 24 Monate ausreichend.**

Grundsätzlich sollten die gleichen Untersuchungen wie bei der Eingangsuntersuchung durchgeführt werden. Entsprechend sollte folgende Diagnostik veranlasst werden:

- EKG
- 24-Stunden-EKG
- Echokardiographie
- Ergometrie
- kardiale Kernspintomographie (mit „late enhancement imaging“)
- high sensitive Troponin (hsTNT) als Biomarker in der Labordiagnostik
- brain natriuretic peptide NTproBNP/BNP als Biomarker für die fortgeschrittene Herzinsuffizienz

## 8.3 Nervensystem

### 8.3.1 Eingangsuntersuchung

**Bei der Evaluation der neurologischen Symptomatik des M. Fabry sollten klinische Untersuchungen mit dem Fokus auf die Involvierung des peripheren Nervensystems und zerebrovaskuläre Symptome erfolgen.**

Kommentar: Die folgenden Untersuchungen sollten bei Erwachsenen und Kindern durchgeführt werden:

- ausführliche Anamnese inkl. Schmerzanamnese, evtl. unter Nutzung eines Fabry-Schmerzfragebogens (Üçeyler et al., 2014c), Erfassung von Hinweisen auf abgelaufene zerebrale Ischämien sowie des Schwitzverhaltens und von Hörstörungen
- klinisch-neurologische Untersuchung
- Elektroneurographie mindestens eines motorischen und eines sensiblen Nerven zur Erkennung einer Polyneuropathie
- extra- und transkranielle Doppler- oder Duplexsonographie
- cMRT mit MR-Angiographie der zerebralen und zervikalen Gefäße
- bei manifestem Schlaganfall bzw. TIA weitere insbesondere kardiale Diagnostik nach der aktuellen DGN-Leitlinie zur Diagnostik bei Schlaganfall
- Untersuchung der Funktion der kleinkalibrigen Nervenfasern (z. B. QST zur Bestimmung insbesondere der Wärme- und Kälteschwellen) sowie ihrer Morphologie (mittels Hautstanzbiopsie zur Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte)

### 8.3.2 Verlaufskontrolle

**Bei neurologischen Symptomen sollten Verlaufskontrollen alle 12 Monate erfolgen. Bei Fehlen neurologischer Symptome sind Verlaufskontrollen alle 24 Monate sinnvoll.**

Kommentar: Folgende Untersuchungen werden dabei für Kinder und Erwachsene empfohlen:

- ausführliche Anamnese inkl. Schmerzanamnese
- klinisch-neurologische Untersuchung
- extra- und transkranielle Doppler- oder Duplexsonographie
- cMRT
- Untersuchung der kleinkalibrigen Fasern auf ihre Funktion (z. B. QST, v. a. für Wärme- und Kälteschwellen) und ggf. Morphologie (Hautstanzbiopsie)

## 8.4 Psyche

### 8.4.1 Eingangsuntersuchung

**Bereits bei der Eingangsuntersuchung sollte in der Anamnese ein aktiver Fokus auf mögliche affektive Beschwerden, hierbei insbesondere depressive Symptome und kognitive Beschwerden, bei PatientInnen mit M. Fabry gelegt werden.**

Kommentar: Die folgenden Untersuchungen sollten bei Kindern und Erwachsenen durchgeführt werden:

- ausführliche Anamnese zu möglichen psychischen Symptomen, bisherigen Therapieversuchen und aktueller Behandlung
- evtl. psychiatrische/psychosomatische Mitbeurteilung

### 8.4.2 Verlaufskontrolle

**Bei psychischen Symptomen sollten psychiatrische bzw. psychosomatische Verlaufsuntersuchungen in Abhängigkeit von der Akuität der Symptomatik terminiert werden. Bei Fehlen psychischer Symptome sind Verlaufskontrollen alle 24 Monate sinnvoll.**

Kommentar: Die folgenden Untersuchungen sollten bei Kindern und Erwachsenen durchgeführt werden:

- ausführliche Anamnese zu möglichen psychischen Symptomen, bisherigen Therapieversuchen und aktueller Behandlung
- evtl. psychiatrische/psychosomatische Mitbeurteilung

## 8.5 Gastrointestinaltrakt

**Die gastrointestinale Diagnostik folgt bei M. Fabry im Wesentlichen dem jeweiligen leitliniengemäßen Vorgehen bei abdominellen Beschwerden und umfasst einen transabdominellen Ultraschall sowie ggf. eine Gastroskopie (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie) und eine Koloskopie (jeweils mit Biopsien).**

Kommentar: Es ist zu beachten, dass trotz ausgeprägten gastrointestinalen Beschwerdebilds alle apparativen und laborchemischen Untersuchungen ergebnislos bleiben können (Hilz et al., 2018; Lenders and Brand, 2022; Zar-Kessler et al., 2016). Diarrhoen können bei einzelnen Fabry-PatientInnen durch einen Mangel an Pankreasenzymen bedingt sein. Deswegen sollte bei PatientInnen mit chronischer Diarrhoe die Amylase- und Lipaseaktivität im Serum bestimmt werden sowie eine exokrine Pankreasinsuffizienz durch Bestimmung der Pankreaselastase im Stuhl ausgeschlossen werden. Die Verlaufsuntersuchungen orientieren sich an den individuellen gastrointestinalen Beschwerden der PatientInnen.

## 8.6 Sinnesorgane

### 8.6.1 Ohren

#### 8.6.1.1 Eingangsuntersuchung

**Bei allen M.-Fabry-PatientInnen sollte bei der Eingangsuntersuchung eine HNO-ärztliche/pädaudiologische Vorstellung erfolgen, insbesondere dann, wenn bereits eine Hörminderung, ein Tinnitus oder eine Gleichgewichtsstörung vorliegt.**

Kommentar: Folgende Untersuchungen werden für Kinder und Erwachsene empfohlen:

- HNO-ärztliche/pädaudiologische Untersuchung mit Hör- und ggf. Tinnitusdiagnostik:
  - altersangepasstes audiometrisches Verfahren, otoakustische Emissionen (OAE), zumindest bei Kindern, Tympanogramm, Ohrmikroskopie
- Prüfung des Vestibularapparats

#### 8.6.1.2 Verlaufskontrolle

**Bei bereits vorliegender Hörminderung, Tinnitus oder Gleichgewichtsstörungen sollten Follow-up-Analysen alle 12 Monate erfolgen, andernfalls sind Follow-up-Analysen alle 24 Monate sinnvoll.**

Kommentar: Folgende Untersuchungen werden für Kinder und Erwachsene empfohlen:

- altersangepasstes audiometrisches Verfahren, OAE (zumindest bei Kindern), Tympanogramm, Ohrmikroskopie)
- ggf. Tinnitus- und Gleichgewichtsdagnostik

### 8.6.2 Augen

#### 8.6.2.1 Eingangsuntersuchung

**Die Ophthalmologie spielt insbesondere in der Erstdiagnostik eine entscheidende Rolle, da die Cornea verticillata nicht invasiv bereits im Kindesalter erkannt werden kann und somit eine frühzeitige Diagnosestellung möglich ist.**

Kommentar: Eine augenärztliche Eingangsuntersuchung im Rahmen der Diagnosestellung des M. Fabry sollte folgende Untersuchungen beinhalten:

- Visuserhebung
- Untersuchung des vorderen und hinteren Augenabschnitts
- Augendruckmessung
- Gesichtsfelduntersuchung

### 8.6.2.2 Verlaufskontrolle

**Regelmäßige augenärztliche Kontrollen sollten bei PatientInnen mit M. Fabry alle 12 Monate erfolgen.**

Kommentar: Bei den Verlaufskontrollen geht es in erster Linie um die Entwicklung einer neurotrophen Keratopathie, einer Fabry-Katarakt, einer Opticusatrophie oder retinaler Gefäßveränderungen (Pitz et al., 2015).

## 9 Lebensqualität

**Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von PatientInnen mit M. Fabry ist niedriger als die der Normalbevölkerung.**

Kommentar: Untersuchungen zur Lebensqualität bei unbehandelten PatientInnen mit M. Fabry liegen für Männer aus Großbritannien (Miners et al., 2002) und den USA (Gold et al., 2002) vor. Eine Phase-3-B-Studie zeigte, dass auch unbehandelte Frauen mit M. Fabry im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich niedrigere Lebensqualität berichteten (Baehner et al., 2003). In einer retrospektiven Analyse der Registerdaten von 120 Männern und Frauen mit M. Fabry war die Lebensqualität gegenüber alters- und geschlechtsgematchten Personen einer Normpopulation aus Großbritannien ebenfalls vermindert (Hoffmann et al., 2005). Die Daten wurden in rezenten norwegischen und italienischen Studien bestätigt (Pihlstrom et al., 2021; Polistena et al., 2021). Dass diese Beeinträchtigung schon im Kindesalter relevant sein kann, haben verschiedene AutorInnen belegt (Hopkin et al., 2008; Ramaswami et al., 2006a; Ries et al., 2005).

**Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte bei Erwachsenen und Kindern als Verlaufsparemeter regelmäßig erfasst werden.**

Kommentar: Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches, psychisches und soziales Befinden sowie Funktionsfähigkeit im Alltags- und Berufsleben) zeigten bei PatientInnen mit M. Fabry-Einschränkungen. Eine Erhebung aus Großbritannien bei 38 Männern mit M. Fabry (SF-36 und EQ-5D-Fragebogen) ergab in allen Testdimensionen eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung (Miners et al., 2002). Eine ähnliche Untersuchung bei US-amerikanischen Männern mit M. Fabry bestätigte diese Erkenntnisse (Gold et al., 2002). Eine Phase-3-B-Studie aus Deutschland zeigte für Frauen mit M. Fabry in allen Dimensionen des SF-36 eine reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung (Baehner et al., 2003). Andere Studien bei Frauen mit M. Fabry wiesen ebenfalls wesentliche Einschränkungen der Lebensqualität nach (Street et al., 2006; Wang et al., 2007). Weitere Untersuchungen bestätigten die reduzierte Lebensqualität (EQ-5D-Fragebogen) bei Männern und Frauen mit M. Fabry (Arends et al., 2015; Hoffmann et al., 2005; Morand et al., 2019). Auch bereits bei Kindern mit M. Fabry wurde in einigen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen eine Reduktion festgestellt (Hopkin et al., 2008; Ries et al., 2005).

## 10 Therapie und Betreuung

Die Therapie des M. Fabry erfordert eine enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Fachdisziplinen. Dazu gehören in erster Linie InternistInnen (NephrologInnen, KardiologInnen, GastroenterologInnen), NeurologInnen, HNO-ÄrztInnen/PädaudiologInnen, OphthalmologInnen, DermatologInnen, PädiaterInnen und HumangenetikerInnen. Eine psychiatrische bzw. psychosomatische Mitbetreuung ist in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsstatus erforderlich.

**Nach bestätigter Diagnose sollten Betroffene zur Eingangsuntersuchung und Therapieplanung an ein in der Diagnostik und Therapie der Erkrankung erfahrenes Zentrum überwiesen werden.**

Kommentar: Folgende Therapieziele werden angestrebt:

- Verhinderung der Progression von Organmanifestationen (v. a. an Nieren, Herz, PNS und ZNS) und von Komplikationen
- Reduktion von Beschwerden (v. a. Schmerzlinderung, Linderung gastrointestinaler Beschwerden)
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verlängerung der Lebenserwartung

Das derzeit zugelassene Behandlungskonzept bei M. Fabry umfasst die intravenöse ERT, die orale Chaperontherapie sowie Begleittherapien der Organmanifestationen und Symptome. Aufgrund des multiorganen Befalls benötigen PatientInnen mit M. Fabry meist eine besonders intensive und multimodale Betreuung.

### 10.1 Enzyersatztherapie (ERT)

Seit 2001 ist mit der ERT eine kausale Behandlungsoption verfügbar, um den Mangel bzw. Funktionsverlust der AGLA zu kompensieren. Das gentechnologisch hergestellte AGLA-Enzym wird bei der ERT alle 14 Tage intravenös infundiert. Die Therapie erfolgt dauerhaft. Es sind zwei Enzyersatzpräparate zugelassen:

- Agalsidase alfa (Replagal®) wird in der humanen Fibrosarkom-Zelllinie HT-1080 hergestellt und in einer Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
- Agalsidase beta (Fabrazyme®) wird in CHO-Zellen (CHO = Chinese Hamster Ovary) produziert und in einer Dosis von 1,0 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Ziel der ERT ist es, eine normale Organfunktion aufrechtzuerhalten und den Krankheitsprogress zu bremsen. Die ERT ist eine wichtige Therapieform, die die Krankheitsprogression verlangsamt und den Folgen des M. Fabry vorbeugen kann (Mehta et al., 2010). Beide zur Verfügung stehenden Substanzen weisen Abweichungen im Glykosylierungsmuster auf (Lee et al., 2003). Aus der bisher verfügbaren Datenlage ergeben sich keine Hinweise auf klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit. In einer randomisierten kontrollierten Open-Label-Studie wurde der Effekt von beiden Präparaten in einer Dosis von 0,2 mg/kg Körpergewicht 14-täglich appliziert an 34 PatientInnen untersucht; es fand sich 12 und 24 Monate nach Beginn der Therapie kein Unterschied für die analysierten Parameter (Vedder et al., 2007). In einer kanadischen Studie fand sich bei 362 Fabry -PatientInnen im 5-Jahres-

Follow-up kein Unterschied für Agalsidase alfa oder Agalsidase beta bezüglich der Endpunkte Tod, neurologische oder kardiologische Akutereignisse, Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz oder mind. 50 % Anstieg des Serumkreatinins im Vergleich zum Beginn der Therapie (Sirrs et al., 2014).

### 10.1.1 Datenlage zur Wirksamkeit

**Klinisch wirksam ist die ERT insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung von Nierenfunktion, Herzfunktion und Lebensqualität.**

Kommentar: Die verfügbaren Daten zur langfristigen Behandlung mit ERT sind in der Regel aus offenen Verlängerungsstudien der Phase-3-Untersuchungen oder aus Patientenregistern generiert (Beck et al., 2018; Germain et al., 2019a; Germain et al., 2019b; Ramaswami et al., 2019). Therapiestudien mit Agalsidase alfa und Agalsidase beta haben die Abnahme von Gb3 im Urin und im Plasma sowie eine Reduktion der mikrovaskulären endothelialen Gb3-Ablagerungen in Nieren, Herz und Haut nachgewiesen (Baehner et al., 2003; Eng et al., 2001; Eto et al., 2005; Germain et al., 2007; Hughes et al., 2008; Ries et al., 2006b; Schiffmann et al., 2001; Whybra et al., 2009; Wilcox et al., 2004; Wraith et al., 2008). Das Absinken der Plasma-Gb3-Spiegel konnte bereits nach drei Therapiemonaten gezeigt werden (van Breemen et al., 2011). In mehreren Studien wurde für Agalsidase alfa (Beck et al., 2004; Hoffmann et al., 2005; Mehta et al., 2009) und Agalsidase beta (Watt et al., 2010) gezeigt, dass eine Behandlung zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

#### Organbezogene Effekte der ERT

##### Nieren:

Klinische Therapiestudien mit Agalsidase alfa und Agalsidase beta haben gezeigt, dass die Nierenfilterleistung durch ERT stabilisiert werden kann. In der Regel gilt, dass unter ERT Frauen ca. 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr und Männer ca. 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/Jahr an Nierenfilterleistung verlieren. Die Therapieeffekte sind geringer bei Männern mit klassischem M. Fabry im fortgeschrittenen CKD-Stadium mit Proteinurie und begleitender (unbehandelter) Hypertonie. Unter ERT konnte keine eindeutige Verbesserung der Albuminurie/Proteinurie gezeigt werden. Neuere Studien zeigen, dass ein Wechsel von Agalsidase alfa auf Agalsidase beta zwar zu einer verbesserten biochemischen Antwort (Lyso-Gb3-Abfall) führen kann, die GFR jedoch unter beiden Therapieoptionen im Verlauf ohne signifikanten Unterschied fällt (Lenders et al., 2021a). Obwohl man davon ausgeht, dass erhöhtes intrazelluläres Gb3 und Lyso-Gb3 Inflammation auslösen kann (Feriozzi and Rozenfeld, 2021), deutet die Persistenz der veränderten zellulären Signalübertragung nach der Gb3-Clearance darauf hin, dass die Inflammation, wenn sie aktiviert ist, von der Substratakkumulation abgekoppelt sein könnte (Braun et al., 2019) und dass die pathologischen Folgen im Verlauf irreversibel sind (Lenders and Brand, 2021). In einer Untersuchung bei PatientInnen mit leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung über eine mittlere Beobachtungsdauer von ca. 19 Monaten verzögerte eine ERT im Vergleich zu Placebo die Zeit bis zum ersten klinischen Ereignis (Banikazemi et al., 2007).

##### Herz:

Für Agalsidase alfa und Agalsidase beta konnte in mehreren klinischen Untersuchungen gezeigt werden, dass es zu einer Abnahme der linksventrikulären Masse (LVM) kommt (Beck et al., 2004; Germain et al.,

2015; Hughes et al., 2008; Mehta et al., 2009; Spinelli et al., 2004; Weidemann et al., 2003; Weidemann et al., 2009; Whybra et al., 2009). Die Abnahme der LVM wurde sowohl mit der Echokardiographie (Weidemann et al., 2003; Weidemann et al., 2009) als auch mit dem kardialen MRT (Hughes et al., 2008; Machann et al., 2011; Weidemann et al., 2003; Weidemann et al., 2009) dokumentiert. Neben dieser morphologischen Verbesserung der Kardiomyopathie zeigt sich auch anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) eine klinische Verbesserung unter ERT (Kampmann et al., 2015; Machann et al., 2011; Whybra et al., 2009). Bei Kindern mit M. Fabry konnte unter Agalsidase alfa eine Normalisierung der Herzfrequenzvariabilität beobachtet werden (Ries et al., 2006a; Schiffmann et al., 2010a). Daten zu einer Mortalitätssenkung im Rahmen vom plötzlichen Herztod gibt es bisher noch nicht.

### **ZNS:**

Unter Agalsidase alfa wurde in frühen Studien über 6 und 18 Monate bei 26 männlichen Patienten eine Reduktion der zerebralen Hyperperfusion beschrieben, deren klinische Relevanz unklar ist (Moore et al., 2001; Moore et al., 2002a). In einer multizentrischen Studie wurde der Effekt der fortgesetzten versus der während des Lieferengpasses 2009 reduzierten Dosis von Agalsidase beta untersucht und berichtet, dass sich bzgl. des Auftretens von Schlaganfällen kein Unterschied zeigte (Weidemann et al., 2014). In einer rezenten Studie wurden 14 Männer und 22 Frauen auf den Effekt von Agalsidase alfa nach Neueinstellung und Verlaufskontrolle in 6 Monaten untersucht; dabei wurde brain natriuretic peptide (BNP) als Marker für Veränderungen im ZNS verwendet, was sich stabil hielt (Tsuboi and Yamamoto, 2017). In einer Metaanalyse wurden 7 Kohortenstudien und 2 randomisierte kontrollierte Studien ausgewertet an 7513 PatientInnen (1471 auf ERT); hierbei fand sich bei den PatientInnen, die mit ERT behandelt wurden, ein geringeres Wiederauftreten von Schlaganfällen (Sheng et al., 2019).

### **PNS:**

In einer frühen Studie an 47 Fabry-PatientInnen wurde beobachtet, dass es unter Agalsidase beta zu einer Verbesserung der Vibrationsdetektion und des Schmerzempfindens kam (Hilz et al., 2004a). Bei der systematischen Untersuchung von 120 Fabry-PatientInnen mit Beobachtung über 4 Jahre wurde allerdings gezeigt, dass sich die krankheitstypische thermische Hypästhesie unter ERT weiter verschlechtert und sich auch die Denervierung der Haut fortsetzt (Üçeyler et al., 2011). Eine Verbesserung der Hidrosis wurde in einer Studie 3 Jahre unter Therapie mit Agalsidase alfa gezeigt (Schiffmann et al., 2003).

### **Schmerz:**

In der Zulassungsstudie für Agalsidase beta wurde nach nur fünf Dosen der Infusionsbehandlung im Vergleich zum Untersuchungsbeginn eine Reduktion des Gesamtschmerzes und der aktuellen Schmerzintensität berichtet (Eng et al., 2001). Nach 20 Wochen ERT fand sich in dieser Studie zwar ebenfalls eine Schmerzlinderung im Vergleich zum Untersuchungsbeginn, jedoch war dies auch in der Placebogruppe der Fall (Eng et al., 2001). Auch in der doppelblind randomisierten, kontrollierten Studie für Agalsidase alfa berichteten die PatientInnen über weniger Schmerzen unter ERT, während dies in der Placebogruppe nicht berichtet wurde (Schiffmann et al., 2001). Eine Nachbeobachtung dieser PatientInnen über 3 Jahre hinweg bestätigte diese Ergebnisse (Schiffmann et al., 2003). In weiteren

Studien wurde von einer allenfalls geringen Schmerzlinderung unter Agalsidase alfa berichtet (Beck et al., 2004; Hoffmann et al., 2005; Whybra et al., 2009). Auch die langfristige, retrospektive Auswertung größerer Patientengruppen lässt keine einheitliche Bewertung der Effektivität der ERT auf Schmerzen zu. Eine retrospektive Analyse von 752 PatientInnen mit M. Fabry (davon 353 Männer) hat eine Reduktion der Schmerzen nach 24 und 36 Monaten gezeigt (Hoffmann et al., 2007a). Eine andere Studie, in der nur Frauen betrachtet wurden, konnte diese Ergebnisse nicht bestätigen (Hughes et al., 2011). Die AutorInnen schlossen, dass eine Linderung der Schmerzen möglicherweise insbesondere in einem frühen Therapiestadium zu erreichen ist, langfristig jedoch weniger ausgeprägt erscheint. Dies steht im Widerspruch zu einer Studie, die nach fünf Jahren ERT über eine Schmerzreduktion bei 181 Erwachsenen (davon 126 Männer) berichtete (Mehta et al., 2009). Die verschiedenen Studienansätze und die Wahl teils sehr unterschiedlicher Instrumente zur Erfassung der Schmerzen müssen bei der Beurteilung dieser Ergebnisse berücksichtigt werden. Eine eindeutige schmerzlindernde Wirkung kann nach aktueller Datenlage weder belegt noch widerlegt werden. Aus der klinischen Erfahrung lässt sich sagen, dass es PatientInnen gibt, die unter ERT eine Schmerzlinderung angeben, dies kurz- und auch langfristig, allerdings gibt es auch PatientInnen, die keine Veränderung ihrer Schmerzen wahrnehmen; selten kann es unter ERT sogar zum Auftreten von Fabry-assoziierten Schmerzen kommen.

#### **Gastrointestinaltrakt:**

In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass es unter Agalsidase alfa und Agalsidase beta zu einer Reduktion (quantitativ und in der Frequenz) von abdominellen Schmerzen kommt (Banikazemi et al., 2005; Dehout et al., 2004; Hoffmann et al., 2007a).

#### **Gehör:**

Während frühe Berichte sogar Besserungen des Hörvermögens beschreiben (Hajioff et al., 2003; Hajioff et al., 2006), zeigen Untersuchungen an größeren Kohorten keine Verbesserungen, aber immerhin keine relevante Zunahme des Hörverlustes im Zeitverlauf unter ERT (Komori et al., 2013; Sergi et al., 2010; Suntjens et al., 2015).

#### **Effekte der ERT bei Kindern:**

Erfahrungen zur Wirksamkeit der ERT sind hinsichtlich der Schmerzreduktion auch bei Kindern mit M. Fabry heterogen. Ergebnisse einer prospektiven, offenen Studie zur Sicherheit und Effektivität der ERT bei Kindern ergaben eine anhaltende Reduzierung der Schmerzintensität im Vergleich zum Untersuchungsbeginn (Schiffmann et al., 2010b). Auch in einer weiteren Studie wurde von einer Schmerzlinderung unter Agalsidase alfa berichtet (Ries et al., 2006a). Hingegen konnten diese Befunde in einer retrospektiven Analyse der Daten von 98 Kindern für die Gesamtpopulation und über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren nicht bestätigt werden, wobei diejenigen PatientInnen, die zu Untersuchungsbeginn bereits über Schmerzattacken oder chronische Schmerzen geklagt hatten, nach zwei Jahren über eine Verbesserung dieser Beschwerden berichteten (Ramaswami et al., 2012). In einer weiteren Studie mit Agalsidase alfa war der schmerzlindernde Effekt nur in etwa der Hälfte der StudienteilnehmerInnen zu erkennen, was auch mit einer Verbesserung der Lebensqualität einherging (Ramaswami et al., 2007). Kardiologisch wurde gezeigt, dass sich unter ERT die Herzfrequenzvariabilität verbesserte (Goker-Alpan et al., 2016; Ries et al., 2006a; Schiffmann et al., 2010b). Die

Schweißproduktion verbesserte sich (Ries et al., 2006a) und auch gastrointestinale Beschwerden nahmen ab (Hoffmann et al., 2007b; Wraith et al., 2008). Bei Jungen konnte ein Rückgang der Gb3-Konzentrationen in Serum und Urin nachgewiesen werden (Hopkin et al., 2016; Spada et al., 2019).

### 10.1.2 Indikation und Therapiebeginn

**Bei M. Fabry ist die ERT eine kausale Therapiemöglichkeit, um der Progression der Krankheit und ihren Folgen vorzubeugen.**

Kommentar: Um klinische Manifestationen zu verhindern, sollte die ERT nach gesicherter Diagnose eines M. Fabry und entsprechender Dokumentation des klinischen Schweregrades bzw. der Progredienz von Symptomen möglichst frühzeitig eingesetzt werden (Hughes et al., 2021; Parini et al., 2020; van der Veen et al., 2022).

Empfehlung für männliche und weibliche PatientInnen: Die Indikation zur ERT ist unabhängig vom Alter und wird nach individueller Abwägung bei Zeichen einer relevanten Organmanifestation (Nieren, Herz, Gehirn, Schmerzen) gegeben. Die Behandlung ist dauerhaft erforderlich.

Bei Genträgern einer sicher pathogenen Variante noch ohne oder mit nur geringen Symptomen und zusätzlichen, Fabry-assoziierten pathologischen Befunden (z. B. deutlich erhöhtes Lyso-Gb3) sollte die Therapieentscheidung im Individualfall nach ausführlicher Aufklärung des Patienten zur möglichen Prognose und nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung an einem erfahrenen interdisziplinären Fabry-Zentrum getroffen werden.

### 10.1.3 Verträglichkeit

**Die ERT ist insgesamt ohne Unterschiede zwischen Männern und Frauen oder Kindern und Erwachsenen gut verträglich.**

Kommentar: Als häufigstes unerwünschtes Ereignis einer ERT können Infusionsreaktionen auftreten. Diese umfassen vor allem Kopfschmerzen, Parästhesien, Hautrötung, Hitzewallungen, Fieber, Schüttelfrost, Kältegefühl, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit (Fachinformation Fabrazyme® 5/2022, Fachinformation Replagal® 7/2022). Die meisten Infusionsreaktionen waren in den Therapiestudien leicht bis moderat. Sie traten in der Regel während der ersten drei Monate ab Therapiebeginn auf und nahmen in der Frequenz mit der Dauer der ERT wieder ab. Nach primärer Behandlung der Beschwerden (Stopp der Infusion, Antihistaminika und/oder Glukokortikoide) kann die Infusion mit reduzierter Laufrate zu Ende geführt werden. Erfahrungsgemäß kann häufig nach wenigen Wochen/Monaten wieder ohne diese Begleitmaßnahmen infundiert werden.

#### Antikörperbildung

**Wenn die Effektivität der ERT abnimmt, sollte eine Antikörperbestimmung erfolgen. Bei einem positiven Befund könnte ein Präparatewechsel in Erwägung gezogen werden.**

Kommentar: Eine mögliche Ursache für Infusionsreaktionen ist die Serokonversion mit Bildung von Antikörpern gegen die infundierten Humanproteine. In klinischen Studien entwickelte unter Agalsidase

beta die Mehrzahl der behandelten Patienten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate IgG-Antikörper (Fachinformation Fabrazyme® 5/2022), unter Agalsidase alfa waren es in der Gruppe der männlichen Patienten etwa 24 % (Fachinformation Replagal® 7/2022). Nach der Infusion von Agalsidase beta und Agalsidase alfa wurden bei einer begrenzten Patientenzahl auch IgE-Antikörper nachgewiesen (Fachinformation Fabrazyme® 5/2022 und Fachinformation Replagal® 7/2022).

Um die klinische Konsequenz antikörpervermittelter Agalsidase-Inhibierung bei Fabry-PatientInnen zu testen, wurde in einer Studie die Agalsidase-Inhibierung bei 168 PatientInnen (68 Männer) untersucht und die Krankheitslast bei inhibitionspositiven und inhibitionsnegativen PatientInnen verglichen (Lenders et al., 2016b). 40 % aller mit Agalsidase alfa oder Agalsidase beta behandelten Männer zeigten eine serumvermittelte Agalsidase-Inhibierung. Diese war assoziiert mit einem höheren Lyso-Gb3 und einer höheren Krankheitslast. So zeigten inhibitionspositive Männer eine größere LVM und eine schlechtere Nierenfunktion (eGFR-Unterschied von ca.  $-30 \text{ ml/min per } 1,73 \text{ m}^2$ ), was auch durch eine longitudinale retrospektive 5-Jahres-Analyse belegt wurde (Lenders et al., 2016b). Eine immunmodulierende Therapie beeinflusste das Ausmaß der antikörpervermittelten Agalsidase-Inhibierung (Lenders et al., 2017). Bisher bleibt jedoch unklar, ob eine immunmodulierende Therapie den klinischen Verlauf günstig beeinflussen kann (van der Veen et al., 2019).

#### 10.1.4 Besonderheiten der Therapie bei Frauen

**Die Indikation zur ERT während einer Schwangerschaft ist vorsichtig und streng zu stellen.**

Kommentar: Die Indikation zur ERT sollte bei Frauen anhand der gleichen Kriterien gestellt werden wie bei Männern (Baehner et al., 2003; Mehta et al., 2004). Eine ERT ist bei Frauen insbesondere angezeigt, wenn folgende Symptome bzw. Organmanifestationen vorliegen: Proteinurie, Niereninsuffizienz, Kardiomyopathie, relevante GI-Beschwerden oder/und Fabry-assoziierte Schmerzen, die nicht nur vorübergehend auftreten und nicht oder nicht ausreichend auf Analgetika ansprechen (Weidemann et al., 2012). In einer multizentrischen Studie mit 261 nicht schwangeren Frauen mit M. Fabry zeigte sich jedoch, dass ca. ein Drittel aller Frauen trotz Therapieindikation keine ERT erhielten (Lenders et al., 2016a).

Gemäß aktueller Fachinformation darf Agalsidase beta nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (Fachinformation Fabrazyme® 5/2022). Bei der Anwendung von Agalsidase alfa in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten (Fachinformation Replagal® 7/2022). Laut Expertenmeinung kann die ERT auch in der Schwangerschaft (zumindest nach dem 1. Trimenon) weitergeführt werden, da schädliche Einflüsse auf Mutter oder Kind durch die Enzymgabe in mehreren Fallstudien bisher nicht beobachtet wurden (Germain et al., 2010; Politei, 2010; Wendt et al., 2005) und eine Progression der Erkrankung ohne ERT belegt ist (Madsen et al., 2019).

#### 10.1.5 Besonderheiten der Therapie bei Kindern

Kommentar: Agalsidase alpha ist bei Kindern ab 7 Jahren ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information_de.pdf)) und Agalsidase beta bei Kindern ab 8 Jahren zugelassen

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information_de.pdf)).

### 10.1.6 Lebensqualität

**Unter ERT lässt sich für einen großen Teil der männlichen und weiblichen Patienten mit M. Fabry, unabhängig davon, welches Präparat eingesetzt wird, eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen.**

Kommentar: Aus den doppelblind randomisierten Studien zur ERT bei M. Fabry sowohl mit Agalsidase alfa wie auch mit Agalsidase beta ließ sich eine Verbesserung der Lebensqualität zunächst nicht sicher ableiten. In der Zulassungsstudie für Agalsidase alfa wurde die mit Schmerzen verbundene Lebensqualität vor und während ERT bei Männern mit M. Fabry zwar erfasst, doch handelte es sich bei diesem Parameter nicht um eine Dimension eines Lebensqualitätsinstruments, sondern um eine Dimension des Brief-Pain-Inventory-Schmerzfragebogens (Schiffmann et al., 2001). Dennoch zeigte sich bei den über 24 Wochen mit Agalsidase alfa behandelten Männern eine Verbesserung der schmerzbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Placebo. Unter Therapie mit Agalsidase beta konnte in der doppelblind randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie zwar eine Verbesserung in zwei Dimensionen des SF-36 beobachtet werden (körperliche und emotionale Funktionen), doch berichteten auch die mit Placebo behandelten Männer mit M. Fabry nach 6 Monaten über eine Verbesserung von körperlichen Funktionen und Linderung von Körperschmerz (Eng et al., 2001). Eine 4-Jahres-Auswertung von Registerdaten erbrachte lediglich eine Tendenz zur verbesserten Lebensqualität bei Männern und Frauen unter ERT (Hughes et al., 2011). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Populationsgröße wahrscheinlich zu gering war, um einen Effekt sicher aufzuzeigen. In einer 5-Jahres-Analyse der Daten aus dem gleichen Patientenregister konnte eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Mehta and Ginsberg, 2005). Auch in weiteren Arbeiten wurde die Verbesserung der Lebensqualität von PatientInnen mit M. Fabry unter Agalsidase alfa und Agalsidase beta gezeigt (Baehner et al., 2003; Eto et al., 2005; Hoffmann et al., 2005; Morand et al., 2019; Watt et al., 2010), was auch für Kinder gilt (Ramaswami et al., 2007).

**Eine regelmäßige Erhebung der Lebensqualität bei PatientInnen mit M. Fabry unter ERT ist wünschenswert und sinnvoll.**

Kommentar: Zwar ersetzt der Gebrauch eines standardisierten Fragebogens nicht die ärztliche Anamnese zum Wohlbefinden der PatientInnen und die sorgfältige Therapieüberwachung; der Einsatz eines standardisierten, validierten, altersgerechten Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität kann aber dazu beitragen, Veränderungen unter der Therapie objektivierbar zu machen.

### 10.1.7 Heiminfusionstherapie/Selbstverabreichung

**Wenn etwa sechs ERT-Behandlungen in der Klinik bzw. Praxis appliziert wurden und keine Infusionsreaktionen aufgetreten sind, kann eine Verlagerung der Infusionen in die häusliche Umgebung der PatientInnen erfolgen.**

Kommentar: Eine Verlagerung der Infusionen in das häusliche Umfeld erleichtert meist den Umgang mit der Erkrankung und verbessert die Adhärenz. Erfahrungen mit der Heiminfusionstherapie bei M. Fabry liegen mittlerweile aus verschiedenen Ländern vor (Cousins et al., 2008; Guest et al., 2010; Linthorst et al., 2006; Milligan et al., 2006; Schiffmann et al., 2006b; Smid et al., 2013). Folgende Voraussetzungen sind für die Etablierung einer Heimbehandlung obligat:

- Schulung der Personen (z. B. Schwester/Pfleger/PatientIn), die die Behandlung zu Hause übernehmen (Wissen über M. Fabry und ERT, Praxisroutine im Legen eines venösen Zugangs). Insbesondere müssen Maßnahmen bekannt sein, die im Falle einer Nebenwirkung zu ergreifen sind (Fachinformation Fabrazyme® 5/2022 und Fachinformation Replagal® 7/2022).
- Vor Beginn der Heiminfusionstherapie bzw. Selbstverabreichung müssen rechtliche Fragen (z. B. Haftung der betreuenden ÄrztInnen) geklärt werden.

## 10.2 Chaperontherapie

Pharmakologische Chaperone sind chemische Verbindungen, die spezifisch und reversibel an Proteine mit fehlerhafter Faltung binden, die Faltungsdynamik der pathologisch veränderten Proteine in Richtung ihrer korrekten Konformation verschieben und diese stabilisieren. Seit Mai 2016 ist mit dem Iminozucker 1-Deoxygalaktonojirimycin (DGJ, Migalastat, Galafold® (Amicus; Zulassungsnummer EU/1/15/1082/001; <http://www.ema.europa.eu>)) ein pharmakologisches Chaperon und damit eine orale Behandlungsoption des M. Fabry verfügbar. DGJ ist ein Analogon der terminalen Galaktose von Gb3. Bei einigen AGLA-Proteinvarianten führt die Zugabe von Migalastat unter Zellkulturbedingungen zu einer bedeutsamen Erhöhung der AGLA-Aktivität (Benjamin et al., 2017). Das basiert nach derzeitigem Verständnis auf einer reversiblen Bindung von Migalastat an das aktive Zentrum dieser AGLA-Proteinvariante und fördert als Folge der resultierenden Stabilisierung deren Transport zu den Lysosomen. AGLA-Proteinvarianten, die nach Migalastat-Gabe eine Enzymaktivitätssteigerung zeigen, werden in der englischsprachigen Literatur als „amenable“ benannt, d. h. Varianten, bei denen ein Ansprechen auf Migalastat in einem In-vitro-Testsystem nachgewiesen wurde. Nach Aufnahme des Chaperon-Enzym-Komplexes in die Lysosomen dissoziiert dieser in der Organelle. Durch den effektiveren Transport der stabilisierten Varianten bis zu den Lysosomen wird eine höhere Enzymaktivität erreicht, die zum verbesserten Katabolismus von Gb3 führt. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass Migalastat auch Zellkompartimente erreicht, die im Rahmen einer ERT nicht gut erreicht werden (Wu et al., 2021). Migalastat ist gemäß der Fachinformation 01/2022 für die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren (Körpergewicht  $\geq 45$  kg) mit gesicherter Fabry-Diagnose indiziert, die eine auf die Behandlung ansprechende genetische Variante aufweisen. AGLA-Proteinvarianten, die auf eine Behandlung mit Migalastat ansprechen bzw. nicht ansprechen, sind in der entsprechenden Fachinformation (Fachinformation Galafold® 01/2022) gelistet bzw. unter [www.galafoldamenabilitytable.com](http://www.galafoldamenabilitytable.com) verfügbar. Nach aktuellem Kenntnisstand ist

davon auszugehen, dass ca. ein Drittel aller Fabry-PatientInnen eine für eine Chaperontherapie mit Migalastat „geeignete“ genetische Variante aufweist. Ziel der Chaperontherapie ist es, eine kompensierte Organfunktion aufrechtzuerhalten oder eine ggf. vorliegende Organmanifestation so weit wie möglich rückgängig zu machen. Gemäß Fachinformation wird Migalastat bei Fabry-PatientInnen, die eine eGFR von  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  aufweisen, nicht empfohlen; ebenso ist es nicht für die gleichzeitige Anwendung mit einer ERT vorgesehen. Bei PatientInnen mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Einstellung auf Migalastat bzw. Umstellung von einer ERT muss von FachärztInnen durchgeführt und verlaufs kontrolliert werden, die umfangreiche Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung von M. Fabry haben (vorzugsweise an ausgewiesenen Fabry-Zentren). Jede Kapsel enthält Migalastathydrochlorid (Migalastat-HCl 150 mg), entsprechend 123 mg Migalastat. Die Einnahme einer Kapsel erfolgt jeden zweiten Tag jeweils zur gleichen Uhrzeit. Da sich die Resorption von Migalastat durch Nahrungsmittel um ca. 40 % verringert, ist die Einnahme der Medikation innerhalb von zwei Stunden vor und nach einer Mahlzeit zu vermeiden (4 Stunden nüchtern; klare Flüssigkeiten einschließlich kohlenensäurehaltiger Getränke möglich).

### 10.2.1 Datenlage zur Wirksamkeit

**Klinisch wirksam ist die Chaperontherapie im Hinblick auf die Verbesserung der Herzfunktion und Stabilisierung der Nierenfunktion.**

Kommentar: Für die orale Therapie mit Migalastat liegen zwei Phase-3-Studien vor:

Bei der FACETS-Studie handelte es sich um eine 6-monatige randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat (Studienphase 1, Monat 0–6) mit einer anschließenden 6-monatigen unverblindeten Phase (Studienphase 2, Monat 7–12) und einer optionalen unverblindeten Verlängerungsstudie (Studienphase 3, Monat 13–24) (Germain et al., 2016). Darin zeigte sich kein Gruppenunterschied für die Abnahme der Nierenfunktion, jedoch wurde eine Reduktion von Gb3-Ablagerungen in interstitiellen Nierenkapillaren berichtet. Bezüglich der LVMI kam es zu einer Abnahme, wobei sich während des anfänglichen 6-monatigen verblindeten, placebokontrollierten Zeitraums kein relevanter Unterschied zeigte. Während sich auf Fabry-assoziierte Schmerzen kein Effekt nachweisen ließ, nahmen gastrointestinale Beschwerden ab. In den ersten sechs Monaten der Therapie fand sich eine Abnahme der Lyso-Gb3-Spiegel, die sich im Verlauf stabilisierten.

Bei der ATTRACT-Studie handelte es sich um eine 18-monatige randomisierte, unverblindete Vergleichs- (Studienphase 1, Monat 1–18) und eine unverblindete Verlängerungsstudie (Studienphase 2, Monat 19–30), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Migalastat im Vergleich zur ERT (Agalsidase alfa, Agalsidase beta) bei PatientInnen beurteilt wurde, die vor Aufnahme in die Studie eine ERT erhielten (Hughes et al., 2017). Hierin blieb die Nierenfunktion während der 18-monatigen Behandlung mit Migalastat stabil, dies auch bis 30 Monate Beobachtungszeit unter Migalastat und ERT. Nach 18 Monaten Behandlung ergab sich eine Senkung des LVMI. Ein Effekt auf Fabry-assoziierte Schmerzen fand sich nicht. Auch blieb der Lyso-Gb3-Plasmaspiegel stabil. Klinische Ereignisse im Sinn von akuten Organverschlechterungen bzw. Tod traten unter Migalastat seltener als unter ERT auf. Die 30-Monats-Daten der ATTRACT-Studie zeigen, dass Migalastat auch im Langzeitverlauf gut vertragen wird, die Nierenfunktion stabilisiert und zu einer persistierenden Reduktion der LVM führt (Feldt-Rasmussen et

al., 2020). Der stabilisierende Effekt auf die Niere konnte auch in einer weiteren Langzeitstudie bestätigt werden (Bichet et al., 2021b).

In einer prospektiven, multizentrischen Beobachtungsstudie nach einer 12- und 24-monatigen Behandlung mit Migalastat konnte gezeigt werden, dass die Behandlung sicher und gut vertragen wird. Es kam zu einer Reduktion des LVMI. Eine Besserung der Nierenfunktion oder Schmerzreduktion fand sich nicht (Lenders et al., 2021b). Bei einzelnen Patienten zeigte sich ein deutlicher Lyso-Gb3-Anstieg nach Umstellung von ERT auf Migalastat. Es wird diskutiert, ob Lyso-Gb3 ein geeigneter Parameter ist, um den Therapieerfolg unter Migalastat zu monitorieren (Bichet et al., 2021a).

## 10.2.2 Indikation und Therapiebeginn

**Migalastat ist die bislang einzige orale Therapieoption bei M. Fabry.**

Kommentar: Obwohl begrenzte Langzeitdaten zum Einsatz von Migalastat vorliegen (Zulassung 2016 im Vergleich zu ERT mit Zulassung 2001) und geringe Daten für die Übertragbarkeit der In-vitro-Expressionsanalysen auf die klinische Wirksamkeit verfügbar sind (Benjamin et al., 2017), kann aktuell eine Empfehlung zur Behandlung von PatientInnen ausgesprochen werden, bei denen sogenannte amenable Varianten (d. h. Varianten, bei denen ein Ansprechen auf Migalastat in einem In-vitro-Testsystem nachgewiesen wurde) vorliegen. Für eine eventuelle Indikation zum Beginn einer Migalastattherapie gelten bei Vorliegen einer sogenannten amenablen Variante die allgemeinen Indikationsregeln zur Therapie bei gesichertem M. Fabry.

Empfehlung für männliche und weibliche Patienten:

- Sofern eine Indikation für die Therapie mit Migalastat gesehen wird (Einschränkungen siehe oben), kann die Dauerbehandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren ( $\geq 45$  kg Körpergewicht) und älter mit gesicherter Fabry-Diagnose erfolgen.

## 10.2.3 Verträglichkeit

**Die Chaperontherapie scheint eine gute Verträglichkeit zu haben. Zu möglichen Unterschieden von Nebenwirkungen bei Männern und Frauen liegen keine Langzeitdaten vor.**

Kommentar: Bisher gibt es keine Daten zu möglichen Unterschieden der Verträglichkeit bei Männern und Frauen. Die Chaperontherapie zeigt insgesamt eine gute Verträglichkeit mit einem Nebenwirkungsprofil ähnlich einer ERT (Hughes et al., 2017). Als häufigste Nebenwirkung wurden Kopfschmerzen beschrieben (Fachinformation Galafold® 01/2022).

### Antikörperbildung

**Es ist von keiner Antikörperbildung gegen Migalastat auszugehen.**

Kommentar: Im Gegensatz zur möglichen Bildung von Antikörpern gegen Agalsidase alfa und Agalsidase beta wird unter der Chaperontherapie keine Antikörperbildung erwartet. Das bedeutet, dass weder antikörperbedingte allergische Reaktionen gegen Migalastat noch eine durch Antikörper bedingte Reduktion der Wirksamkeit der Behandlung zu erwarten sind.

### 10.2.4 Besonderheiten der Therapie bei Frauen

**Bei Möglichkeit des Vorliegens einer Schwangerschaft muss die Unterbrechung einer Chaperontherapie empfohlen werden.**

Kommentar: Die Anwendung von Migalastat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Migalastat in die Muttermilch übertritt (Haninger-Vacariu et al., 2019). Das Risiko einer Migalastat-Exposition für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Die Auswirkungen von Migalastat auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht (Fachinformation Galafold® 01/2022).

### 10.2.5 Besonderheiten der Therapie bei Kindern

Kommentar: Migalastat ist bei Jugendlichen ab 12 Jahren ( $\geq 45$  kg Körpergewicht) zugelassen (Fachinformation 01/2022).

### 10.2.6 Lebensqualität

**Unter Migalastat lässt sich für einen Teil der männlichen und weiblichen Patienten mit M. Fabry eine Verbesserung der Lebensqualität erreichen.**

Kommentar: In der FACETS-Studie zeigte sich unter Migalastat eine Verbesserung in den Kategorien „Vitalität“ und „allgemeines Wohlbefinden“ des SF-36 nach 18 bzw. 24 Monaten bei PatientInnen mit sog. ansprechenden Varianten im Vergleich zum Studienbeginn. Die Werte für die anderen Kategorien des SF-36 blieben im Verlauf stabil. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen der Migalastat- und der Placebogruppe (Germain et al., 2016). In der ATTRACT-Studie blieb der SF-36-Score in der Migalastat- und in der ERT-Gruppe stabil (Hughes et al., 2017).

### 10.2.7 Verlaufskontrollen

Kommentar: Unter Migalastat-Therapie werden regelmäßig alle 6 bis 12 Monate die internistische und neurologische Untersuchung, Bestimmung von Nierenparametern (Kreatinin, eGFR, Albuminurie/Proteinurie), Echokardiographie sowie die bedarfsgerechte Erweiterung der Diagnostik empfohlen. Es wird kontrovers diskutiert, ob Lyso-Gb3 für die Verlaufsmusterung einen geeigneten Parameter darstellt (Bichet et al., 2021a). Im Falle einer klinischen Verschlechterung sollten die Beendigung der Behandlung mit Migalastat und die Umstellung auf ERT in Erwägung gezogen werden.

## 10.3 Begleittherapien

Neben der ERT- oder der Chaperontherapie können in Abhängigkeit von Symptomen und Organmanifestationen weitere Behandlungsmaßnahmen erforderlich sein bzw. in Erwägung gezogen werden (s. Tabelle 3).

### 10.3.1 Nephrologische Zusatztherapie

**Bei Vorliegen einer Proteinurie und/oder einer Hypertonie sollte eine Zusatztherapie erfolgen, wie sie auch bei anderen chronischen Nierenerkrankungen zur Progressionsverzögerung angewandt wird.**

Kommentar: Die konsequente Anwendung von ACE-Hemmern oder AT-I-Rezeptorantagonisten (Sartane) in Verbindung mit einer ERT ist bei M. Fabry bisher nur in nicht kontrollierten Fallserien untersucht (Tahir et al., 2007). Diese Begleittherapie zielt allerdings nicht primär auf die Blutdrucksenkung bis zum Erreichen eines vorbestimmten Zielwerts ab, vielmehr wird sie in erster Linie zur Stabilisierung der Nierenfunktion und zur Reduktion der Proteinurie/Albuminurie auf ein Minimum eingesetzt (Tahir et al., 2007; Waldek and Feriozzi, 2014). Problematisch kann in dieser Hinsicht ein bei Fabry-PatientInnen häufig anzutreffender relativ niedriger Blutdruck sein, der die Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme beeinträchtigt und eine maximale Dosissteigerung oft nicht zulässt (Tahir et al., 2007). Hier ist die Verabreichung vor der Nachtruhe ggf. hilfreich. Sicherheitshalber kann bei diesem Vorgehen eine Kontrolle durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgen, um eine relevante nächtliche Hypotonie, die zu stummen Ischämien führen kann, zu detektieren.

**Eine terminale Niereninsuffizienz wird genauso behandelt wie bei PatientInnen ohne M. Fabry.**

Kommentar: Bei Fabry-PatientInnen mit terminaler Niereninsuffizienz ist eine Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Nierentransplantation) notwendig. Die Nierentransplantation wird als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Da die transplantierte Niere eine normale Funktion der AGLA aufweist, wurde eine Fabry-Nephropathie im Transplantat bisher nicht beobachtet (Mignani et al., 2010). Fabry-PatientInnen nach Transplantation zeigen bessere Verläufe als dialysierte Fabry-PatientInnen (Mignani et al., 2010). Wegen der weiterhin bestehenden pathologischen Stoffwechselsituation sollte die ERT- oder Chaperontherapie zur Verhinderung extrarenaler Schäden unverändert fortgeführt werden. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer ERT bei nierentransplantierten PatientInnen ist beschrieben (Cybulla et al., 2009; Mignani et al., 2008; Ojo et al., 2000; Pastores et al., 2007). Bei DialysepatientInnen, die weiter eine Fabry-spezifische Therapie erhalten sollten, kann die ERT-Behandlung ohne Verlust des Enzyms während der Hämodialyse erfolgen (Kosch et al., 2004).

### 10.3.2 Kardiologische Zusatztherapie

**Eine kardiologische Zusatztherapie sollte bei allen PatientInnen mit M. Fabry und Kardiomyopathie durchgeführt werden.**

Kommentar: Insbesondere bei fortgeschrittener Kardiomyopathie ist eine Zusatztherapie notwendig (Linhart et al., 2020; Pieroni et al., 2021). Eine zentrale Rolle spielen in diesem Zusammenhang ACE-Hemmer bzw. AT-I-Rezeptorantagonisten, die sich positiv auf die Regression der Hypertrophie auswirken können. Hierbei ist aber zu beachten, dass PatientInnen mit M. Fabry insbesondere zur Hypotension neigen. Deshalb ist nach Einleitung einer Therapie mit ACE-Hemmern/AT-I-Rezeptorantagonisten ein Blutdruck-Monitoring notwendig (Weidemann et al., 2010). Bei sehr fortgeschrittener Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion sollte eine Therapie mit Sacubitril/Valsartan und einem SGLT2-Inhibitor entsprechend den Leitlinien für Herzinsuffizienz in

Erwägung gezogen werden (McDonagh et al., 2021). Weiterhin sollten alle PatientInnen mit tachykarden Rhythmusstörungen einen  $\beta$ -Blocker erhalten. Dieser ist gleichzeitig gegen ventrikuläre Rhythmusstörungen protektiv wirksam. Da aber viele Fabry-PatientInnen auch unter Bradykardien leiden (Krämer et al., 2014; Shah et al., 2005; Weidemann et al., 2016), sollten diese insbesondere bei einer typischen Symptomatik wie Schwindel bzw. Synkopen mittels 24-Stunden-EKG vorher ausgeschlossen werden. Im Rahmen der antiarrhythmischen Therapie ist zu beachten, dass bei PatientInnen mit M. Fabry eine Wechselwirkung zwischen Amiodaron und AGLA beschrieben wurde (Whitley et al., 1983). Daher sollte eine Amiodarontherapie nur nach sehr sorgfältiger Abwägung eingeleitet werden. PatientInnen mit fortgeschrittener Kardiomyopathie leiden häufig unter symptomatischen Bradykardien (Weidemann et al., 2016). Daher ist bei diesen PatientInnen eine Schrittmachertherapie indiziert. Vor der Implantation ist es wichtig, maligne ventrikuläre Rhythmusstörungen auszuschließen, die typischerweise im Spätstadium der Kardiomyopathie auftreten (Weidemann et al., 2016). In diesem Fall sollte ein Defibrillator (AICD) entsprechend der allgemeinen Empfehlung für die AICD-Implantation bei malignen Rhythmusstörungen implantiert werden (Weidemann et al., 2010; Weidemann et al., 2016). Häufig bestehen bei PatientInnen mit einer kardialen Beteiligung pektanginöse Beschwerden, die in der Regel nicht auf eine primäre koronare Herzerkrankung, sondern auf eine „small vessel disease“ zurückzuführen sind. Hier können nach Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung Nitropräparate oder niedrig dosierte Kalziumantagonisten in Erwägung gezogen werden.

### 10.3.3 Neurologische Zusatztherapie

#### Schmerztherapie bei Fabry

Kommentar: Fabry-assoziierte Schmerzen werden vornehmlich als neuropathisch eingeordnet und sind meist eine therapeutische Herausforderung. Entscheidend ist, dass die Therapie an den jeweils vorliegenden Schmerzen orientiert wird, also Schmerzattacken, Schmerzkrisen, evozierte Schmerzen oder permanente Schmerzen (Üçeyler et al., 2014a). Eine weitere Besonderheit ist, dass die analgetische Behandlung bei M. Fabry ganz besonders an den bestehenden renalen und kardialen Komorbiditäten zu orientieren ist (Sommer et al., 2013). Was die Schmerztherapie bei M. Fabry angeht, so gibt es bislang keine eigenständige Leitlinie; es wird die Behandlung orientiert an der Leitlinie der DGN zur Therapie neuropathischer Schmerzen empfohlen (<https://dgn.org/leitlinien/II-030-114-diagnose-und-nicht-interventionelle-therapie-neuropathischer-schmerzen-2019/>). Hierbei können Medikamente aus der Gruppe der Antidepressiva und Antikonvulsiva zum Einsatz kommen, wobei die Beachtung von renalen und kardialen Kontraindikationen essenziell ist (Sommer et al., 2013). Unter Letzteren erweisen sich insbesondere die älteren Natriumkanalblocker wie Phenytoin oder Carbamazepin bei (krisenhaften) Schmerzexazerbationen als hilfreich (Filling-Katz et al., 1989; Lockman et al., 1973). Eine entscheidende Besonderheit bei Fabry-assoziierten Schmerzen ist allerdings, dass sie insbesondere bei episodischen Formen auf Medikamente aus der Gruppe der Antiphlogistika und nicht steroidalen Antirheumatika (cave: Nephrotoxizität) ansprechen (Politei et al., 2016; Üçeyler et al., 2014a). Hier spiegelt sich möglicherweise eine nozizeptive Komponente bei Fabry-assoziierten Schmerzen wider (Üçeyler et al., 2019).

## Therapie bei TIA oder Schlaganfällen

**Kommentar:** Die Akuttherapie und Sekundärprophylaxe einer zerebralen Durchblutungsstörung erfolgt bei Fabry-PatientInnen so wie auch bei anderen PatientInnen analog zu den entsprechenden DGN-Leitlinien („Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ (Registernummer 030/046); „Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke“ (Registernummer 030/133)). Die Suche nach möglichen alternativen Ursachen einer TIA oder eines ischämischen Schlaganfalls (z. B. relevante Stenosen der hirnversorgenden Gefäße, Vorhofflimmern, Dissektion) muss auch bei Fabry-PatientInnen konsequent erfolgen. Die Ausschaltung von beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren (z. B. arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, erhöhtes LDL-Cholesterin und Triglyzeride) ist essenziell. Dies erfolgt durch Lebensstiländerung und ggf. medikamentös. Die Akuttherapie ist nach Indikationsstellung leitliniengerecht und unverzüglich durchzuführen (z. B. intravenöse Lysebehandlung, mechanische Thrombektomie). Je nach den erhobenen Befunden zur Ätiologie der zerebralen Durchblutungsstörung ist eine konsequente Sekundärprophylaxe einzuleiten (z. B. Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure 100 mg/d; Indikation zur Antikoagulation; leitliniengerechte Versorgung von hämodynamisch-relevanten Gefäßstenosen).

**Tabelle 3. Ergänzende Therapieoptionen bei Symptomen des M. Fabry**

| Symptom bzw. Merkmal                            | Mögliche Maßnahmen   |
|---|--|
| Nierenfunktionsstörung, Albuminurie/Proteinurie | ACE-Hemmer, Sartane, Anämie-Management, Management Kalzium-Phosphat-Haushalt   |
| Nierenversagen                                  | Dialyse oder Transplantation   |
| Herzinsuffizienz                                | Diuretika, ACE-Hemmer (ggf. AT-I-Rezeptorantagonisten bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit), Schrittmacher bzw. AICD-Therapie, Herztransplantation   |
| Tachykardie                                     | Antiarrhythmika, Implantation eines Defibrillators (AICD)  |
| Bradykardie                                     | Implantation eines Herzschrittmachers  |
| Arterielle Hypertonie                           | Antihypertensiva, z. B. ACE-Hemmer oder bei Nebenwirkungen auch direkt AT-I-Rezeptorantagonisten. Cave: keine Betablocker bei Sinusbradykardie   |
| Koronararterien-Stenose                         | Perkutane transluminale Koronarangioplastie, Koronararterien-Bypass  |
| Schmerzen                                       | <p><u>Nicht medikamentöse Maßnahmen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vermeiden von individuellen Schmerzauslösern (z. B. starke Hitze oder Kälte, physische Anstrengung)</li> <li>Maßnahmen gegen Schmerzauslöser: z. B. Kühlen, Ruhe</li> </ul> <p><u>Medikamentöse Maßnahmen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Akutbehandlung: z. B. nicht steroidale-Antirheumatika (wie Ibuprofen; cave: nephrotoxisch), Metamizol, Paracetamol</li> <li>Prophylaxe: z. B. Antikonvulsiva (z. B. Pregabalin, Gabapentin, Carbamazepin, Phenytoin, Topiramat) oder trizyklische Antidepressiva (z. B. Amitriptylin)</li> </ul> <p>Cave: renale und kardiale Kontraindikationen beachten!</p> |

|   |  |
|---|--|
| Zerebrovaskuläre Erkrankung   | Schlaganfall-Primär- und Sekundärprophylaxe nach aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie                       |
| Depression  | Medikamentöse und nicht medikamentöse psychiatrische/psychologische/psychotherapeutische Behandlung                                  |
| Verzögerte Magenentleerung, Dyspepsie   | Kleine und häufige Mahlzeiten, Metoclopramid, Protonenpumpenhemmer, H2-Blocker   |
| Dyslipidämie  | Statine  |
| Hypa-/Anakusis  | Hörgeräte, Cochlea-Implantat   |
| Visusrelevante Kataraktentwicklung<br>Sicca-Keratopathie<br>Retinale Venenthrombose | Kataraktoperation, Tränenersatzmittel, Hämodilution, Laserkoagulation, intravitreale Injektionen (VEGF-Inhibitoren, Glukokortikoide) |

## 11 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie entstand ohne Einflussnahme oder Unterstützung durch die Industrie und wurde von den AutorInnen unentgeltlich erstellt.

## 12 Evidenzniveau

Die vorliegende Leitlinie entspricht der Entwicklungsstufe S1. Die Expertengruppe ist repräsentativ für den Adressatenkreis und hat die beteiligten Fachgesellschaften in die Leitlinienentwicklung eingebunden. Die Empfehlungen in dieser Leitlinie wurden auf der Grundlage eines evidenzbasierten Expertenkonsenses getroffen.

## 13 Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Die wissenschaftlichen Belege wurden in den Datenbanken PubMed und Medline recherchiert. Es wurde auf die Aktualität der Literaturangaben und ihre Passgenauigkeit bezüglich der durch die angegebenen Zitate zu belegenden Aussagen geachtet. Die Recherche erfolgte unabhängig und wurde lediglich auf den wissenschaftlichen Inhalt bezogen durchgeführt.

## 14 Verfahren zur Konsensbildung

Die Leitlinie wurde im Umlaufverfahren sowie in Online-Konferenzen unter den ExpertInnen, basierend auf der aktuellen Datenlage, abgestimmt.

Diese Leitlinie ist von der Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet worden.

## 15 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) bei der Koordinatorin bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob und, wenn ja, welcher thematische Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurde Nachbesserung eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht wird.

Die Bewertung der Interessenerklärungen auf thematischen Bezug zur Leitlinie erfolgte durch die Koordinatorin Frau Prof. Dr. med. Nurcan Üçeyler, deren Interessen wurden von einem unabhängigen Interessenkonfliktbeauftragten (IKB) bewertet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden thematischen Bezug, thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung durchgesehen.

**Als geringer Interessenkonflikt** wurden gewertet: Vortrags- und Autorentätigkeiten zu Produkten der Pharmaindustrie oder Drittmittel aus staatlicher Förderung, welche in der Leitlinie empfohlen werden.

**Als moderater Interessenkonflikt** wurden gewertet: Ad-Board-, Berater- und Gutachter-Interessen zu Produkten der Pharmaindustrie, die in der Leitlinie besprochen werden, des Weiteren Industrie-Drittmittel in verantwortlicher Position, welche in der Leitlinie empfohlen werden.

**Als hoher Interessenkonflikt** wurden gewertet: Eigentümerinteressen; Besitz von Geschäftsanteilen; Patentbesitz aus Verfahren oder Produkten mit Bezug zur Leitlinie; verwandtschaftliche Beziehungen zu einer Firma, die ein Produkt vermarktet, welches in der Leitlinie behandelt wird. Dies war bei keinem der Mitwirkenden der Fall.

### Bewertung der dargelegten Interessen

Die 50-%-Regel der DGN wurde eingehalten. Die Unabhängigkeit der Leitliniengruppe wurde ausreichend belegt.

### Erläuterung:

Diese Leitlinie ist der Prototyp einer Leitlinie für ein sehr eng umschriebenes (und seltenes) Krankheitsbild; dies bringt unvermeidbar folgende Probleme mit sich:

- 1) Die Zahl der ExpertInnen, die für eine Leitlinie herangezogen werden können, ist von vornherein limitiert.
- 2) Alle ExpertInnen haben einen ähnlichen Erfahrungshintergrund (Advisory Boards der immer gleichen, weil an Zahl begrenzten Hersteller).
- 3) Sobald ein Therapieverfahren verfügbar wird, wendet sich die Industrie an diese Experten mit dem Ziel, für ihre Behandlungsoption durch Phase-2- und -3-Studien den Nutzen zu belegen sowie nach Zulassung die mit der Zulassung verfügbaren Kontrollen der Behandlung zu übernehmen.

- 4) (Fast) alle ExpertInnen sind damit mit der Industrie vernetzt. Dies führt zu Interessenkonflikten.
- 5) Die Therapiekosten sind in der Regel sehr hoch (mehrere 100 T€/Jahr).

Dementsprechend sind Interessen der ExpertInnen teilweise als moderat einzustufen. Eine Enthaltung zu den jeweils fachlich relevanten Kapiteln hätte jedoch einen schwer zu ersetzenden und fachlich nicht zu rechtfertigenden Verlust von Expertise der beteiligten Fachdisziplinen nach sich gezogen. Als federführend in der Abfassung der Leitlinienkapitel wirkte Koordinatorin Frau Prof. Üçeyler. Bei der Diskussion von Therapieaspekten wurde besonders auf die Einholung von ausreichend verschiedenen Beiträgen aus der Leitliniengruppe geachtet. Es wurde darauf geachtet, dass Mitglieder der Expertenkommission mit moderaten COI nicht meinungsführend in den Diskussionen sind, sondern es wurden ausreichend verschiedene Beiträge aus der Leitliniengruppe eingeholt.

Als weitere protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe und ein Review durch unabhängige ExpertInnen der DGN-Leitlinienkommission gewertet werden. Im vorliegenden Fall entsteht ein weiterer protektiver Umstand dadurch, dass drei konkurrierende Firmen Anbieter der Behandlungen sind, über die in der Leitlinie befunden wird.

## 16 Gültigkeitsdauer

Diese Leitlinie gilt für 3 Jahre oder bis zu ihrer Revision am 16. Oktober 2025.

## 17 Abkürzungsverzeichnis

|       |  |
|-------|--|
| ACE   | Angiotensin-konvertierendes Enzym                        |
| AGLA  | alpha-Galaktosidase A                                    |
| AICD  | automatischer implantierbarer Kardioverter/Defibrillator |
| AT-I  | Angiotensin-I  |
| BMI   | Body-Mass-Index  |
| CFDI  | Canadian Fabry Disease Initiative                        |
| CKD   | chronic kidney disease                                   |
| DTI   | diffusion tensor imaging                                 |
| eGFR  | estimated GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate    |
| EKG   | Elektrokardiogramm                                       |
| ERT   | Enzymersatztherapie                                      |
| Gb3   | Globotriaosylceramid                                     |
| GLA   | alpha-Galaktosidase-A-Gen                                |
| LVH   | linksventrikuläre Hypertrophie                           |
| LVM   | linksventrikuläre Masse                                  |
| LVMI  | linksventrikulärer Massenindex                           |
| MRT   | Magnetresonanztomographie                                |
| NYHA  | New York Heart Association                               |
| PNS   | peripheres Nervensystem                                  |
| QST   | quantitative sensorische Testung                         |
| SGLT2 | sodium glucose-linked transporter 2                      |
| SFN   | Small-Fiber-Neuropathie                                  |
| TIA   | transitorische ischämische Attacke                       |
| VEGF  | vascular endothelial growth factor                       |
| ZNS   | zentrales Nervensystem                                   |

## Literatur

- Acharya, D., et al., 2012. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Clin Cardiol.* 35, 738-40.
- Acharya, D., Doppalapudi, H., Tallaj, J.A., 2015. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin.* 7, 283-91.
- Aerts, J.M., et al., 2008. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 105, 2812-7.
- Afanasiev, S., et al., 2020. Fabry Disease in Young Ischemic Stroke Patients in Northern Israel. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 29, 105398.
- Alhazaa, M.A., et al., 2020. The Prevalence of Fabry Disease Among Young Cryptogenic Stroke Patients. *Cureus.* 12, e9415.
- Ali, N., Gillespie, S., Laney, D., 2018. Treatment of Depression in Adults with Fabry Disease. *JIMD Rep.* 38, 13-21.
- Arends, M., Hollak, C.E., Biegstraaten, M., 2015. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 10, 77.
- Arends, M., et al., 2017a. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol.* 28, 1631-1641.
- Arends, M., et al., 2017b. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 121, 157-161.
- Arends, M., et al., 2018. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *J Inherit Metab Dis.* 41, 141-149.
- Bae, E.H., et al., 2021. A late-onset male Fabry disease patient with somatic mosaicism of a classical GLA mutation: a case report. *Ann Palliat Med.* 10, 4926-4931.
- Baehner, F., et al., 2003. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis.* 26, 617-27.
- Banikazemi, M., Ullman, T., Desnick, R.J., 2005. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 85, 255-9.
- Banikazemi, M., et al., 2007. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 146.
- Baptista, M.V., et al., 2010. Mutations of the GLA gene in young patients with stroke: the PORTYSTROKE study--screening genetic conditions in Portuguese young stroke patients. *Stroke.* 41, 431-6.
- Barbeito-Caamano, C., et al., 2018. The p.Arg118Cys Variant in the GLA Gene Does Not Cause Fabry Disease. More Evidence. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 71, 871-873.
- Beck, M., et al., 2004. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest.* 34, 838-44.
- Beck, M., et al., 2018. Long-term outcomes with agalsidase alfa enzyme replacement therapy: Analysis using deconstructed composite events. *Mol Genet Metab Rep.* 14, 31-35.
- Beck, M., Cox, T.M., 2019. Comment: Why are females with Fabry disease affected? *Mol Genet Metab Rep.* 21, 100529.
- Benjamin, E.R., et al., 2017. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med.* 19, 430-438.
- Benz, K., et al., 2019. Systematic review of oral and craniofacial findings in patients with Fabry disease or Pompe disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 57, 831-838.
- Bichet, D.G., et al., 2021a. Assessment of plasma lyso-Gb3 for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease. *Genet Med.* 23, 192-201.
- Bichet, D.G., et al., 2021b. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep.* 28, 100786.
- Biegstraaten, M., et al., 2015. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 10, 36.

- Boettcher, T., et al., 2013. Fabry disease - underestimated in the differential diagnosis of multiple sclerosis? PLoS One. 8, e71894.
- Bolsover, F.E., et al., 2014. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. J Inherit Metab Dis. 37, 177-87.
- Branton, M., Schiffmann, R., Kopp, J.B., 2002a. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. J Am Soc Nephrol. 13 Suppl 2, S139-43.
- Branton, M.H., et al., 2002b. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine (Baltimore). 81, 122-38.
- Braun, F., et al., 2019. Enzyme replacement therapy clears Gb3 deposits from a podocyte cell culture model of Fabry disease but fails to restore altered cellular signaling. Cell Physiol Biochem. 52, 1139-1150.
- Brouns, R., et al., 2010. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. Stroke. 41, 863-8.
- Buechner, S., et al., 2008. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: A clinical and MRI retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 79.
- Burlina, A.P., et al., 2008. The pulvinar sign: frequency and clinical correlations in Fabry disease. J Neurol. 255, 738-44.
- Calabrese, E., Rodriguez Botta, G., Rosenfeld, D.P., 2021. New mutation in Fabry disease: c.448delG, first phenotypic description. Mol Genet Metab Rep. 27, 100708.
- Caputo, F., et al., 2021. Gastrointestinal Involvement in Anderson-Fabry Disease: A Narrative Review. Int J Environ Res Public Health. 18.
- Carmona, S., et al., 2017. Neuro-Otological and Peripheral Nerve Involvement in Fabry Disease. Audiol Res. 7, 176.
- Cole, A.L., et al., 2007. Depression in adults with Fabry disease: a common and under-diagnosed problem. J Inherit Metab Dis. 30, 943-51.
- Cousins, A., et al., 2008. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. Br J Nurs. 17, 653-7.
- Crutchfield, K.E., et al., 1998. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. Neurology. 50, 1746-9.
- Cuestas, D., et al., 2019. Angiokeratomas, not everything is Fabry disease. Int J Dermatol. 58, 713-721.
- Cybulka, M., et al., 2009. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. Transpl Int. 22, 475-81.
- Dai, X., et al., 2022. Identification and functional characterization of the first deep intronic GLA mutation (IVS4+1326C>T) causing renal variant of Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 17, 237.
- de Greef, B.T., et al., 2016. No Fabry Disease in Patients Presenting with Isolated Small Fiber Neuropathy. PLoS One. 11, e0148316.
- Dean, S.M., Starr, J., 2014. An unusual case of familial lymphedema. Ann Vasc Surg. 28, 1314 e1-3.
- Dehout, F., et al., 2004. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy [corrected] in patients with Fabry disease. J Inherit Metab Dis. 27, 499-505.
- Di Risi, T., et al., 2021. DNA methylation impact on Fabry disease. Clin Epigenetics. 13, 24.
- Dobrovolny, R., et al., 2005. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. J Mol Med (Berl). 83, 647-54.
- Dubuc, V., et al., 2013. Prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 22, 1288-92.
- Dutra-Clarke, M., et al., 2021. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab Rep. 26, 100700.
- Echevarria, L., et al., 2016. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. Clin Genet. 89, 44-54.
- Effraimidis, G., et al., 2020. Is the alpha-galactosidase A variant p.Asp313Tyr (p.D313Y) pathogenic for Fabry disease? A systematic review. J Inherit Metab Dis. 43, 922-933.

- Effraimidis, G., et al., 2021. Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) and analogues in plasma and urine of patients with Fabry disease and correlations with long-term treatment and genotypes in a nationwide female Danish cohort. *J Med Genet.* 58, 692-700.
- Elstein, D., et al., 2012. X-inactivation in Fabry disease. *Gene.* 505, 266-8.
- Eng, C.M., et al., 2001. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med.* 345.
- Eng, C.M., et al., 2007. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis.* 30, 184-92.
- Eto, Y., et al., 2005. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis.* 28, 575-83.
- Eyermann, C., et al., 2019. Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 136, 273-279.
- Falke, K., et al., 2009. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247, 523-34.
- Fancellu, L., et al., 2015. Exploratory screening for Fabry's disease in young adults with cerebrovascular disorders in northern Sardinia. *BMC Neurol.* 15, 256.
- Fanlo, P., et al., 2022. Results of the screening program for Fabry disease in patients with cornea verticillata at the University Hospital of Navarre. *Rev Clin Esp (Barc).*
- Fazekas, F., et al., 2015. Brain magnetic resonance imaging findings fail to suspect Fabry disease in young patients with an acute cerebrovascular event. *Stroke.* 46, 1548-53.
- Feldt-Rasmussen, U., et al., 2020. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab.* 131, 219-228.
- Fellgiebel, A., et al., 2006a. Pattern of microstructural brain tissue alterations in Fabry disease : A diffusion-tensor imaging study. *J Neurol.* 253, 780-7.
- Fellgiebel, A., Müller, M.J., Ginsberg, L., 2006b. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol.* 5, 791-5.
- Fellgiebel, A., et al., 2011. Basilar artery diameter is a potential screening tool for Fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 31, 294-9.
- Feriozzi, S., et al., 2012. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 7, 60-9.
- Feriozzi, S., Rozenfeld, P., 2021. Pathology and pathogenic pathways in fabry nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 25, 925-934.
- Ferreira, S., et al., 2015. The alpha-galactosidase A p.Arg118Cys variant does not cause a Fabry disease phenotype: data from individual patients and family studies. *Mol Genet Metab.* 114, 248-58.
- Filling-Katz, M.R., et al., 1989. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology.* 39, 598-600.
- Fledelius, H.C., et al., 2015. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. *Acta Ophthalmol.* 93, 258-64.
- Fogo, A.B., et al., 2010. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant.* 25, 2168-77.
- Frustaci, A., Chimenti, C., 2007. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation.* 116, e350-1.
- Gal, A., et al., 2017. Clinical utility gene card for: Fabry disease - update 2016. *Eur J Hum Genet.* 25, e1-e3.
- Garman, S.C., Garboczi, D.N., 2004. The molecular defect leading to Fabry disease: structure of human alpha-galactosidase. *J Mol Biol.* 337, 319-35.

- Germain, D.P., et al., 2002. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet.* 3, 10.
- Germain, D.P., et al., 2005. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet.* 68, 93-5.
- Germain, D.P., et al., 2007. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol.* 18.
- Germain, D.P., 2010. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 5, 30.
- Germain, D.P., et al., 2010. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet.* 53, 111-2.
- Germain, D.P., et al., 2015. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 52, 353-8.
- Germain, D.P., et al., 2016. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 375, 545-55.
- Germain, D.P., et al., 2019a. 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.* 126, 224-235.
- Germain, D.P., et al., 2019b. 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.* 19, 100454.
- Germain, D.P., et al., 2020. Use of a rare disease registry for establishing phenotypic classification of previously unassigned GLA variants: a consensus classification system by a multispecialty Fabry disease genotype-phenotype workgroup. *J Med Genet.* 57, 542-551.
- Germain, D.P., et al., 2022. Challenging the traditional approach for interpreting genetic variants: Lessons from Fabry disease. *Clin Genet.* 101, 390-402.
- Ghali, J., et al., 2012. Carpal tunnel syndrome in fabry disease. *JIMD Rep.* 2, 17-23.
- Giuseppe, P., Daniele, R., Rita, B.M., 2013. Cutaneous complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des.* 19, 6031-6.
- Godel, T., et al., 2017. Human dorsal root ganglion in vivo morphometry and perfusion in Fabry painful neuropathy. *Neurology.* 89, 1274-1282.
- Goeggel Simonetti, B., et al., 2015. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *J Neurol.* 262, 2025-32.
- Goker-Alpan, O., et al., 2016. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naive to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther.* 10, 1771-81.
- Gold, K.F., et al., 2002. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res.* 11, 317-27.
- Grewal, R.P., 1994. Stroke in Fabry's disease. *J Neurol.* 241, 153-6.
- Guest, J.F., et al., 2010. Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favours home infusion. *Eur J Clin Invest.* 40, 1104-12.
- Gündogdu, A.A., Kotan, D., Alemdar, M., 2017. The Frequency of Fabry Disease among Young Cryptogenic Stroke Patients in the City of Sakarya. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 26, 1334-1340.
- Hajioff, D., et al., 2003. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr Suppl.* 92, 28-30; discussion 27.
- Hajioff, D., et al., 2006. Agalsidase alpha and hearing in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 36, 663-7.
- Haninger-Vacariu, N., et al., 2019. Pregnancy Outcome after Exposure to Migalastat for Fabry Disease: A Clinical Report. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2019, 1030259.
- Hegemann, S., et al., 2006. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 36, 654-62.

- Hilz, M.J., et al., 2004a. Assessing function and pathology in familial dysautonomia: assessment of temperature perception, sweating and cutaneous innervation. *Brain*. 127, 2090-8.
- Hilz, M.J., et al., 2004b. Reduced cerebral blood flow velocity and impaired cerebral autoregulation in patients with Fabry disease. *J Neurol*. 251, 564-70.
- Hilz, M.J., et al., 2018. Non-specific gastrointestinal features: Could it be Fabry disease? *Dig Liver Dis*. 50, 429-437.
- Hoffmann, B., Reinhardt, D., Koletzko, B., 2004. Effect of enzyme-replacement therapy on gastrointestinal symptoms in Fabry disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 16, 1067-1069.
- Hoffmann, B., et al., 2005. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 42, 247-52.
- Hoffmann, B., et al., 2007a. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 23, 535-42.
- Hoffmann, B., Keshav, S., 2007. Gastrointestinal symptoms in Fabry disease: everything is possible, including treatment. *Acta Paediatr*. 96, 84-6.
- Hoffmann, B., et al., 2007b. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 5, 1447-53.
- Hofmann, L., et al., 2018. Characterization of small fiber pathology in a mouse model of Fabry disease. *Elife*. 7, pii: e39300.
- Hopkin, R.J., et al., 2008. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 64, 550-5.
- Hopkin, R.J., et al., 2016. The management and treatment of children with Fabry disease: A United States-based perspective. *Mol Genet Metab*. 117, 104-13.
- Hossain, M.A., et al., 2019. Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the GLA gene. *Mol Genet Metab Rep*. 20, 100497.
- Huber, R., et al., 2017. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Strokes in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 48, 30-35.
- Hughes, D., et al., 2021. Prompt Agalsidase Alfa Therapy Initiation is Associated with Improved Renal and Cardiovascular Outcomes in a Fabry Outcome Survey Analysis. *Drug Des Devel Ther*. 15, 3561-3572.
- Hughes, D.A., et al., 2008. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 94.
- Hughes, D.A., et al., 2011. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 103, 207-14.
- Hughes, D.A., et al., 2017. 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*. 54, 288-296.
- Hwu, W.L., et al., 2009. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat*. 30, 1397-405.
- Jansen, T., et al., 2006. Telangiectasias on the neck as a presenting cutaneous sign of Fabry disease. *J Dermatol*. 33, 652-4.
- Juchniewicz, P., et al., 2018. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene*. 641, 259-264.
- Kahn, P., 1973. Anderson-Fabry disease: a histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 36, 1053-62.
- Kalkum, G., et al., 2016. Paediatric Fabry disease: prognostic significance of ocular changes for disease severity. *BMC Ophthalmol*. 16, 202.

- Kaminsky, P., et al., 2013. Multidimensional analysis of clinical symptoms in patients with Fabry's disease. *Int J Clin Pract.* 67, 120-7.
- Kampmann, C., et al., 2008. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr.* 97, 463-9.
- Kampmann, C., Perrin, A., Beck, M., 2015. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 10, 125.
- Kaye, E.M., et al., 1988. Nervous system involvement in Fabry's disease: clinicopathological and biochemical correlation. *Ann Neurol.* 23, 505-9.
- Keilmann, A., et al., 2009. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis.* 32, 739.
- Kilarski, L.L., et al., 2015. Prevalence of CADASIL and Fabry Disease in a Cohort of MRI Defined Younger Onset Lacunar Stroke. *PLoS One.* 10, e0136352.
- Kiykim, E., et al., 2021. Reflex Decay Test Can Reveal Ear Involvement in Fabry Disease. *Ear Hear.* 42, 1351-1357.
- Kleinert, J., et al., 2005. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int.* 67, 1955-60.
- Kokotis, P., et al., 2018. Quantification of sweat gland innervation in patients with Fabry disease: A case-control study. *J Neurol Sci.* 390, 135-138.
- Komori, M., et al., 2013. Long-term effect of enzyme replacement therapy with fabry disease. *Int J Otolaryngol.* 2013, 282487.
- Köping, M., et al., 2017. Cardiac and renal dysfunction is associated with progressive hearing loss in patients with Fabry disease. *PLoS One.* 12, e0188103.
- Köping, M., et al., 2018. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 13, 137.
- Korver, S., et al., 2018. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review. *Mol Genet Metab.* 125, 205-216.
- Korver, S., et al., 2020. Depressive symptoms in Fabry disease: the importance of coping, subjective health perception and pain. *Orphanet J Rare Dis.* 15, 28.
- Kosch, M., et al., 2004. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 66, 1279-82.
- Krämer, J., et al., 2013. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J.* 34, 1587-96.
- Krämer, J., et al., 2014. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol.* 114, 895-900.
- Lakoma, J., et al., 2016. Increased expression of Trpv1 in peripheral terminals mediates thermal nociception in Fabry disease mouse model. *Mol Pain.* 12.
- Lambe, J., et al., 2018. Auditing the frequency and the clinical and economic impact of testing for Fabry disease in patients under the age of 70 with a stroke admitted to Saint Vincent's University Hospital over a 6-month period. *Ir J Med Sci.* 187, 189-192.
- Laney, D.A., et al., 2015. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med.* 17, 323-30.
- Lanthier, S., et al., 2017. Prevalence of Fabry disease and outcomes in young canadian patients with cryptogenic ischemic cerebrovascular events. *Stroke.* 48, 1766-1772.
- Lee, K., et al., 2003. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology.* 13, 305-13.
- Lenders, M., et al., 2015. Thromboembolic events in Fabry disease and the impact of factor V Leiden. *Neurology.* 84, 1009-16.
- Lenders, M., et al., 2016a. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 11, 88.
- Lenders, M., et al., 2016b. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 27, 256-64.

- Lenders, M., et al., 2017. Impact of immunosuppressive therapy on therapy-neutralizing antibodies in transplanted patients with Fabry disease. *J Intern Med.* 282, 241-253.
- Lenders, M., Brand, E., 2021. Fabry disease: the current treatment landscape. *Drugs.* 81, 635-645.
- Lenders, M., et al., 2021a. Treatment switch in Fabry disease- a matter of dose? *J Med Genet.* 58, 342-350.
- Lenders, M., et al., 2021b. Treatment of fabry disease with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.*
- Lenders, M., Brand, E., 2022. Fabry disease - a multisystemic disease with gastrointestinal manifestations. *Gut Microbes.* 14, 2027852.
- Lidove, O., et al., 2006. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract.* 60, 1053-9.
- Lidove, O., et al., 2016. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine.* 83, 421-6.
- Linhardt, A., et al., 2007. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 28, 1228-35.
- Linhardt, A., et al., 2020. An expert consensus document on the management of cardiovascular manifestations of Fabry disease. *Eur J Heart Fail.* 22, 1076-1096.
- Linthorst, G.E., et al., 2006. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant.* 21, 355-60.
- Linthorst, G.E., et al., 2010. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet.* 47, 217-22.
- Lockman, L.A., et al., 1973. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology.* 23, 871-5.
- Maag, R., et al., 2008. Detection of a characteristic painful neuropathy in Fabry disease: a pilot study. *Pain Med.* 9, 1217-23.
- MacDermot, J., MacDermot, K.D., 2001. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol.* 429, 121-5.
- MacDermot, K.D., Holmes, A., Miners, A.H., 2001a. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 38, 769-75.
- MacDermot, K.D., Holmes, A., Miners, A.H., 2001b. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. *J Inherit Metab Dis.* 24 Suppl 2, 13-4; discussion 11-2.
- MacDermot, K.D., Holmes, A., Miners, A.H., 2001c. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 38, 750-60.
- Machann, W., et al., 2011. Cardiac energy metabolism is disturbed in Fabry disease and improves with enzyme replacement therapy using recombinant human galactosidase A. *Eur J Heart Fail.* 13, 278-83.
- Madsen, C.V., et al., 2019. Enzyme Replacement Therapy During Pregnancy in Fabry Patients : Review of Published Cases of Live Births and a New Case of a Severely Affected Female with Fabry Disease and Pre-eclampsia Complicating Pregnancy. *JIMD Rep.* 44, 93-101.
- Magage, S., et al., 2007. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 30, 790-9.
- Marquardt, L., et al., 2012. Fabry disease in unselected patients with TIA or stroke: population-based study. *Eur J Neurol.* 19, 1427-32.
- McDonagh, T.A., et al., 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 42, 3599-3726.
- Mehta, A., Hughes, D.A., 1993. Fabry Disease. In: *GeneReviews((R))*. Vol., M.P. Adam, G.M. Mirzaa, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K.W. Gripp, A. Amemiya, eds., Seattle (WA).
- Mehta, A., et al., 2004. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 34, 236-42.
- Mehta, A., Ginsberg, L., 2005. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 94, 24-7; discussion 9-10.

- Mehta, A., et al., 2009. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 374, 1986-96.
- Mehta, A., et al., 2010. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM*. 103, 641-59.
- Meikle, P.J., et al., 1999. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 281, 249-54.
- Mersebach, H., et al., 2007. Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med*. 9, 812-8.
- Mignani, R., et al., 2008. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant*. 23, 1628-35.
- Mignani, R., et al., 2010. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5, 379-85.
- Milligan, A., et al., 2006. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs*. 15, 330-3.
- Miners, A.H., et al., 2002. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res*. 11, 127-33.
- Mitsias, P., Levine, S.R., 1996. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol*. 40, 8-17.
- Moon, J.C., et al., 2003. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 24, 2151-5.
- Moore, D.F., et al., 2001. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation*. 104, 1506-12.
- Moore, D.F., et al., 2002a. Enzyme replacement reverses abnormal cerebrovascular responses in Fabry disease. *BMC Neurol*. 2, 4.
- Moore, D.F., et al., 2002b. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*. 33, 525-31.
- Moore, D.F., et al., 2007. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci*. 257, 258-63.
- Morand, O., et al., 2019. Symptoms and quality of life in patients with Fabry disease: results from an international patient survey. *Adv Ther*. 36, 2866-2880.
- Moreno-Martinez, D., et al., 2021. Standardising clinical outcomes measures for adult clinical trials in Fabry disease: A global Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 132, 234-243.
- Nagamatsu, K., et al., 2017. Prevalence of Fabry disease and GLA c.196G>C variant in Japanese stroke patients. *J Hum Genet*. 62, 665-670.
- Namdar, M., et al., 2011. Electrocardiographic changes in early recognition of Fabry disease. *Heart*. 97, 485-90.
- Nguyen, T.T., et al., 2005. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol*. 33, 164-8.
- Niemann, M., et al., 2011a. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 4, 592-601.
- Niemann, M., et al., 2011b. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol*. 37, 37-43.
- Nordin, S., et al., 2019. Myocardial storage, inflammation, and cardiac phenotype in Fabry disease after one year of enzyme replacement therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 12, e009430.
- Nowak, A., et al., 2022. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 59, 287-293.
- Ojo, A., et al., 2000. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation*. 69, 2337-9.
- Okur, I., et al., 2013. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: identification of new case with novel mutation. *Gene*. 527, 42-7.
- Orssaud, C., Dufier, J., Germain, D., 2003. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet*. 24, 129-39.
- Orteu, C.H., et al., 2007. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. 157, 331-7.

- Ortiz, A., et al., 2008. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 23, 1600-7.
- Ortiz, A., et al., 2010. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 25, 769-75.
- Ortiz, J.F., et al., 2021. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic strokes: a systematic review. *Cureus*. 13, e19358.
- Pan, X., et al., 2016. Genotype: A Crucial but Not Unique Factor Affecting the Clinical Phenotypes in Fabry Disease. *PLoS One*. 11, e0161330.
- Parini, R., et al., 2020. Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age. *Drug Des Devel Ther*. 14, 2149-2158.
- Pastores, G.M., et al., 2007. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 22, 1920-5.
- Patel, M.R., et al., 2011. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol*. 57, 1093-9.
- Pensabene, L., et al., 2016. Gastrointestinal Symptoms of Patients with Fabry Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016, 9712831.
- Phyu, P., et al., 2018. Increased resting cerebral blood flow in adult Fabry disease: MRI arterial spin labeling study. *Neurology*. 90, e1379-e1385.
- Pieroni, M., et al., 2021. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 77, 922-936.
- Pihlstrom, H.K., et al., 2021. Health-related quality of life in Norwegian adults with Fabry disease: Disease severity, pain, fatigue and psychological distress. *JIMD Rep*. 62, 56-69.
- Pintos-Morell, G., Beck, M., 2009. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr*. 168, 1355-63.
- Pitz, S., et al., 2009. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic Genet*. 30, 165-71.
- Pitz, S., et al., 2015. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. *PLoS One*. 10, e0120814.
- Polistena, B., et al., 2021. Survey about the Quality of Life of Italian Patients with Fabry Disease. *Diseases*. 9.
- Politei, J.M., 2010. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 36, 428-9.
- Politei, J.M., et al., 2016. Pain in Fabry Disease: Practical Recommendations for Diagnosis and Treatment. *CNS Neurosci Ther*. 22, 568-76.
- Poorthuis, B.J., et al., 1999. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 105.
- Rajan, J.N., et al., 2021. Review of Mechanisms, Pharmacological Management, Psychosocial Implications, and Holistic Treatment of Pain in Fabry Disease. *J Clin Med*. 10.
- Ramaswami, U., Parini, R., Pintos-Morell, G., 2006a. Natural history and effects of enzyme replacement therapy in children and adolescents with Fabry disease.
- Ramaswami, U., et al., 2006b. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr*. 95, 86-92.
- Ramaswami, U., et al., 2007. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr*. 96.
- Ramaswami, U., et al., 2012. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP). *Health Qual Life Outcomes*. 10, 116.
- Ramaswami, U., et al., 2019. Cardio- renal outcomes with long-term agalsidase-alfa enzyme replacement therapy: a 10- year Fabry Outcome Survey (FOS) analysis. *Drug Des Devel Ther*. 13, 3705-3715.
- Reisin, R.C., et al., 2011. Brain MRI findings in patients with Fabry disease. *J Neurol Sci*. 305, 41-4.

- Reisin, R.C., et al., 2018. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Stroke in Argentina. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 27, 575-582.
- Ren, H., et al., 2019. Fabry disease and immunoglobulin A nephropathy presenting with Alport syndrome-like findings: A case report. *Medicine (Baltimore).* 98, e16256.
- Richards, S., et al., 2015. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 17, 405-24.
- Rickert, V., et al., 2020. Stratification of Fabry mutations in clinical practice: a closer look at alpha-galactosidase A-3D structure. *J Intern Med.* 288, 593-604.
- Ries, M., et al., 2003. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 162, 767-72.
- Ries, M., et al., 2005. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics.* 115, e344-55.
- Ries, M., et al., 2006a. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics.* 118, 924-32.
- Ries, M., et al., 2006b. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics.* 118.
- Ries, M., et al., 2007. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain.* 130, 143-50.
- Rolfs, A., et al., 2005. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 366, 1794-6.
- Rolfs, A., et al., 2013. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke.* 44, 340-9.
- Romani, I., et al., 2015. De novo Diagnosis of Fabry Disease among Italian Adults with Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 24, 2588-95.
- Rombach, S.M., et al., 2010. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab.* 99, 99-108.
- Rosa Neto, N.S., Bento, J.C.B., Pereira, R.M.R., 2020. Depression, sleep disturbances, pain, disability and quality of LIFE in Brazilian Fabry disease patients. *Mol Genet Metab Rep.* 22, 100547.
- Rossanti, R., et al., 2021. X-chromosome inactivation patterns in females with Fabry disease examined by both ultra-deep RNA sequencing and methylation-dependent assay. *Clin Exp Nephrol.* 25, 1224-1230.
- Rowe, J.W., Gilliam, J.I., Warthin, T.A., 1974. Intestinal manifestations of Fabry's disease. *Ann Intern Med.* 81, 628-31.
- Sacre, K., et al., 2010. Bone and joint involvement in Fabry disease. *Scand J Rheumatol.* 39, 171-4.
- Sakurai, Y., et al., 2009. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx.* 36, 627-32.
- Samiy, N., 2008. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol.* 53, 416-23.
- Sarikaya, H., et al., 2012. Zurich Fabry study - prevalence of Fabry disease in young patients with first cryptogenic ischaemic stroke or TIA. *Eur J Neurol.* 19, 1421-6.
- Schiffmann, R., et al., 2001. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 285, 2743-9.
- Schiffmann, R., et al., 2003. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve.* 28, 703-10.
- Schiffmann, R., et al., 2006a. Enzyme replacement therapy and intraepidermal innervation density in Fabry disease. *Muscle Nerve.* 34, 53-6.
- Schiffmann, R., et al., 2006b. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant.* 21, 345-54.
- Schiffmann, R., et al., 2009. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 24, 2102-11.

- Schiffmann, R., et al., 2010a. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr.* 156.
- Schiffmann, R., et al., 2010b. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr.* 156, 832-7, 837 e1.
- Schwartz, A., et al., 2006. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clinical Nephrology.* 66, 77-84.
- Schwartz, G.J., et al., 2009. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 20, 629-37.
- Sergi, B., et al., 2010. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 30, 87-93.
- Seydelmann, N., et al., 2016. High-Sensitivity Troponin: A Clinical Blood Biomarker for Staging Cardiomyopathy in Fabry Disease. *J Am Heart Assoc.* 5.
- Shah, J.S., et al., 2005. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol.* 96, 842-6.
- Sheng, S., et al., 2019. Fabry's disease and stroke: Effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) in stroke prevention, a review with meta-analysis. *J Clin Neurosci.* 65, 83-86.
- Sher, N.A., Letson, R.D., Desnick, R.J., 1979. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol.* 97, 671-6.
- Sheth, K.J., et al., 1981. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol.* 76, 246-51.
- Siedler, G., et al., 2019. Dyshidrosis is associated with reduced amplitudes in electrically evoked pain-related potentials in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol.* 130, 528-536.
- Sigmundsdottir, L., et al., 2014. Cognitive and psychological functioning in Fabry disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 29, 642-50.
- Sims, K., et al., 2009. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 40, 788-94.
- Sirrs, S.M., et al., 2014. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab.* 111.
- Smid, B.E., et al., 2013. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol Genet Metab.* 108, 132-7.
- Smid, B.E., et al., 2015. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance. *Clin Genet.* 88, 161-6.
- Sodi, A., et al., 2007. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol.* 91, 210-4.
- Sommer, C., et al., 2013. [Pain therapy for Fabry's disease]. *Internist (Berl).* 54, 121-2, 124-30.
- Song, X., et al., 2017. Screening for Fabry's disease in young patients with ischemic stroke in a Chinese population. *Int J Neurosci.* 127, 350-355.
- Spada, M., et al., 2006. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 79, 31-40.
- Spada, M., et al., 2019. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 126, 212-223.
- Spinelli, L., et al., 2004. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet.* 66, 158-65.
- Stamerra, C.A., et al., 2021. Anderson-Fabry Disease: From Endothelial Dysfunction to Emerging Therapies. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2021, 5548445.
- Staudt, C., Puissant, E., Boonen, M., 2016. Subcellular Trafficking of Mammalian Lysosomal Proteins: An Extended View. *Int J Mol Sci.* 18.
- Stenson, P.D., et al., 2020. The Human Gene Mutation Database (HGMD((R))) : optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet.* 139, 1197-1207.

- Stiles, A.R., et al., 2020. A comprehensive testing algorithm for the diagnosis of Fabry disease in males and females. *Mol Genet Metab.* 130, 209-214.
- Street, N.J., et al., 2006. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med.* 8, 346-53.
- Suntjens, E., et al., 2017. Hearing loss in children with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 40, 725-731.
- Suntjens, E.B., et al., 2015. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 38, 351-8.
- Tahir, H., Jackson, L.L., Warnock, D.G., 2007. Antiproteinuric Therapy and Fabry Nephropathy: Sustained Reduction of Proteinuria in Patients Receiving Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol.* 18, 2609-17.
- Takenaka, T., et al., 2008. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol.* 51, 50-9.
- Talbot, A.S., Lewis, N.T., Nicholls, K.M., 2015. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart.* 101, 287-93.
- Tanislav, C., et al., 2011. Frequency of Fabry disease in patients with small-fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study. *Eur J Neurol.* 18, 631-6.
- Tavakoli, M., et al., 2009. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve.* 40, 976-84.
- Terryn, W., et al., 2013. Questioning the pathogenic role of the GLA p.Ala143Thr "mutation" in Fabry disease: implications for screening studies and ERT. *JIMD Rep.* 8, 101-8.
- Thadhani, R., et al., 2002. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 61, 249-55.
- Tomek, A., et al., 2021. Nationwide screening for Fabry disease in unselected stroke patients. *PLoS One.* 16, e0260601.
- Tondel, C., et al., 2008. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis.* 51, 767-76.
- Tsuboi, K., Yamamoto, H., 2017. Efficacy and safety of enzyme-replacement-therapy with agalsidase alfa in 36 treatment-naïve Fabry disease patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 18, 43.
- Tsutsumi, A., et al., 1984. Corneal findings in a foetus with Fabry's disease. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 62, 923-31.
- Üçeyler, N., et al., 2011. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst.* 16, 304-14.
- Üçeyler, N., et al., 2013. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol.* 13, 47.
- Üçeyler, N., et al., 2014a. Characterization of pain in fabry disease. *Clin J Pain.* 30, 915-20.
- Üçeyler, N., et al., 2014b. Increased arterial diameters in the posterior cerebral circulation in men with Fabry disease. *PLoS One.* 9, e87054.
- Üçeyler, N., et al., 2014c. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain.* 155, 2301-5.
- Üçeyler, N., et al., 2016. Comprehensive and differential long-term characterization of the alpha-galactosidase A deficient mouse model of Fabry disease focusing on the sensory system and pain development. *Mol Pain.* 12.
- Üçeyler, N., et al., 2018. Detection of blood Gb3 deposits as a new tool for diagnosis and therapy monitoring in patients with classic Fabry disease. *J Int Med.* 284, 427-438.
- Üçeyler, N., et al., 2019. Tumor necrosis factor-alpha links heat and inflammation with Fabry pain. *Mol Genet Metab.* 127, 200-206.
- Ulivi, L., et al., 2020. White matter integrity correlates with cognition and disease severity in Fabry disease. *Brain.* 143, 3331-3342.
- van Breemen, M.J., et al., 2011. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta.* 1812, 70-6.

- van der Tol, L., et al., 2016. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 100, 3-8.
- van der Veen, S.J., et al., 2019. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Mol Genet Metab.* 126, 162-168.
- van der Veen, S.J., et al., 2022. Early start of enzyme replacement therapy in pediatric male patients with classical Fabry disease is associated with attenuated disease progression. *Mol Genet Metab.* 135, 163-169.
- Vedder, A.C., et al., 2007. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE.* 2, e598.
- von Sarnowski, B., et al., 2017. Posterior versus anterior circulation stroke in young adults: a comparative study of stroke aetiologies and risk factors in stroke among young Fabry patients (SIFAP1). *Cerebrovasc Dis.* 43, 152-160.
- Wagenhäuser, L., et al., 2022. X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* e2029.
- Waldek, S., Feriozzi, S., 2014. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol.* 15, 72.
- Wang, F., et al., 2019. Otological aspects of Fabry disease in patients with normal hearing. *Nagoya J Med Sci.* 81, 469-475.
- Wang, R.Y., et al., 2007. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med.* 9, 34-45.
- Wasielica-Poslednik, J., et al., 2011. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 249, 1689-96.
- Watt, T., et al., 2010. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med.* 12, 703-12.
- Weidemann, F., et al., 2003. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation.* 108, 1299-301.
- Weidemann, F., et al., 2005. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J.* 26, 1221-7.
- Weidemann, F., et al., 2009. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 119, 524-9.
- Weidemann, F., et al., 2010. Department-related tasks and organ-targeted therapy in Fabry disease: an interdisciplinary challenge. *Am J Med.* 123, 658 e1-658 e10.
- Weidemann, F., et al., 2011. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. *Annu Rev Med.* 62, 59-67.
- Weidemann, F., et al., 2012. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest.* 42, 455-62.
- Weidemann, F., et al., 2014. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol.* 25, 837-49.
- Weidemann, F., et al., 2016. Usefulness of an implantable loop recorder to detect clinically relevant arrhythmias in patients with advanced Fabry cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 118, 264-74.
- Weidemann, F., Reiser, M., 2019. Fabry disease: cardiomyopathy staging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 12, 1684-1685.
- Weissmann, C., et al., 2021. Ion channels and pain in Fabry disease. *Mol Pain.* 17, 17448069211033172.
- Wendt, S., et al., 2005. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inher Metab Dis.* 28, 787-8.
- Whitley, C.B., et al., 1983. Amiodarone phenocopy of Fabry's keratopathy. *JAMA.* 249, 2177-8.
- Whybra, C., et al., 2009. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med.* 11, 441-9.
- Wijburg, F.A., et al., 2015. Characterization of early disease status in treatment-naïve male paediatric patients with fabry disease enrolled in a randomized clinical trial. *PLoS ONE.* 10, e0124987.

- Wilcox, W.R., et al., 2004. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet.* 75, 65-74.
- Wozniak, M.A., et al., 2010. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke.* 41, 78-81.
- Wraith, J.E., et al., 2008. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr.* 152.
- Wu, Y.S., et al., 2021. Migalastat tissue distribution: extrapolation from mice to humans using pharmacokinetic modeling and comparison with agalsidase beta tissue distribution in mice. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 10, 1075-1088.
- Yazdanfard, P.D., et al., 2019. Significant hearing loss in Fabry disease: Study of the Danish nationwide cohort prior to treatment. *PLoS One.* 14, e0225071.
- Zar-Kessler, C., et al., 2016. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. *Therap Adv Gastroenterol.* 9, 626-34.

# Impressum

© 2023 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

## Kommission Leitlinien der DGN

### Vorsitzende

Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz  
PD Dr. med. Oliver Kastrup (stellv.)

### Mitglieder

Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann  
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee  
Prof. Dr. med. Günter Höglinger  
Prof. Dr. med. Matthias Klein  
Prof. Dr. med. Susanne Knake  
Prof. Dr. med. Thomas Lempert  
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)  
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)  
Prof. Dr. med. Thomas Platz  
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann  
Prof. Dr. med. Peter Sandor (Vertreter der SNG)  
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold  
Prof. Dr. med. Claudia Sommer  
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff  
Prof. Dr. med. Götz Thomalla  
Prof. Dr. med. Lars Timmermann (DGN-Präsident)  
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch  
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)  
Prof. Dr. med. Christian Weimar  
Prof. Dr. med. Michael Weller  
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

## Editorial Office der DGN

Redaktion: Katja Ziegler, Sonja van Eys,  
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,  
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt: [leitlinien@dgn.org](mailto:leitlinien@dgn.org)

**Versionsnummer:** 2.0

**Erstveröffentlichung:** 06/2013

**Überarbeitung von:** 10/2022

**Nächste Überprüfung geplant:** 10/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

27.05.2025: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 16.10.2027