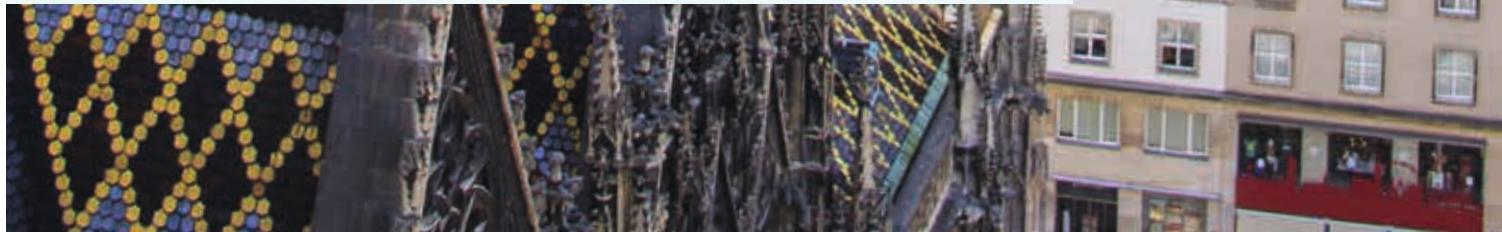




## THERAPIE DES MORBUS FABRY: WAS, WIE, WANN, FÜR WEN?

# FABRY TALK VIENNA 2019

DAS TRIEST HOTEL  
27. SEPTEMBER | 17.00 UHR



Mit wegweisenden Therapien  
komplexen Krankheiten begegnen.

SANOFI GENZYME 

# THERAPIE DES MORBUS FABRY: WAS, WIE, WANN, FÜR WEN?

## INHALTSVERZEICHNIS

Hohe klinische Variabilität	04
Praktische Aspekte der Therapie des M. Fabry	04
Start der Enzymersatztherapie	05
Wahl der Enzymersatztherapie	05
Therapeutische Herausforderung Anti-Drug Antibodies (ADA)	06
Chaperon-Therapie	07
Zusammenfassung	07
Management von Anti-Drug Antibodies (ADA) bei einem Patienten mit M. Fabry	08
Enzymatik, Genetik und Biomarker bei M. Fabry	08
Kardialer Late-onset-Variante durch exonische Alu-Y8B-Insertion im GLA-Gen	09
Abbildung 1	10
Abbildung 2	10
Abbildung 3	11

FABRY TALK  
VIENNA 2019

VORSITZ:  
UNIV.-PROF. DR. SUNDER-PLASSMANN

## Therapie des Morbus Fabry: Was, wie, wann, für wen?

Nur wenige Ärzte betreuen mehr Patienten mit Morbus Fabry als Univ.-Prof. DDr. Eva Brand, Leiterin des Fabry-Zentrums Münster. Sie gab im Rahmen des Fabry Talk Vienna 2019 einen Überblick über die aktuelle Behandlungsstrategie und ging auf die besonderen therapeutischen Herausforderungen ein. Fallberichte und ein Update über die Rolle der Labordiagnostik rundeten die Veranstaltung ab.

Morbus (M.) Fabry ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die im typischen Fall durch α-Galaktosidase A (AGAL)-Mangel zur Akkumulation von Sphingolipid Globotriaosylceramid (Gb3) in verschiedenen Organen führt. Die Erkrankung zählt zu den Orphan Diseases. Inklusive der Late-onset-Varianten wird die Prävalenz auf 1-5/10.000 geschätzt.<sup>1</sup>

## HOHE KLINISCHE VARIABILITÄT

M. Fabry weist eine hohe klinische Variabilität auf. Die Betroffenen suchen ärztliche Hilfe aufgrund von Symptomen wie Akropästhesien mit Brennen, Kribbeln oder Taubheit der Extremitäten, gelegentlichen Schmerzkrisen, Schweißsekretionsstörungen, Herzrhythmusstörungen, Dyspnoe, gastrointestинаlnen Beschwerden, Hörminderung und Angiokeratomen. Die Diagnose wird oft erst durch Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen gestellt. Gerade bei Kindern werden die Symptome oft missinterpretiert.

Unbehandelt verkürzt M. Fabry die Lebenserwartung deutlich. Kardiale, zerebrovaskuläre und renale Beteiligungen führen zu Herz- und Nierenversagen sowie zu frühen Schlaganfällen.

Bei Patienten ohne AGAL-Produktion ist eine Enzymersatztherapie die einzige kausale Therapiemöglichkeit. Dafür zugelassen sind in einer humanen Zelllinie hergestellte Agalsidase alpha (Replagal®) und deutlich höher dosierte, rekombinant in chinesischen Hamsterovarzellen produzierte Agalsidase beta (Fabrazyme®). Bei Patienten mit passender AGAL-Mutation ist auch die Chaperon-Therapie mit peroralem Migalastat eine Option. Ziel dieser Therapien ist es, die Krankheitsprogression zu verlangsamen und Komplikationen zu verhindern.

## PRAKTISCHE ASPEKTE DER THERAPIE DES M. FABRY

Umfangreiche Erfahrung auf dem Gebiet des M. Fabry hat die Nephrologin Univ.-Prof. DDr. Eva Brand. Sie leitet das interdisziplinäre Fabry-Zentrum Münster, eines der größten Fabry-Zentren weltweit, an dem über 250 Patienten betreut werden. Beim Fabry Talk Vienna 2019 unter dem Vorsitz von Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plassmann, Medizinische Universität Wien, gab sie einen Überblick über die Therapiestrategie bei M. Fabry und beantwortete speziell die Fragen:

- Wann mit der Enzymersatztherapie starten?
- Mit welcher Therapie starten?
- Was tun bei der Entwicklung von neutralisierenden Anti-Drug Antibodies (ADA)?

## START DER ENZYMERASATZ-THERAPIE

Bei Männern ist aufgrund des rasch progredienten Verlaufs des M. Fabry meistens ein wesentlich früherer Therapiebeginn erforderlich als bei Frauen. Männliche Patienten sollten bereits prophylaktisch bei deutlich erniedrigten AGAL-Spiegeln behandelt werden und nicht erst bei Auftreten von Symptomen.<sup>2,3</sup> Es wird die Therapie asymptomatischer männlicher Patienten ab einem Alter von 8 Jahren diskutiert.<sup>4</sup> Zu bedenken sei allerdings, so Brand, dass die betroffenen Kinder durch die Behandlung das Gefühl bekommen, krank und von der Therapie abhängig zu sein.

Bei Frauen ist die Therapie erst bei Organmanifestation wie Proteinurie, transiente ischämischer Attacke, Schlaganfall, wiederkehrenden gastrointestinalen Beschwerden, Brennschmerzen oder eindeutigen histologischen Veränderungen angezeigt.<sup>2,3</sup> Das ist auf die sogenannte X-chromosomale Inaktivierung zurückzuführen, bei der bei Frauen jeweils eines der beiden X-Chromosomen zufällig inaktiviert wird. Daher kommt es bei Frauen oft zu einem sehr heterogenen Krankheitsbild. Bei der genetischen Analyse ist zu beachten, dass es neben Nonsense-Mutationen, die zu einem Ausfall der AGAL-Produktion führen, viele hochprävalente genetische Varianten (Polymorphismen) gibt, die wahrscheinlich nicht krankheitsauslösend sind.<sup>2</sup>

**Lyso-Gb3:** Ein wichtiger diagnostischer Marker ist das im Blut messbare Lyso-Gb3. Hohe Lyso-Gb3-Spiegel weisen bei Männern auf eine hohe Krankheitslast hin, was einer Indikation für eine Enzymersatztherapie entspricht. Denn Männer mit

klassischem M. Fabry weisen deutlich höhere Lyso-Gb3-Spiegel auf als gesunde Männer und auch höhere Lyso-Gb3-Spiegel als Männer mit Late-onset-Fabry. Bei Frauen gibt es hingegen Überschneidungen.

Bei ihnen liefert Lyso-Gb3 zwar einen gewissen Hinweis, erhöhte Spiegel alleine sind aber keine Indikation für die Therapie.<sup>5</sup>

Lyso-Gb3 ist nicht nur der derzeit beste Biomarker für M. Fabry, sondern dürfte auch von pathogenetischer Bedeutung sein. Gezeigt wurde, dass nicht nur Gb3, sondern auch Plasma-Lyso-Gb3 eine profibrotische und proinflammatorische Wirkung hat.<sup>5</sup>

## WAHL DER ENZYMERASATZ-THERAPIE:

Die beiden verfügbaren Enzymersatztherapien, Agalsidase alpha und Agalsidase beta, unterscheiden sich in der Dosierung und damit in der Infusionszeit. Agalsidase alpha hat mit einer Dosierung von nur 0,2 mg/kg Körpergewicht (KG) eine kürzere Infusionszeit als Agalsidase beta mit einer Dosierung von 1 mg/kg KG. Die Datenlage legt eine bessere Wirkung der höheren Dosis nahe, wie der Effekt auf die Nierenfunktion zeigt. Gezeigt wurde, dass die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) über einen Zeitraum von 5 Jahren bei Frauen um durchschnittlich 1 ml/min pro Jahr sank und bei Männern um 3 ml/min pro Jahr, wenn sie mit 0,2 mg/kg KG behandelt wurden.<sup>6</sup> Die 10-Jahres-Daten zeigen eine sehr stabile Nierenfunktion unter Agalsidase beta wenn die Therapie mit Agalsidase beta rechtzeitig bei einer geringen Nierenbeteiligung (geringe Eiweißausscheidung, wenig sklerosierte Glomerulie) begonnen wird.<sup>7</sup>

Eine kleine prospektive Studie verglich eine kontinuierliche Therapie mit Agalsidase beta mit der Umstellung von Agalsidase beta auf Agalsidase alpha und einer Gruppe, die wieder rückumgestellt wurde. Es zeigte sich, dass Patienten, die kontinuierlich Agalsidase beta erhielten, in ihrer Nierenfunktion stabil blieben. Patienten, die auf Agalsidase alpha umgestellt worden waren, verloren hingegen kontinuierlich an eGFR. Der eGFR-Abfall konnte durch Rückumstellung auf Agalsidase beta verringert werden (**Abb. 1**). Der Benefit einer Rückumstellung auf Agalsidase beta spiegelte sich auch im Abfall von Lyso-Gb3 wider (**Abb. 2**).<sup>8</sup>

Bei einer Nierenbiopsie-Studie zeigte sich, dass durch eine hoch dosierte Enzymersatztherapie Gb-3 weitgehend aus Podozyten entfernt werden kann. Für die nahezu komplettet Clearance reichte die zugelassene Dosierung von Agalsidase beta, während von Agalsidase alpha die doppelte Dosis notwendig war.<sup>9</sup> Wie Brand erläuterte, korreliert eine bessere Podozyten-Clearance mit einem stärkeren Rückgang der Albuminurie.

Eine weitere Nierenbiopsie-Studie zeigte, dass es bei Umstellung von Agalsidase beta (Fabrazyme®) auf Agalsidase alpha (Replagal®) wieder vermehrt zu einer Akkumulation von Gb3 in den Podozyten kam.<sup>10</sup>

## THERAPEUTISCHE HERAUSFORDERUNG ANTI-DRUG ANTIBODIES (ADA)

Ein relevantes therapeutisches Problem ist die Bildung von neutralisierenden Anti-Drug Antibodies (ADA) gegen die Enzymersatztherapie. ADA binden an unterschiedliche Domänen der Agalsidase, hemmen dadurch die Enzymaktivität und können so die Wirkung deutlich abschwächen.<sup>11</sup> Die ADA-Bildung wird beeinflusst durch die Applikationsform, die Dosis (je höher, desto mehr), die Frequenz und den *cross-reactive immunologic material* (CRIM)-Status.

Etwa 40% der Männer mit M. Fabry unter Enzymersatztherapie produzieren ADA. Sie haben nachweislich schlechtere Verläufe, eine stärkere kardiale Hypertrophie und verlieren deutlich mehr an Nierenfunktion als Männer ohne ADA.<sup>12</sup>

### Testung auf ADA-Absättigung, Erhöhung der Agalsidase-Dosis:

Patienten mit schlechtem Ansprechen auf eine Enzymersatztherapie sollten daher auf eine Agalsidase-Hemmung hin untersucht werden.<sup>12</sup> Es wäre eine therapeutische Option, so Brand, ADA durch Anpassung der Enzymersatztherapie abzusättigen (**Abb. 3**).<sup>12</sup> Der Enzymbedarf kann berechnet werden. Brand verwies darauf, dass Patienten mit hohem ADA-Titer von einer Umstellung von Agalsidase alpha auf Agalsidase beta profitieren könnten. Höhere Enzymdosen bedeuten auch bei Patienten mit ADA einen besseren Verlauf im Sinne eines geringeren GFR-Verlusts und sinkender Lyso-Gb3-Spiegel.<sup>13</sup>

Bei einem Teil der Patienten werden unter höherer Enzymdosis ADA nachgebildet. Aber auch sie könnten möglicherweise profitieren, wie sich an den stabilen Lyso-Gb3-Spiegelnablesen lasse, so Brand.

## CHAPERON-THERAPIE

Für rund ein Drittel der Patienten mit M. Fabry ist Migalastat eine Option (nur für Patienten mit GFR > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Das pharmakologische Chaperon bindet reversibel an das aktive Zentrum der AGAL, stabilisiert das Enzym und erhöht dessen Aktivität. Die Kapseln werden jeden zweiten Tag eingenommen (Nahrungs- karenz 2 Stunden vor und nach der Kapselfnahme). Migalastat sollte nur bei Patienten mit in der Fachinformation angeführten Mutationen angewendet werden. Zu beachten ist allerdings, dass nicht alle Patienten mit einer der gelisteten Mutationen biochemisch tatsächlich auf Migalastat ansprechen.<sup>14</sup> Das Ansprechen muss kontrolliert werden. Gefordert sind ein Anstieg der AGAL um das ≥ 1,2-Fache und eine absolute Erhöhung der Agalsidase um ≥ 3% der Wildtyp-Aktivität.

## ZUSAMMENFASSUNG

- Zur Therapie des Morbus Fabry stehen die Enzymersatztherapie mit Agalsidase alpha (Replagal®) und Agalsidase beta (Fabrazyme®) sowie die orale Chaperon-Therapie mit Migalastat (Galafold®) zur Verfügung.
- Die Datenlage einiger Studien spricht für eine bessere Wirkung der höher dosierten Agalsidase beta im Vergleich zu Agalsidase alpha.<sup>6,7,8</sup>

- Bei Patienten mit Bildung von Anti-Drug Antibodies (ADA; 40% der Männer mit M. Fabry) ist auf eine Absättigung der ADA durch eine entsprechend hohe Dosis von Agalsidase zu achten. Sie könnten gegebenenfalls von einer Umstellung von Agalsidase alpha (Replagal®) auf Agalsidase beta (Fabrazyme®) profitieren (geringerer Nierenfunktionsverlust). Weitere Studien müssen zeigen, ob auch Patienten mit neuerlichem ADA-Anstieg unter erhöhter Agalsidase-Dosierung profitieren können, wie der stabile Lyso-Gb3-Spiegel nahelegt.

1. www.orpha.net, abgerufen am 6.12.2019.
2. Ortiz A et al., Mol Genet Metab 2018; 123:416-427.
3. Biegstraaten M et al., Orphanet J Rare Dis 2015; 10:36.
4. Hopkin RJ et al., Mol Genet Metab 2016; 117:104-113.
5. Smid BE et al., J Med Genet 2015; 52:262-268.
6. Mehta A et al., Lancet 2009; 374:1986-1996.
7. Germain DP et al., J Med Genet 2015; 52:353-358.
8. Krämer J et al., Nephrol Dial Transplant 2018; 33:1362-1372.
9. Tondel C et al., J Am Soc Nephrol 2013; 24:137-148.
10. Skrunes R et al., Nephrol Dial Transplant 2017; 32:807-813.
11. Wang J et al., Nat Biotechnol 2008; 26:901-908.
12. Lenders M et al., J Am Soc Nephrol 2016; 27:256-264.
13. Lenders M et al., J Am Soc Nephrol 2018; 29:2879-2889
14. Lenders M et al., J Med Genet 2019; 56:548-556.
15. Spada M et al., Ital J Pediatr 2017; 43:1.
16. Gatterer C et al., Eur Heart J - Cardiovascular Imaging, Volume 20, Issue 10, October 2019, Page 1182, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jez083>

## MANAGEMENT VON ANTI-DRUG ANTIBODIES (ADA) BEI EINEM PATIENTEN MIT M. FABRY

Priv.-Doz. Dr. Michael Rudnicki, Innsbruck

Bei einem 34-jährigen Patienten wurde 2009 die Diagnose M. Fabry gestellt und mit einer Therapie mit Agalsidase beta (1,0 mg/kg Körpermengewicht [KG]; Fabrazyme®) begonnen. Aufgrund eines Lieferengpasses erfolgte eine Umstellung auf die niedriger dosierte Agalsidase alpha (0,2 mg/kg KG). Im Therapieverlauf kam es zu einer klinischen Verschlechterung. Die Abklärung ergab die Bildung von Anti-Drug Antibodies (ADA). Die Bestimmung der ADA-Absättigung durch ADA-Bestimmung vor und nach Infusion von Agalsidase alpha ergab, dass nach Infusion immer noch 30–40% der ADA aktiv waren. Die ADA waren also durch die Enzymsubstitution nicht ausreichend abgesättigt. Es erfolgte eine Umstellung auf die höher dosierte Agalsidase beta. Bereits nach der zweiten Infusion waren mehr ADA neutralisiert und es wurde wieder ein Enzymwirkspiegel erreicht. In weiterer Folge wurden ADA nachgebildet, aber die Lyso-Gb3-Werte nahmen ab. Lyso-Gb3 wird als guter Marker für die Organmanifestation angesehen. Es ist daher davon auszugehen, dass der Patient von der höheren Dosis von Agalsidase in Fabrazyme® profitiert.

## ENZYMATIK, GENETIK UND BIOMARKER BEI M. FABRY

Assoc. Prof. DDr. David Kasper, ARCHIMEDlife Vienna und Abteilung für Labormedizin, Medizinische Universität Wien

Die labormedizinische Abklärung des M. Fabry umfasst die Bestimmung der Enzymaktivität der α-Galaktosidase A und des Lyso-Gb3-Spiegels sowie die Mutationsanalyse des GLA-Gens.

### **α-Galaktosidase-A-Aktivität (AGAL; enzymatischer Test):**

Bei Männern mit pathologisch reduzierter AGAL-Aktivität ist von M. Fabry auszugehen. Im Gegensatz dazu weisen 20–30% der Frauen mit M. Fabry eine normale AGAL-Aktivität im Blut auf. Daher schließt eine normale AGAL-Aktivität bei einer Frau das Vorliegen eines M. Fabry nicht aus.

### **Lyso-Gb3:**

Ein Mangel an α-Galaktosidase A führt zur Ansammlung von Globotriaosylceramid (Gb3) in verschiedenen Körperfzellen. In Blutproben kann Lyso-Gb3 bestimmt werden. Lyso-Gb3 ist bei Frauen und Männern mit klassischem M. Fabry erhöht, aber nur Männer und einige Frauen haben auch erhöhte Gb3-Spiegel.

Lyso-Gb3 wurde als diagnostischer Marker bei Neugeborenen untersucht.<sup>15</sup> Noch nicht restlos geklärt ist die Rolle von Lyso-Gb3 als prognostischer Marker.

Seit 2017 ist ein vollständig validierter und akkreditierter Lyso-Gb3-Kit für M. Fabry verfügbar (α-Galaktosidase-A-Aktivität plus Lyso-Gb3). Auf der Trockenblutkarte kann die Blutprobe stabilisiert und ohne Deklaration mit der Post verschickt werden.

### **Genetik:**

Bei Kindern bzw. bei Familienuntersuchungen mit bekannten Index-Patienten mit M. Fabry sollte immer eine genetische Analyse durchgeführt werden. Vor allem bei (jungen) Frauen kann der Lyso-Gb3-Spiegel noch nicht ausreichend hoch sein.

Bei Frauen mit Verdacht auf M. Fabry und zur Vermeidung von genetischen Testungen bei denen benigne Mutationen ermittelt werden, bietet sich die Kombination der Bestimmung der AGAL-Aktivität und des Lyso-Gb3-Spiegels an. Durch diese Kombination können viele unnötige genetische Untersuchungen vermieden werden. Bei einer deutlichen klinischen Symptomatik und weiteren Folgeuntersuchungen, soll aber trotzdem bei Frauen eine Genetik in Betracht gezogen werden.

### **ARCHIMEDlife Vienna:**

Allgemein: Derzeit erfolgt die Bestimmung von Lyso-Gb3 überwiegend mit in-house-Methoden; Qualitätskontrollen fehlen. Ab 2022 ist die Verwendung von in-house Methoden nur mehr akkreditierten (ISO 15189) Labors vorbehalten. Im Jahr 2013 wurde ARCHIMEDlife zur Standardisierung von Verfahren in der Nischendiagnostik ins Leben gerufen. Mittlerweile haben mehr als 20.000 Ärzte aus über 75 Ländern Proben geschickt.

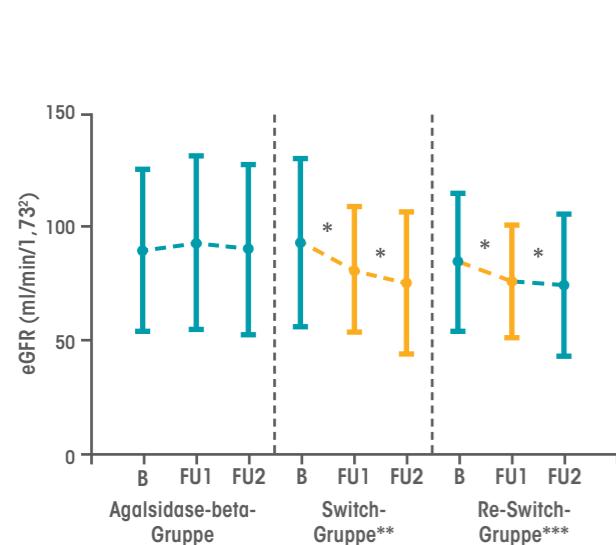
Allein 2018 wurden über 1.700 Patienten mit lysosomalen Speicherkrankheiten diagnostiziert, die Hälfte davon mit M. Fabry.

## KARDIALE LATE-ONSET-VARIANTE DURCH EXONISCHE ALU-Y8B-INSERTION IM GLA-GEN

Dr. David Gatterer, Kardiologie, AKH Wien

Bei einem 65-jährigen Patienten mit Dyspnoe und pektanginösen Beschwerden ergab die kardiale Magnetresonanztomographie im Zuge der weiteren Abklärung nach Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bzw. eines akuten Koronarsyndroms eine Narbe in der Lateralwand mit Gadolinium-Aufnahme begleitet von niedrigen T1 Relaxationszeiten im Septum. Es bestand daher der Verdacht auf eine late-onset Variante von M. Fabry mit primär kardialer Manifestation. Die genetische Analyse ergab eine exonische Alu-Y8B-Insertion im GLA-Gen. Dieser Fall zeigt die Bedeutung typischer Zeichen in der kardialen MRT, und beschreibt erstmalig die Insertion eines Alu-Sequenz als im GLA Gen. Manche Mutationen können bei der initialen Genanalyse nicht identifiziert werden. Daher ist es entscheidend, mit hoch spezialisierten Labors mit ausreichend Expertise zusammenzuarbeiten.<sup>16</sup>

Abb. 1: Verlauf der Nierenfunktion (eGFR; Median) bei kontinuierlicher Therapie mit Agalsidase beta vs. Umstellung auf Agalsidase alpha vs. Rückumstellung auf Agalsidase beta



#### Türkiser Balken:

Therapie mit Agalsidase beta  
über ≥ 12 Monate

#### Oranger Balken:

Therapie mit Agalsidase alpha  
über ≥ 12 Monate

\* p < 0,05

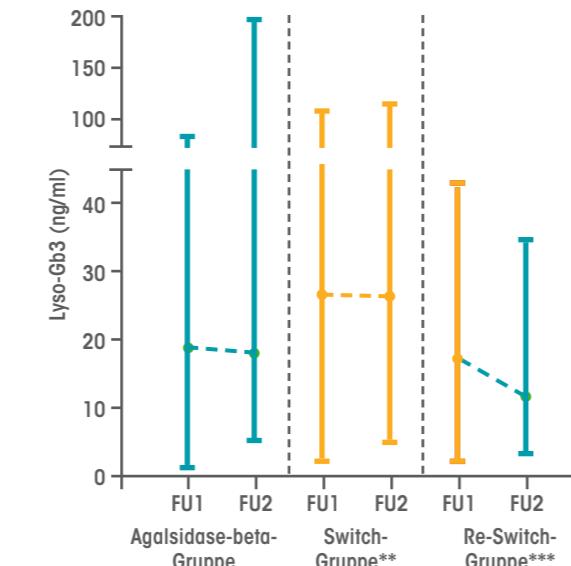
\*\* Agalsidase beta -> Agalsidase alpha

\*\*\* Agalsidase beta -> Agalsidase alpha  
-> Agalsidase beta

eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; B = Baseline; F = Follow-up

Kramer J et al., *Nephrol Dial Transplant*  
2018; 33:1362-72

Abb. 2: Verlauf der Gb3-Spiegel (Median) bei kontinuierlicher Therapie mit Agalsidase beta vs. Umstellung auf Agalsidase alpha vs. Rückumstellung auf Agalsidase beta



#### Türkiser Balken:

Therapie mit Agalsidase beta  
über ≥ 12 Monate

#### Oranger Balken:

Therapie mit Agalsidase alpha  
über ≥ 12 Monate

\* p < 0,05

\*\* Agalsidase beta -> Agalsidase alpha

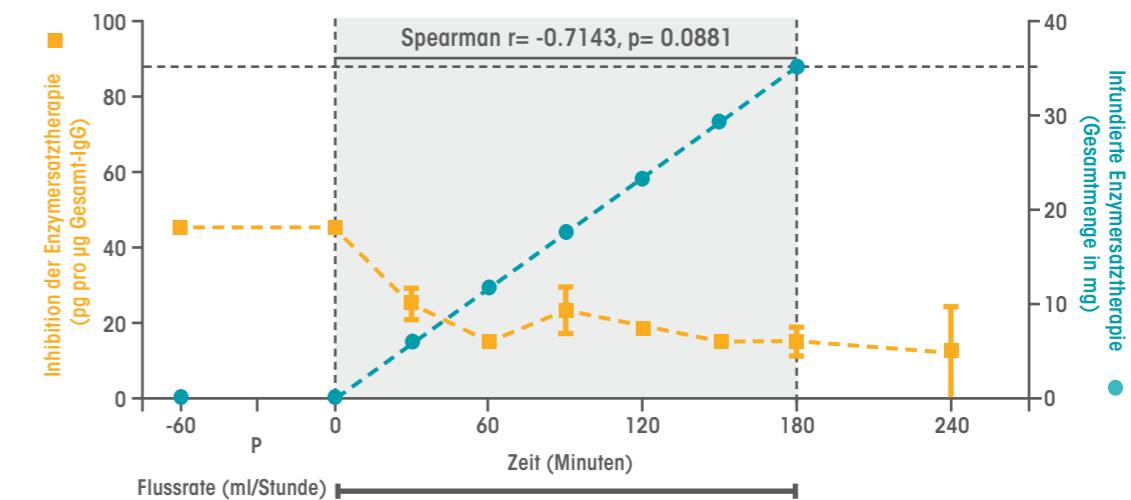
\*\*\* Agalsidase beta -> Agalsidase alpha  
-> Agalsidase beta

FU = Follow-up

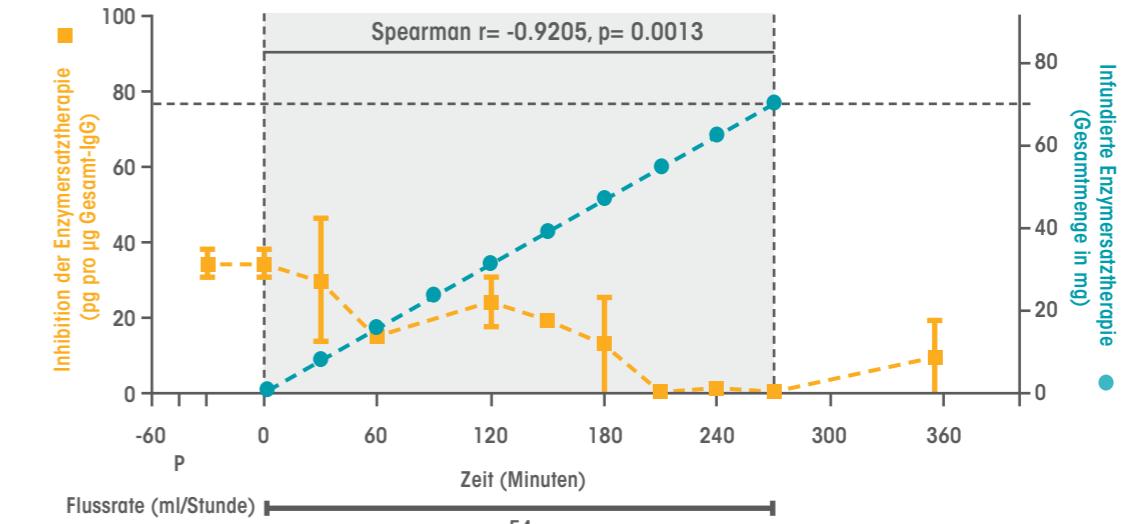
Kramer J et al., *Nephrol Dial Transplant*  
2018; 33:1362-72

Abb. 3: Höhere Agalsidase-Menge senkt den Titer neutralisierender Anti-Drug Antibodies

#### 15. Infusion von Agalsidase beta



#### 16. Infusion von Agalsidase beta



Kreise kennzeichnen die infundierte Menge an Enzymersatztherapie,

Quadrat kennzeichnen die Enzymersatztherapie-Hemmung,

angegeben sind Durchschnittswerte +/- Standardabweichung

P = Prämedikation: Paracetamol 500 mg, Ranitidin 25 mg, Clemastin 1 mg, Prednisolon 25 mg

Lenders M et al., *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:256-64



**Fabrazyme 35 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fabrazyme 5 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung;** Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche Fabrazyme enthält einen Sollgehalt von 35/5 mg Agalsidase Beta. Nach der Rekonstitution mit 7,2/1,1 ml Wasser für Injektionszwecke enthält jede Durchstechflasche Fabrazyme 5 mg/ml (35 mg/7 ml) Agalsidase Beta. Die rekonstituierte Lösung muss weiter verdünnt werden. Agalsidase Beta ist eine rekombinante Form der humanen  $\alpha$ -Galaktosidase A, die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Säugetierzellkulturen der Eierstöcke des chinesischen Hamssters (CHO) hergestellt wird. Die Aminosäuresequenz der rekombinanten Form und die für die Codierung erforderliche Nukleotidsequenz sind mit der natürlichen Form der  $\alpha$ -Galaktosidase A identisch. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Mannitol (Ph.Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O. **Anwendungsbereiche:** Fabrazyme ist für die langfristige Enzymersatztherapie bei Patienten mit gesicherter Fabry-Diagnose ( $\alpha$ -Galaktosidase-A-Mangel) bestimmt. Fabrazyme wird bei Erwachsenen, Kindern, Jugendlichen im Alter von 8 Jahre und älter angewendet. **Gegenanzeigen:** Lebensbedrohliche Überempfindlichkeit (anaphylaktische Reaktion) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Zulassungsinhaber:** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande. **Abgabe:** Rezept- und apotheekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Enzyme.; ATC-Code: A16AB04. **Stand der Information:** Oktober 2020. **Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den ggf. Gewöhnungseffekten** sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.