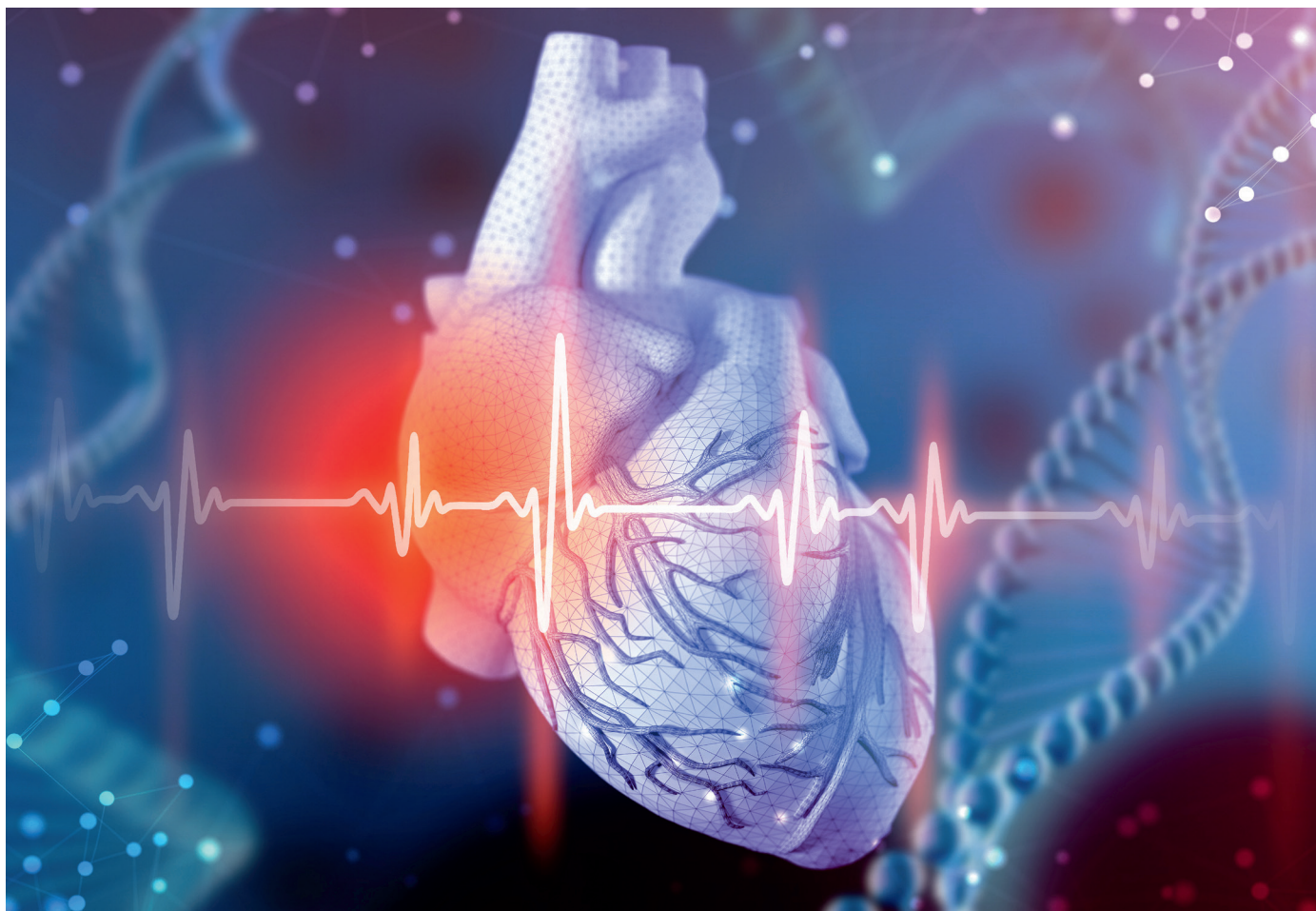


# Fabry-Summit 2020

## Kardiale Manifestationen bei Morbus Fabry

*Kardiale Manifestationen kommen bei der lysosomalen Speicherkrankheit Morbus Fabry häufig vor. Unter dem Vorsitz von Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Braunau, und Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Wien, wurden beim virtuellen Fabry-Summit 2020 verschiedene kardiologische Themen rund um die Erkrankung diskutiert. Den Auftakt der virtuellen Veranstaltung machte ein Referat zur Genetik des Morbus Fabry.*



Adobe Stock

**M**orbus Fabry stellt eine seltene, zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gehörende Erkrankung dar, die auf einem Mangel an  $\alpha$ -Galaktosidase A beruht. Die Erkrankung wird X-chromosomal vererbt. Das mutierte GLA-Gen befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms am Genlocus q22.1. Zur Häufigkeit der Erkrankung liegen Daten aus einer Whole Exome Sequencing-Untersuchung an 3.315 Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen – ebenfalls eine häufige Organmanifestation des M. Fabry – vor.<sup>1</sup> Dabei konnte bei drei Patienten (0,09 %) eine pathogene Variante des GLA-Gens nachgewiesen werden.

### MORBUS FABRY – GENETIK

Gemäß Ao. Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plaßmann, Wien, stellt die Familienanamnese die wichtigste genetische Untersuchung bei Patienten mit Morbus Fabry dar. Sie sollte daher besonders sorgfältig durchgeführt werden. Sinnvoll kann auch sein, einen Stammbaum aufzuzeichnen, in dem die Namen der einzelnen Familienmitglieder, ihr Geburts- und allenfalls Sterbedatum sowie ihre Erkrankungen und die Todesursache erfasst sind.

Ist eine Genanalyse geplant, ist vor der Blutabnahme sowie bei Vorliegen des Resultats eine genetische Beratung notwendig. Ist die Diagnose Morbus Fabry gesichert, so ist eine Familienuntersuchung angezeigt. Da diese mitunter sehr aufwendig sein kann, werden die Patienten

und Patienten dazu zweckmäßigerweise einem spezialisierten Zentrum zugewiesen.

Mithilfe von Daten des Fabry Outcome Survey wurde untersucht, welche GLA-Mutationen bei Morbus Fabry zu finden sind. Es zeigte sich dabei, dass eine IVS4-Mutation bei den 1.142 untersuchten Patienten am häufigsten anzutreffen war (18,8 %).<sup>2</sup> Diese Mutation findet sich v. a. in der asiatischen Bevölkerung. In Europa ist sie seltener anzutreffen. Die Mutation N215S wurde bei 8,9 % der Patienten im Survey nachgewiesen. Sie wird mit einem kardialen Phänotyp assoziiert, der erst in einem höheren Alter auftritt. Betroffene sind besonders in England anzutreffen. Die D313Y-Mutation konnte bei 1,1 % der untersuchten Patienten gefunden wer-



„Bleiben Sie bei Verdacht auf Morbus Fabry auch bei einer ersten negativen Genanalyse hartnäckig.“

**Ao. Univ.-Prof. Dr.  
Gere Sunder-Plaßmann**  
Wien

den. Sie gilt als benigne und damit als nicht behandlungsbedürftig.

Die Genetik hat mittlerweile auch einen Einfluss auf die Wahl der Therapie bei Patienten mit M. Fabry. Während die beiden intravenös zu verabreichenden Enzyersatztherapien Agalsidase alfa und Agalsidase beta unabhängig von der GLA-Variante wirken, ist dies für die Chaperon-Therapie mit dem oralen Wirkstoff Migalastat nur bei bestimmten GLA-Varianten der Fall.

Zum Schluss wies Prof. Sunder-Plaßmann darauf hin, dass es sich bei einem klinisch begründeten Verdacht auf M. Fabry, aber einer negativen Genanalyse lohnen kann, hartnäckig zu bleiben und die Analyse mit einer anderen Methode/in einem anderen Labor erneut durchführen zu lassen. Aktuell werden

verschiedene Konzepte einer Gentherapie bei M. Fabry verfolgt und entsprechende Studien, auch in Wien, sind in Planung.

### CHARAKTERISIERUNG VON KARDIOLOGISCHEN FABRY-PATIENTINNEN UND -PATIENTEN

Morbus Fabry kann in seiner klassischen Form unterschiedliche Organmanifestationen aufweisen. Bei der kardialen Manifestation kommt es zu einer Akkumulation von Glycosphingolipiden, insbesondere Globotriaosylceramiden (Gb3 oder GL3) und Globotriaosylsphingosin (Lyso-GL3 oder Lyso-Gb3) in den Kardiomyozyten, dem Reizleitungssystem, den Herzklappen und den Endothelzellen der Koronargefäße.<sup>3</sup>

Wie Dr. Constantin Gatterer und Univ.-Prof. Dr. Senta Graf, Wien, festhielten, können bei Verdacht auf M. Fabry zur initialen kardiologischen Abklärung verschiedene Untersuchungsmethoden herangezogen werden (siehe Tab. 2). Liegt ein M. Fabry vor, so können sich im EKG Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH) mit Erregungsrückbildungsstörungen, kurze AV-Zeiten (PQ-Zeit < 120 msec), intra-ventrikuläre Leitungsstörungen, eine Sinus-Bradykardie, Vorhofflimmern oder maligne Tachyarrhythmien zeigen. In der Echokardiographie stellt sich die Erkrankung als konzentrische LVH, häufig begleitet von einer Hypertrophie der Papillarmuskeln, dar. Bei einigen Patienten kann auch eine Obstruktion im linksventrikulären Ausflusstrakt auftreten. Schreitet die Erkrankung weiter voran, kann es neben einer diastolischen Funktionsstörung und einer Dilatation der Vorhöfe auch zu einer Störung der



„Morbus Fabry verkürzt die Lebenszeit von Männern und Frauen deutlich.“

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber**  
Wien

systolischen Linksventrikelfunktion bis hin zu einer schweren Herzinsuffizienz kommen.

Die Bedeutung der kardialen Magnetresonanztomographie (CMR) in der Diagnostik eines Morbus Fabry hat in letzter Zeit stetig zugenommen, da hier nicht nur Morphologie und Funktion beurteilt, sondern auch eine nicht invasive Gewebscharakterisierung (T1- und T2-Mapping) durchgeführt werden kann.

### WER SOLL AUF MORBUS FABRY GESCREENT WERDEN?

Die LVH stellt eine wichtige kardiale Manifestation des M. Fabry dar. Kardiovaskuläre Erkrankungen erweisen sich denn auch als die häufigste Todesursache dieser Patienten. Je später die Erkrankung diagnostiziert wird, desto kürzer ist die Lebenserwartung der Betroffenen. Dies unterstreicht auch die Bedeutung eines Screenings, erklärte Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer, Braunau.

Europäische Guidelines definieren als Cut-off für eine hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) bei Erwachsenen eine enddiastolische Wanddicke von > 15 mm (für Fälle ohne abnorme Ladungsbedingungen als Ursache) bzw. von 13 bis 14 mm bei genetischen und nicht genetischen Erkrankungen.<sup>5</sup> Rezente amerikanische Richtlinien setzen den Cut-off ebenfalls bei einer enddiastolischen Wanddicke von > 15 mm.<sup>6</sup> Wu

**Tab. 1. Genetik bei Morbus Fabry – Zusammenfassung**

Familienanamnese am wichtigsten (Stammbaum)
Familienuntersuchung bei gesicherter Diagnose
Bei jedem Patienten Genanalyse veranlassen
Enzyersatztherapie bei allen genetischen Varianten möglich
Chaperon-Therapie bei 30–50 % der Patienten möglich
Benigne Varianten nicht therapieren
Bei negativem genetischen Befund hartnäckig bleiben
Zuweisung an spezialisiertes Zentrum (Wien, Graz, Innsbruck, Salzburg) erwägen
Zukunft: Gentherapie?





„Das kardiale MRT gewinnt in der Abklärung von Patienten mit Morbus Fabry immer mehr an Bedeutung.“

**Dr. Constantin Gatterer**  
Wien

et al. zeigten in ihren Untersuchungen, dass die konzentrische LVH sowohl bei Männern als auch Frauen mit M. Fabry die vorherrschende kardiale Pathologie darstellte (mittleres Alter aller untersuchten Patienten: 43,1 Jahre).<sup>7</sup> Die enddiastolische Dicke des Septums und der Hinterwand lag im Mittel bei 14 mm und die linksventrikuläre Masse war deutlich erhöht. Wie Prof. Auer betonte, ist das Alter in Bezug auf ein Screening ein wichtiger Faktor. So manifestiert sich eine LVH bei Männern meist in der 3. bis 4. Lebensdekade, bei Frauen erst ab der 4. Dekade. Zudem nimmt der Schweregrad der LVH mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern zu.<sup>8</sup> Jedoch nimmt auch die Prävalenz der arteriellen Hypertonie und der hypertensiven Herzkrankheit mit steigendem Alter zu, insbesondere ab dem 40. Lebensjahr, weshalb eine Hypertonie in vielen Fabry-Screeninguntersuchungen/-studien an Patienten

mit LVH ein Ausschlusskriterium darstellte. Terry et al. dagegen ermittelten die Prävalenz eines M. Fabry bei vorherrschend hypertonen Patienten mit LVH (mittlere Septumdicke 15,87 mm).<sup>9</sup> Unter den 540 eingeschlossenen Patienten fanden sich sechs mit einem M. Fabry (0,9 %). Sie alle wiesen eine arterielle Hypertonie auf. Sie wären nicht als Fabry-Betroffene erkannt worden, wenn eine arterielle Hypertonie als Ausschlusskriterium gegolten hätte.

### KLINISCHE HINWEISE AUF MORBUS FABRY

Da Patienten mit M. Fabry eine Therapie angeboten werden kann, ist es von besonderer Bedeutung, die Erkrankung möglichst früh zu diagnostizieren. Wie Prim. Assoc. Prof. PD Dr. Diana Bonderman, Wien, erklärte, kann das EKG klinische Hinweise auf einen M. Fabry liefern. Abhängig vom Stadium der Erkrankung zeigt dieses unterschiedliche Veränderungen. So findet sich in einem sehr frühen Stadium der Erkrankung (noch keine LVH, T1 normal) ein verkürztes PQ-Intervall (aufgrund einer kürzeren P-Wellen-Dauer, normal: P-Welle < 120 ms; PQ-Intervall: 120–200 ms), eine niedrigere T-Wellen-Amplitude, eine niedrigere T-Wellen-Ratio ( $T_{\text{Beginn}}/T_{\text{Spitze}}/T_{\text{Spitze}}-T_{\text{Ende}}$ ), eine symmetrische T-Welle, ein erniedrigter Sokolow-Lyon-Index (normal: < 3,5 mV) sowie ein erniedrigter Cornell-Index (R in Ableitung aVL + S in V3 x QRS-Dauer, normal:  $\sigma^2$  < 2.440 mm x ms,  $\sigma^2$  + 8 mm).

Schreitet die Erkrankung weiter fort (T1 niedrig, keine LVH), so finden sich neben dem verkürzten PQ-Intervall höhere Maximalwerte der Q-Wellen-Amplitude, eine höhere R-Wellen-Amplitude (in V1), eine verlängerte R-Wellen-Peak-Dauer (in V5), ein gehäuftes Auftreten von fragmentierten QRS-Komplexen, eine symmetrische T-Welle sowie ein höherer Sokolow-Lyon-Index und Cornell-Index. Besteht schließlich eine LVH, so zeigen sich neben dem verkürzten PQ-Intervall ein verkürztes P<sub>END</sub>Q-Intervall, verlängerte QRS- und QTc-Zeiten und eine T-Wellen-Negativierung.

Als weitere klinische Hinweise auf einen M. Fabry können Veränderungen wie Angiokeratome (kleine rötliche Papeln, am häufigsten im Badehosenbereich, oft auch verteilt am ganzen Körper),



„Um keine Patienten mit Morbus Fabry zu übersehen, sollten Hypertoniker nicht von einem Screening ausgeschlossen werden.“

**Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer**  
Braunau

eine Hypo-/Anhydrose, Augenveränderungen (Korneatrübung, Linsentrübung beidseits, Lidödeme, verminderte Tränenflüssigkeit) und gastrointestinale Symptome dienen. Mit einigen kurzen Fragen lassen sich entsprechende Symptome bei Patienten mit einer LVH erfassen (Tab. 4).

### DIFFERENTIALDIAGNOSEN DER KARDIOMYOPATHIE MIT HYPERTROPHEM PHÄNOTYP

Wie Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pölzl, FESC, FHFA, Innsbruck, berichtete, stellt sich bei Patienten mit HCM primär die Frage, ob es Hinweise auf eine erhöhte Nachlast gibt. Falls ja, kommen als Differentialdiagnosen im Wesentlichen eine arterielle Hypertonie bzw. eine Aortenstenose infrage. Ohne Hinweise auf eine erhöhte Nachlast sind genetische bzw. nicht genetische Ursachen für die Kardiomyopathie in Betracht zu ziehen. In 40 bis 60 Prozent der Fälle lassen sich genetisch bedingte sarkomerische Erkrankungen entdecken.<sup>10</sup> Bei 5 bis 10 Prozent handelt es sich um eine Amyloidose, um mitochondriale oder neuromuskuläre Erkrankungen, um Speicherkrankheiten wie M. Fabry sowie um Malformations-syndrome. In 25 bis 30 Prozent der Fälle lässt sich die Ursache der Kardiomyopathie nicht bestimmen.

Für die diagnostische Aufarbeitung von Patienten mit Kardiomyopathie empfahl Prof. Pölzl neben den bereits angesprochenen Punkten insbesondere auch die

**Tab. 2. Initiales kardiologisches Assessment**

EKG
Echokardiographie
Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)
Holter
Ergometrie
NT-proBNP und Troponin T



„Das Herz-MRT ermöglicht aus meiner Sicht eine sehr detaillierte Diagnose.“

OA Dr. Daniel Kiblböck  
Linz

Sturmberger, Linz, die asymmetrische HCM dar (60 bis 70 Prozent der Fälle). Hier liegt die Ratio der interventrikulären Septumdicke zur Dicke der Posterolateralwand (Exzentrizitätsindex) bei über 1,5. Die zweithäufigste Form stellt mit 40 Prozent die konzentrische Hypertrophie dar. Hier beträgt der Exzentrizitätsindex  $\pm 1$ . Auffällig ist in diesen Fällen oft ein kleines Cavum. Als mögliche Differentialdiagnosen nannte Dr. Sturmberger hier das Sportlerherz, das Cor hypertonicum und Speichererkrankungen. Patienten mit einer apikalen Hypertrophie (erinnert an Pik-Ass) neigen zu einem Apexaneurysma und weisen dadurch ein erhöhtes Insultrisiko auf. Auch bei einer midventrikulären Hypertrophie können Apexaneurysmen mit einem entsprechenden Embolierisiko auftreten. Diese Patienten weisen zudem ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod auf.

Bei einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) im Rahmen einer Ausflusstraktobstruktion zeigt sich in der Echokardiographie ein SAM-Phänomen, ein mittelsystolischer Notch der Aortenklappe sowie eine Mitralklappeninsuffizienz (ausgelöst durch das SAM-Phänomen). Etwa 20 Prozent der HOCM-Patienten leiden unter einer atypischen Form, bei der die Obstruktion nicht subaortal, sondern mittventrikulär liegt.

Bei Patienten mit Morbus Fabry zeigt die Echokardiographie eine meist konzentrische Hypertrophie sowie prominente Papillarmuskeln. Ein pathognomonischer Befund für die Erkrankung konnte bisher jedoch nicht definiert werden. Diskutiert wurde ein „Binary Sign“ (hyperechogenes Endokard, hypoechogenes Subendokard). Dies lässt sich jedoch nur bei 20 Prozent der Patienten finden. Die rechtsventrikuläre Auswurf-



„Wichtig für die Differentialdiagnose einer Kardiomyopathie mit hypertrophen Phänotyp ist, ob die Nachlast erhöht ist oder nicht.“

Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pözl,  
FESC, FHFA  
Innsbruck

fraktion bleibt meist lange erhalten. Bei 30 Prozent der Patienten zeigt sich eine Vergrößerung des linken Vorhofs. Klassischerweise findet sich bei M. Fabry ein deutlich reduzierter longitudinaler Strain in den Bereichen mit Fibrose, dies insbesondere basal posterolateral. Wie Dr. Sturmberger erklärte, könnte ein reduzierter Strain des linken Vorhofs ein Frühzeichen eines M. Fabry darstellen.

### CMR BEI FABRY UND ANDEREN FORMEN DER KARDIOMYOPATHIE MIT HYPERTROPHEM PHÄNOTYP

Die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) leistet in der Abklärung einer HCM wertvolle Dienste. Dies demonstrierte OA Dr. Daniel Kiblböck, Linz, anhand mehrerer Fallbeispiele. Bei einem 47-jährigen Mann mit einer HCM unklarer Genese zeigte das CMR eine Septumdicke von 17 mm, eine deutlich erhöhte linksventrikuläre Masse (240 g) und ein auffällig konzentrisches Bild der Hypertrophie. Zudem konnten deutlich erniedrigte native T1-Werte ( $< 900$  ms, eine Hämochromatose wurde differentialdiagnostisch ausgeschlossen) sowie eine bereits ausgeprägte Fibrose nachgewiesen werden, was schließlich zur Diagnose M. Fabry führte. Dr. Kiblböck erinnerte daran, dass bei einem erheblichen Anteil an Patienten die eigentlich für M. Fabry typische konzentrische LVH fehlt bzw. die Patienten oft auch ein nicht vollständig konzentrisches Bild

Bestimmung der freien Leichtketten sowie die DPD-Knochenszintigraphie. Allenfalls kann auch eine invasive Untersuchung wie eine Endomyokardbiopsie angezeigt sein. Da eine kardiale Amyloidose eine wichtige Differentialdiagnose darstellt, wies Prof. Pözl im Weiteren auf ein vor Kurzem in der Wiener Klinischen Wochenschrift erschienenes Konsensus-Statement hin, das auch einen Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf eine kardiale Amyloidose enthält.<sup>11</sup> Die Ätiologie der Kardiomyopathie stellt einen unabhängigen Prädiktor für das Überleben der Patienten dar. So ist die Prognose bei hypertropher Kardiomyopathie besser als bei einer hypertensiven Kardiomyopathie und sehr viel besser als bei einer kardialen Amyloidose.<sup>12</sup>

### WAS KANN DAS ECHO BEI DER HCM?

Die verschiedenen Phänotypen einer HCM lassen sich mit der Echokardiographie gut unterscheiden. Die häufigste Form stellt gemäß OA Dr. Thomas

Tab. 3. Screening – Zusammenfassung

Die LVH stellt eine wichtige kardiale Manifestation des M. Fabry dar. Ein Cut-off für die Wanddicke ist schwierig festzulegen. Er liegt eher bei 13 mm als bei  $> 15$  mm.

Die LVH ist abhängig von Alter und Krankheitsstadium.

Ein Screening ist bei (asymptomatischen, jungen) Frauen schwierig. Sie zeigen oft keine kardialen Auffälligkeiten.

Kein Ausschluss von Hypertonikern vom Screening!



„Ein Binary Sign findet sich nur bei 20 Prozent der Patienten mit Morbus Fabry, sodass es nicht als pathognomonischer Befund angesehen werden kann.“

OA Dr. Thomas Sturmberger  
Linz

wurffraktion von 32 % sowie eine deutlich verlängerte T1-Zeit von  $\pm 1.196$  ms. Das Late-Gadolinium-Enhancement ergab eine diffuse Fibrose. Hier konnte schließlich die Diagnose einer ATTR-Amyloidose gestellt werden.

Abschließend betonte Dr. Kiblböck, dass das Herz-MRT aus seiner Sicht eine sehr detaillierte Diagnose erlaubt. Vor allem das T1-Mapping hat in den vergangenen Jahren vermehrt an Bedeutung gewonnen, da es entscheidend zu einer Verfeinerung der Diagnostik beiträgt.

### BIOCHEMISCHE TESTUNG AUF M. FABRY

Der Mensch verfügt über zwei lysosomale Glykosidasen:  $\alpha$ -Galaktosidase A und  $\alpha$ -Galaktosidase B. Um im Labor die Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A messen zu können, muss der untersuchten Probe ein spezifisches Substrat für die  $\alpha$ -Galaktosidase B ( $\alpha$ -N-Acetylgalactosamin) beigegeben werden. Wie Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Berger, MSc, FESC, Eisenstadt, erklärte, kann die Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase A im Plasma, in den Leukozyten (Goldstandard), in Fibroblasten und in getrockneten Blutspots (DBS) bestimmt werden. Letzteres hat sich als eine zuverlässige diagnostische Methode erwiesen.

Ein nützlicher Biomarker für die Diagnose von M. Fabry, die Überwachung des Krankheitsverlaufs und die Unterscheidung zwischen klinischen Phänotypen stellt der Spiegel des Globotriaosyl-

zeigen.<sup>13</sup> Im Vergleich zu Frauen zeigen männliche Patienten häufiger und oft auch bereits in einem jüngeren Alter eine konzentrische LVH. Die Verkürzung der T1-Zeit ist abhängig davon, wie ausgeprägt die GP3-Ablagerungen im Myokard sind.<sup>14</sup> Je ausgeprägter die Akkumulation, desto kürzer wird sie.

Ein 81-jähriger Patient mit einem mechanischen Aortenklappenersatz wurde Dr. Kiblböck zur Kardiomyopathie-Abklärung zugewiesen. Das CMR zeigte eine Septumdicke von 19 mm, eine Aus-

Tab. 4. Morbus-Fabry-Test in 60 Sekunden



Haben Sie eine linksventrikuläre Hypertrophie entdeckt?  
Zeigte das Echo einen prominenten Papillarmuskel?  
Dann fragen Sie Ihre Patienten:

- ▶ Leiden Sie unter **brennenden Schmerzen** in Füßen oder Händen?
- ▶ Haben Sie kleine **blau-rote Flecken** auf der Haut? (Angiome)
- ▶ **Schwitzen** Sie im Vergleich zu Personen Ihres Umfelds weniger? (Wurden Sie ggf. vom Schulsport befreit?)
- ▶ Gibt es **Familienmitglieder** mit **Nierenproblemen** oder **Dialysepflicht** oder **frühen Schlaganfällen**?
- ▶ Leiden Sie unter **Durchfall** und **Krämpfen nach dem Essen**?

Falls Ihr Patient die oben aufgeführten Herzauffälligkeiten und zusätzlich mindestens ein weiteres oben aufgeführtes Symptom zeigt: **Trockenbluttest (DBS) + Stammbaum-Analyse.**



„Bei einer unklaren Hypertrophie im Echo oder MRT und Begleitsymptomen wie Schmerzen, kein/kaum Schwitzen, Durchfällen und ähnlichen Beschwerden bzw. frühen Todesfällen in der Familie sollte der Kardiologe an Morbus Fabry denken.“

Prim. Assoc. Prof. PD Dr.  
Diana Bonderman  
Wien

sphingosins (Lyso-GL3 oder Lyso-Gb3, Normalwert  $< 0,6$  nmol/L) dar.<sup>15</sup> So zeigen Patienten mit einem klassischen M. Fabry (früher Erkrankungsbeginn, multiple Organmanifestationen) stark erhöhte Lyso-GL3-Spiegel (Frauen jedoch signifikant niedrigere als Männer). Bei Männern mit einem nicht-klassischen M. Fabry (Auftreten in höherem Lebensalter, nur einzelnes Organ betroffen) liegt der Lyso-GL3-Spiegel etwa im gleichen Bereich wie bei Frauen mit klassischer Manifestation, während der Spiegel bei Frauen mit nicht-klassischem M. Fabry wiederum deutlich niedriger liegt. Nowak et al. zeigten zudem eine Korrelation des Lyso-GL3-Spiegels mit dem Ausmaß der Gen-Mutation.<sup>16</sup>

### ENZYMERSETZTHERAPIE BEI M. FABRY

Es besteht eine allgemeine Übereinstimmung, bei Patienten mit Anzeichen einer HCM, mit Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien und/oder Leitungsstörungen), bei einer in der CMR nachgewiesenen Fibrose (auch ohne LVH) und bei Patienten mit milder oder mittelschwerer LVH (ohne Anzeichen einer Fibrose in der CMR) eine Enzyersatztherapie (ERT) zu beginnen. OÄ Dr. Tamara Buchacher, Klagenfurt, stellte im Anschluss einen Algorithmus vor, der aufzeigt, welche kardiologischen Kriterien für die Indikation einer ERT

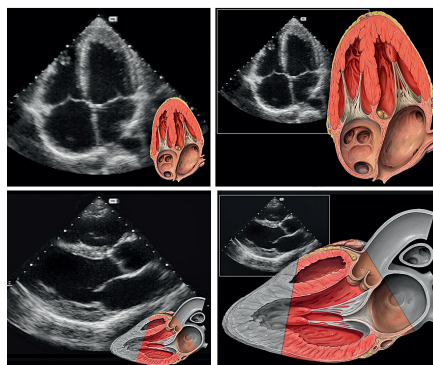




„Der Lyso-GL3-Spiegel stellt einen nützlichen Biomarker dar.“

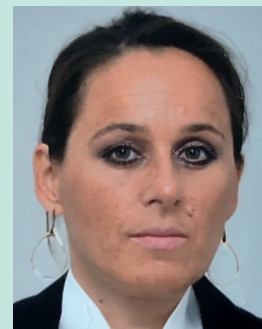
Prim. Univ.-Prof. Dr.  
Rudolf Berger, MSc, FESC  
Eisenstadt

herangezogen werden können (Abb. 1)<sup>17</sup>. Zur ERT bei M. Fabry zugelassen sind seit 2001 die Agalsidase alfa und die Agalsidase beta. Seit 2016 ist zudem mit Migalastat eine Chaperon-Therapie verfügbar. Agalsidase wird nach der intravenösen Gabe in die Lysosomen internalisiert. Die Substanz korrigiert den  $\alpha$ -Galactosidase A-Mangel und steigert die Hydrolyse von GL3 und anderen Glycosphingolipiden.<sup>18, 19, 20, 21</sup> Dadurch wird der progressive Fabry-bedingte Abbau der Zellfunktionen verhindert/reduziert. Agalsidase beta wird bei Patienten (Erwachsene und Kinder ab 12 Jahre) mit gesicherter Fabry-Diagnose als langfristige Therapie eingesetzt. Die empfohlene Dosierung beträgt 1 mg/kg Körpergewicht, einmal alle 2 Wochen



Verschiedene Schnittebenen durch das Herz und korrespondierende echokardiographische Abbildungen.

i.v.<sup>20</sup> Die Dosierung von Agalsidase beta ist fünfmal höher als die Dosierung von Agalsidase alfa, daher ist auch die Infusionszeit länger.<sup>21, 22</sup> Da infusionsbedingte Reaktionen auftreten können, erfolgen die ersten drei bis fünf Infusionen in der Klinik, danach ist eine Heimtherapie möglich. In klinischen Studien trat bei 67 Prozent der Patienten mindestens eine infusionsbedingte Reaktion (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Kopf-, Bauchschmerzen) auf.<sup>21</sup> Kommt es zu solchen Reaktionen, sollte bei der nächsten Applikation die Infusionsrate verringert und nicht-steroidale Antiphlogistika, Antihistaminika und/oder Kortikosteroide verabreicht werden. Einer der Hauptgründe für das Auftreten von Infusionsreaktionen stellen aber auch IgG-Antikörper und/oder Komplementäraktivierung dar. Die Mehrzahl der Patienten (v. a. Patienten mit geringer oder keiner enzymatischen Restaktivität) entwickelt innerhalb von drei Monaten nach der ersten Infusion von Agalsidase beta IgG-Antikörper.<sup>21</sup> In



„Die häufigsten Nebenwirkungen der Enzyersatztherapie sind infusionsbedingte Reaktionen, deren Ursache sich vorwiegend auf die Bildung von IgG-Antikörpern zurückführen lässt. Infusionsbedingte Reaktionen sind alle am Tag der Infusion auftretende, damit zusammenhängende Nebenwirkungen.“

OÄ Dr. Tamara Buchacher  
Klagenfurt

klinischen Untersuchungen ergab sich über die Zeit allerdings bei der Mehrzahl der seropositiven Patienten entweder ein Rückgang des Titers (40 %), eine Toleranz (14 %) oder es entwickelte sich ein Plateau (35 %).<sup>21</sup>

In einer offenen Studie wurde bei 14 Patienten die Wirkung der ERT mit Agalsidase beta (1,0 mg/kg) auf das Herz (LVH) untersucht.<sup>23</sup> Wie es sich zeigte, hatte nach zwölf Monaten die posteriore enddiastolische Wanddicke im Echo signifikant abgenommen. Auch die linksventrikuläre myokardiale Masse (im CMR) war signifikant tiefer als zu Beginn der Studie. Die ERT verbesserte jedoch nicht nur die Morphologie, sondern auch die kardiale Funktion, ermittelt anhand der Strain Rate. Besteht bereits eine Fibrose, ist die Wirkung der ERT allerdings reduziert.<sup>24</sup> Deshalb sei es wichtig, früh mit einer ERT zu beginnen, betonte Dr. Buchacher. Registerdaten weisen darauf hin, dass Patienten unter ERT eine annähernd normale Lebenserwartung aufweisen.

## VORSTELLUNG GRAZER HCM-REGISTER

Assoc. Prof. PD Dr. Dirk von Lewinski und PD Dr. Nicolas Dominik Verheyen,

Tab. 5. Differentialdiagnose HCM – Zusammenfassung

Wichtige Frage: Nachlast erhöht – ja/nein?

(Familien-)Anamnese und physikalische Untersuchung

EKG und Echokardiographie zur Orientierung

Kardiale Magnetresonanztomographie unerlässlich

DPD-Knochenszintigraphie bei Verdacht auf kardiale Amyloidose

Hämodynamik und Endomyokardbiopsie zur Bestätigung der Diagnose

Tab. 6. Echokardiographie bei hypertropher Kardiomyopathie (HCM)

Die Echokardiographie ist die erste Screeningmethode zur Diagnostik einer HCM.

Sie erlaubt die Detektion einer Ausflusstraktobstruktion (Hämodynamik).

Sie erkennt spezifische Krankheitsbilder anhand der Deformation.



„Wenn wir es schaffen würden, die einzelnen Zentren in Österreich – von denen einige bereits eine große Expertise auf dem Gebiet der HCM haben – zu einem einzigen nationalen Register zu kombinieren, dann könnten wir eine ungeahnte Stärke erlangen. Das wäre unser Ziel.“

PD Dr. Nicolas Dominik Verheyen  
Graz

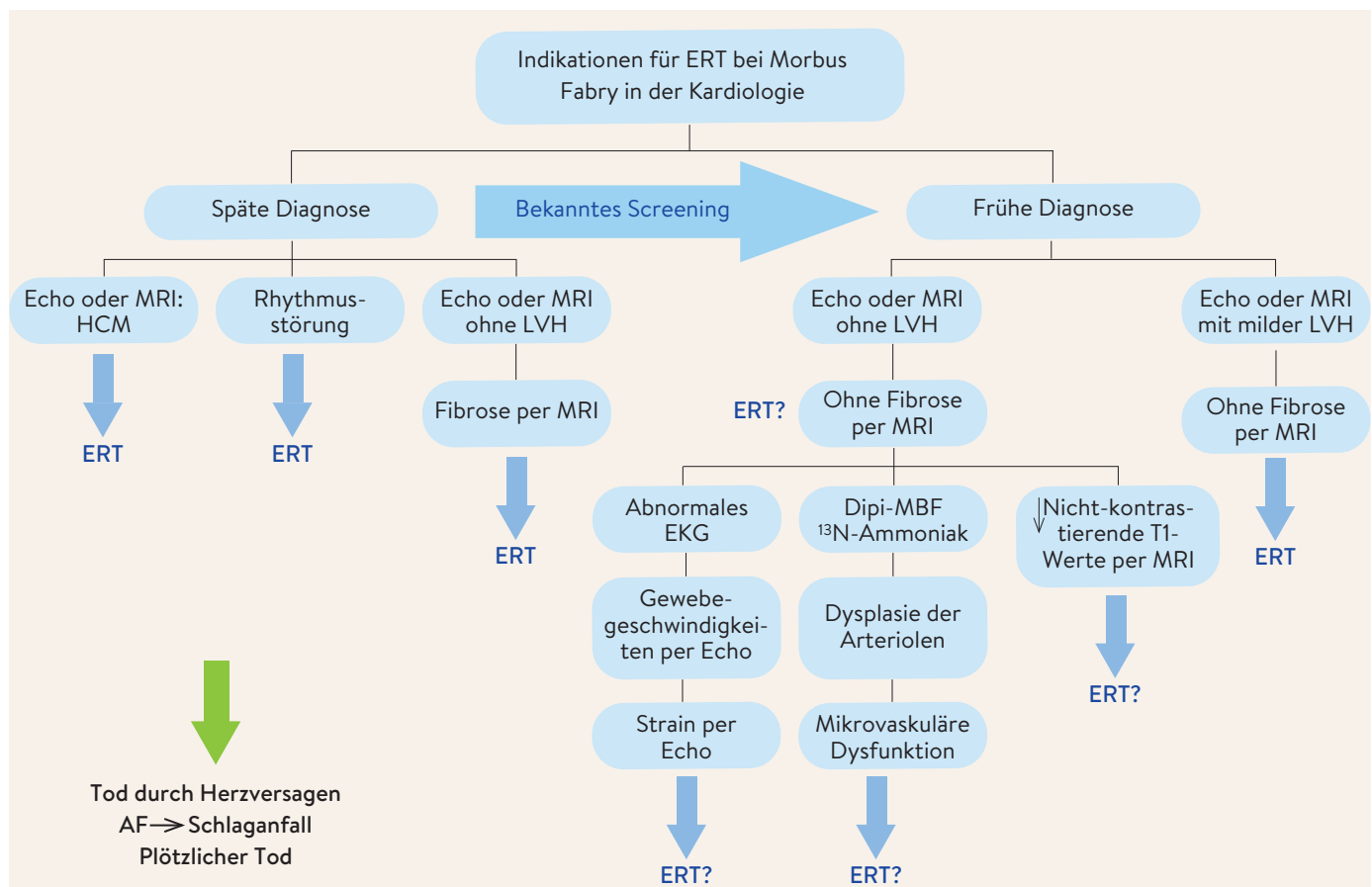
Graz, stellten das Grazer HCM-Register vor. Ausgehend von einer kardiologischen Initiative wurden in den letzten zwei Jahren in Graz Patienten mit HCM nicht nur kardiologisch charakterisiert, sondern es erfolgte auch eine nicht-kardiale Charakterisierung (neurologische Untersuchung, gastrointestinale und neurologische Anamnese, äußerliche Phänotypisierung, umfassende Anamnese). Eine Untersuchung auf M. Fabry wurde durchgeführt, sofern diese klinisch sinnvoll erschien. Bisher wurden 80 Patienten gescreent und dabei eine Patientin neu diagnostiziert (zwei weitere Patienten waren bereits bekannt). Aufgrund der Erfahrungen in Graz wird nun vorgeschlagen, ein österreichisches HCM-Register zu eröffnen, in dessen Rahmen eine standardisierte Datenerhebung durchgeführt wird. Das Register soll eine breite Beteiligung ermöglichen und erlauben, die große Expertise, die in einzelnen Zentren in Bezug auf die HCM bereits vorhanden ist, zu bündeln und allen zugänglich zu machen.



„In Bezug auf den Effekt einer Enzyzersatztherapie sollten wir nicht nur den kardialen Aspekt sehen. Symptome wie Bauchschmerzen bei Kindern oder Akroparästhesien sprechen sehr gut auf die Behandlung an.“

Ao. Univ.-Prof. Dr. Senta Graf  
Wien

Abb. 1. Differentialdiagnose HCM – Zusammenfassung



**Abkürzungen:** AF Vorhofflimmern; CMR kardiale Magnetresonanztomographie; Dipi-MBF  $^{13}\text{N}$ -Ammoniak: Myokarddurchblutung nach Dipyridamol-Infusion mit  $^{13}\text{N}$ -markiertem Ammoniak mittels Positronen-Emissions-Tomographie; Echo Echokardiogramm EKG; ERT Enzyzersatztherapie; HCM hypertrophe Kardiomyopathie; LVH Linksventrikuläre Hypertrophie; MBF myokardialer Blutfluss; MRI Magnetresonanztomographie



„Register sind bei seltenen Erkrankungen wichtig. Nicht nur für spezialisierte Zentren, sondern gerade auch für Kliniken mit weniger Erfahrung.“

Assoc. Prof. PD Dr.  
Dirk von Lewinski  
Graz

#### Referenzen:

- 1 Groopman EE et al. Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:142-151.
- 2 Giugliani R et al. Spectrum of genetic mutations in patients in the Fabry Outcome Survey. Poster WORLD Symposium 2018.
- 3 Akhtar MM, Elliott PM. Anderson-Fabry disease in heart failure. *Biophys Rev* 2018;10:1107-1119.
- 4 Waldek S et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med* 2009;11:790-6.
- 5 Elliott PM et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
- 6 Ommen SR et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:e159-e240.
- 7 Wu JC et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and alpha-galactosidase A activity. *Eur Heart J* 2010;31:1088-97.
- 8 Linhart A et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228-35.
- 9 Terry W et al. Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol* 2013;167:2555-60.
- 10 Haas J et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1123-35a.
- 11 Bonderman D et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr* 2020;132:742-761.
- 12 Kocher F et al. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. *ESC Heart Fail* 2020;7:3919-3928.
- 13 Christoph Kampmann C et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;130:367-73.
- 14 Sado DM et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:392-8.
- 15 Smid BE et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet*. 2015;52:262-8.
- 16 Nowak A et al. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2018;123:148-153.
- 17 Fernández A, Politei J. Cardiac Manifestation of Fabry Disease: From Hypertrophic Cardiomyopathy to Early Diagnosis and Treatment in Patients Without Left Ventricular Hypertrophy. *Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening* 2016;4:1-9.
- 18 Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
- 19 Lee K et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology*. 2003;13:305-13.
- 20 Sakuraba H et al. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet*. 2006;51:180-188.
- 21 Fachinformation Fabrazyme. 2020.
- 22 Fachinformation Replagal. 2020.
- 23 Weidemann F et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108:1299-301.
- 24 Weidemann F et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524-29.

## FABRY-SUMMIT KARDIOLOGIE 2020: TEILNEHMERINNEN UND TEILNEHMER

### MODERATION

- Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Auer Braunau
- Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber Wien

### TEILNEHMERINNEN UND TEILNEHMER

- Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Berger Eisenstadt
- Prim.<sup>a</sup> Assoc. Prof. PD Dr. Diana Bonderman Wien
- OÄ Dr. Tamara Buchacher Klagenfurt
- Dr. Constantin Gatterer Wien
- Univ.-Prof. Dr. Senta Graf Wien
- OA Dr. Daniel Kiblböck Linz
- Assoc. Prof. PD Dr. Dirk von Lewinski Graz
- Univ.-Prof. Dr. Gerhard Pölzl Innsbruck
- OA Dr. Thomas Sturmberger Linz
- Ao. Univ.-Prof. Dr. Gere Sunder-Plaßmann Wien
- PD Dr. Nicolas Dominik Verheyen Graz

**FACHKURZINFORMATION:** 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 Hamsters (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. **Anwendungsgebiete:** Fabrazyme ist für die langfristige Enzyersatztherapie 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 apothekenpflichtig, 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.**

**IMPRESSUM:** Medieninhaber und Verlag: B&K Bettschart&Kofler Kommunikationsberatung GmbH. Medieninhaber-, Verlags- und Redaktionsadresse: 1090 Wien, Liechtensteinst. 46a; A-7100 Neusiedl, Untere Hauptstraße 99/Haus 3/Top 2. **Geschäftsführung:** Mag. Roland Bettschart, Dr. Birgit Kofler; **Redaktion:** Dr. Therese Schwender; **Projektmanagement:** Monica Friedmann, BA; **Hersteller:** Donau Forum Druck, Wien. **Verlags- und Herstellungsort:** Wien; **Lektorat:** Susanne Hartmann; **Grafische Gestaltung:** Patricio Handl. **Gender-Mainstreaming-Policy:** Wir sind bemüht, in den Texten Männer wie Frauen in gleicher Weise sichtbar zu machen und verwenden daher an vielen Stellen sowohl die männliche als auch die weibliche Personen- oder Berufsbezeichnung. Im Sinne der Lesbarkeit wird aber auch immer wieder nur eine Form verwendet, wobei es sich ausdrücklich um keine Bevorzugung eines Geschlechtes handelt. **Diese Publikation erscheint mit freundlicher Unterstützung von Sanofi.** MAT-AT-2100385 – v1.0 – 04/2021