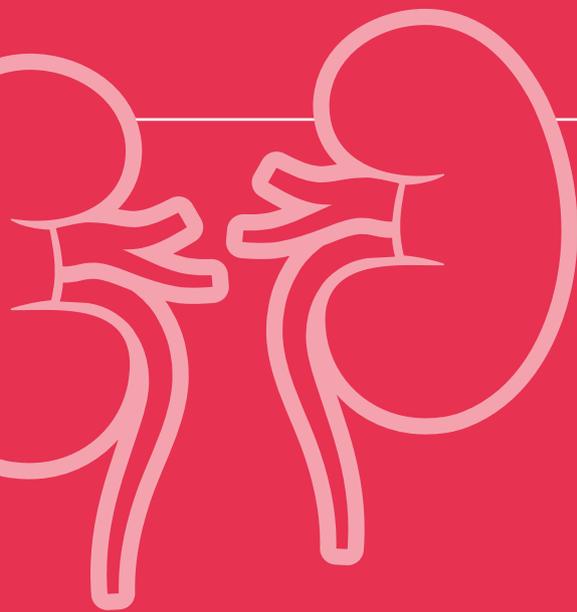


# KARDIO- RENALER SCHUTZ IST WICHTIG

---



## MORBUS FABRY: EINE URSACHE FÜR DAS KARDIORENALE SYNDROM TYP 5<sup>1</sup>

- Als Systemerkrankung beginnt Fabry mit spezifischen Symptomen, die Herz und/oder Nieren betreffen.
- Langsam fortschreitende Dysfunktion von Herz und Nieren.<sup>2</sup>
- Wechselwirkung zwischen Herz und Nieren führt letztendlich zur Entwicklung des KRS-5.<sup>1</sup>

Beeinträchtigungen von kardialer Struktur und Funktion sowie kardiale Symptome können eine reduzierte renale Perfusion bedingen und zur renalen Dysfunktion führen.<sup>1</sup>



Ungleichgewicht des Flüssigkeits-, Elektrolyt- bzw. Säure-Basen-Haushaltes kann eine kardiale Dysfunktion verschlechtern.<sup>1</sup>

### Kardiale Ereignisse treten häufig früher auf als renale Ereignisse.<sup>4</sup>

## BESONDERS KARDIALE SYMPTOME KÖNNEN DEN ALLTAG DER FABRY-PATIENTEN BEEINTRÄCHTIGEN

### Kardiale Auffälligkeiten<sup>1,2</sup>



Fatigue



Kurzatmigkeit



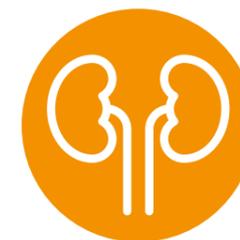
Palpitationen



Angina pectoris

- >50% der Patienten berichten, dass vor allem das kardiale Symptom Fatigue das Sozial- und Familienleben bzw. die Leistungsfähigkeit im Beruf beeinträchtigt.<sup>3,4</sup>

### Renale Auffälligkeiten<sup>5</sup>



Fortschreitende Niereninsuffizienz



Proteinurie



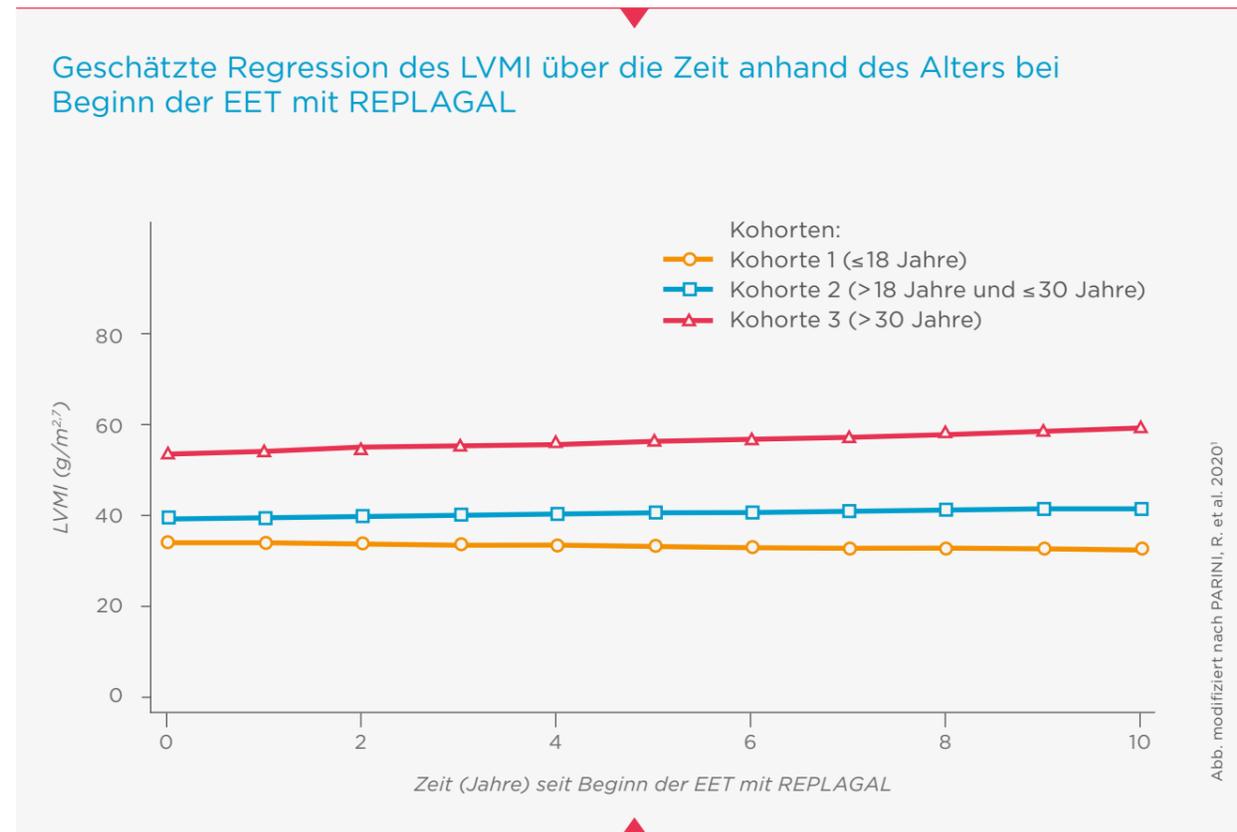
Nierenzysten

**KRS:** kardioresnales Syndrom.

<sup>1</sup> SHARMA, A. et al. Heart Fail Rev. 2015; 20(6). 689-708. <sup>2</sup> DI LULLO, L. et al. Nephrol@PointCare. 2017; 3(1). e23-e32. <sup>3</sup> WANNER, C. et al. Mol Genet Metab. 2018; 124(3). 189-203. <sup>4</sup> BECK, M. et al. Mol Genet Metab Rep. 2017; 14. 31-35.

<sup>1</sup> GERMAIN, D.P. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5. 30. <sup>2</sup> THE CRITERIA COMMITTEE of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994. 253-256. <sup>3</sup> MACDERMOT, K.D. et al. J Med Genet. 2001; 38(11). 750-760. <sup>4</sup> MACDERMOT, K.D. et al. J Med Genet. 2001; 38(11). 769-775. <sup>5</sup> SCHIFFMANN, R. et al. Pharmacol Ther. 2009; 122(1). 65-77.

## EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE KARDIALE KRANKHEITSPROGRESSION<sup>1#</sup>



LVMI (geschätzt)	Kohorte 1 ≤18 Jahre	Kohorte 2 >18 und ≤30 Jahre	Kohorte 3 >30 Jahre
Baseline (Mittelwert)	36,7 g/m <sup>2,7</sup>	40,4 g/m <sup>2,7</sup>	56,7 g/m <sup>2,7</sup>
Jährliche Veränderung	-0,17 g/m <sup>2,7</sup> ; p=0,490	+0,11 g/m <sup>2,7</sup> ; p=0,588	+0,59 g/m <sup>2,7</sup> ; p=0,001
	<b>Keine wesentliche Änderung aller Parameter</b>	<b>Stabil</b>	<b>Signifikante Verschlechterung</b>

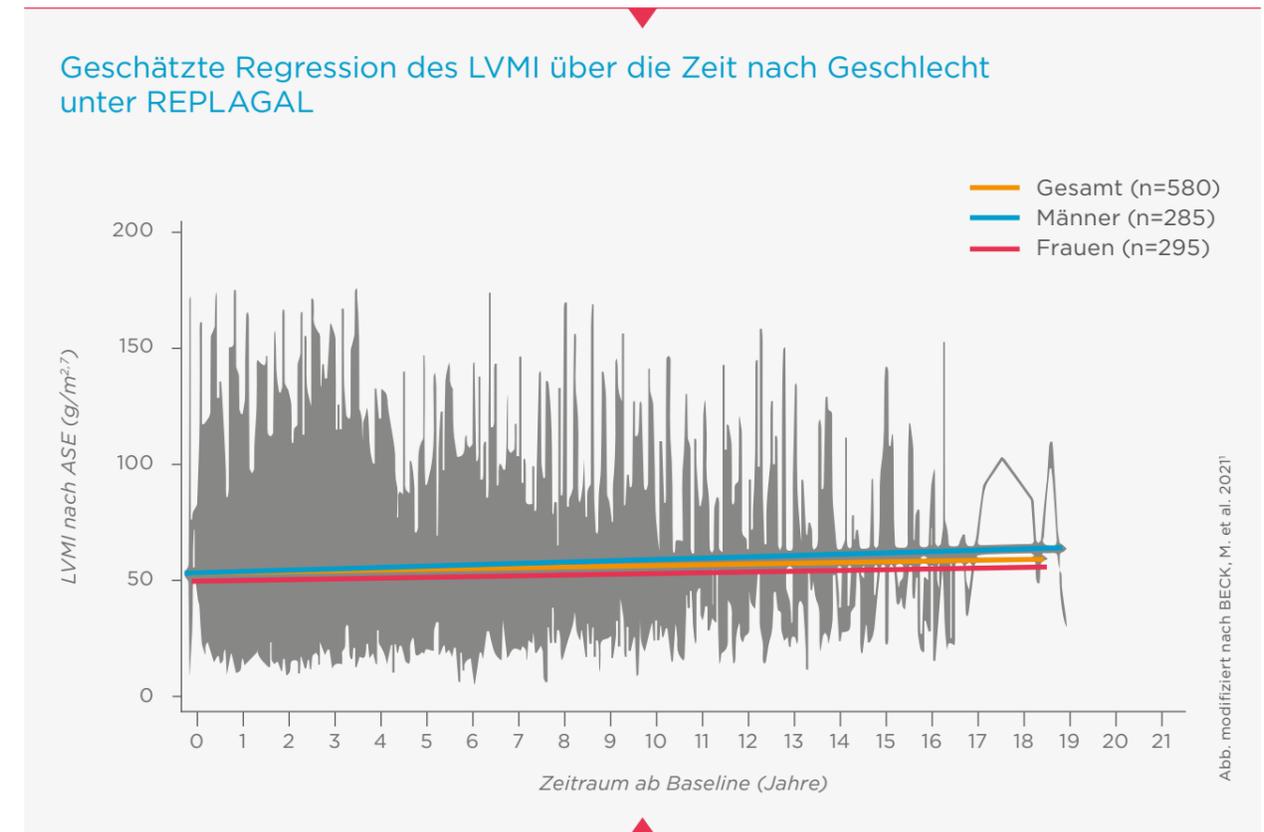
Die Daten deuten darauf hin, dass eine frühzeitige EET, z.B. mit REPLAGAL, zu einer Stabilisierung des LVMI führen kann.

**EET:** Enzyersatztherapie. **FOS:** Fabry Outcome Survey. **LVMI:** linksventrikulärer Massenindex.

# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers. Die Patientenzahlen in allen drei Kohorten waren relativ klein. Insb. in Kohorte 3 sind aufgrund von fehlenden Werten die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Da die Beobachtungszeit auf 10 Jahre beschränkt war, könnten einige männliche Patienten noch in einem Alter sein, wo die Auswirkungen auf Herz und Niere noch eher gering sind. Aufgrund limitierter Daten zur Genetik konnte keine Analyse zu Mutation/Phänotyp durchgeführt werden.

<sup>1</sup> PARINI, R. et al. Drug Des Devel Ther. 2020; 14. 2149-2158.

## 20 JAHRE REAL WORLD EVIDENCE: SCHUTZ DES HERZENS IM FOKUS<sup>1#</sup>



LVMI (geschätzt)	Gesamt n=580	Männer n=285	Frauen n=295
Baseline (Median)	49,2 g/m <sup>2,7</sup>		
Jährliche Veränderung	0,42 g/m <sup>2,7</sup> (95%-KI: 0,26 bis 0,59)	0,49 g/m <sup>2,7</sup> (95%-KI: 0,26 bis 0,72)	0,36 g/m <sup>2,7</sup> (95%-KI: 0,12 bis 0,59)

Im Verlauf von 20 Jahren war unter REPLAGAL ein leichter Anstieg des LVMI von jährlich 0,4 g/m<sup>2,7</sup> zu beobachten.

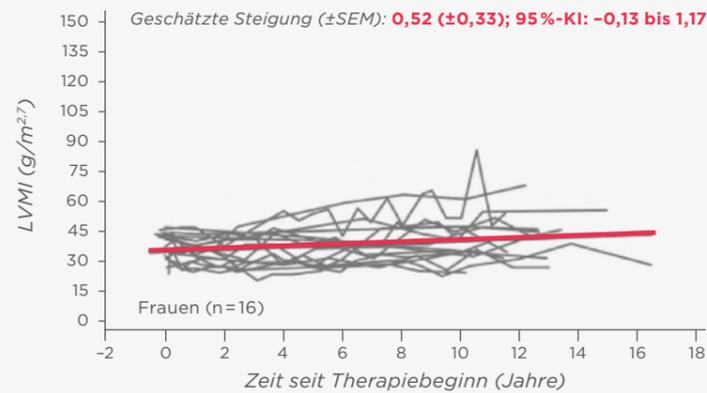
**ASE:** American Society of Echocardiography. **FOS:** Fabry Outcome Survey. **LVMI:** linksventrikulärer Massenindex.

# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Die Daten wurden im Rahmen der ärztlichen Routine erhoben, daher existieren nicht von allen Patienten Daten zu allen Zeitpunkten. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers.

<sup>1</sup> BECK, M. et al. virtuelles Poster; präsentiert auf dem virtuellen WORLD-Symposium, 8.-12. Februar 2021.

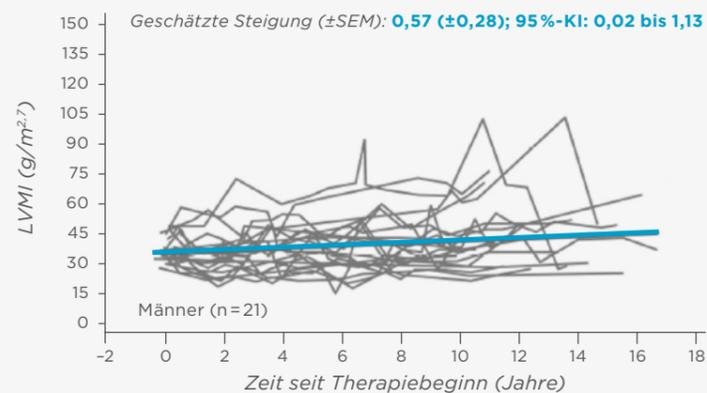
## EINFLUSS VON REPLAGAL AUF DEN VERLAUF DES LVMI<sup>1#</sup>

Bei Patienten **ohne eine LVH** bei Baseline



**Frauen:** durchschnittlicher Anstieg des LVMI pro Jahr

**0,52**  
g/m<sup>2.7</sup>



**Männer:** durchschnittlicher Anstieg des LVMI pro Jahr

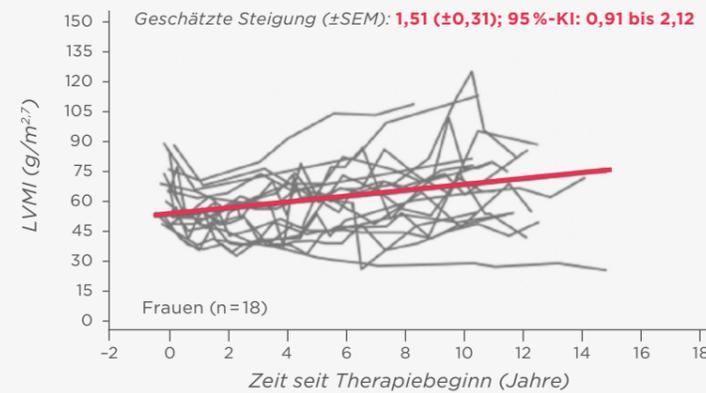
**0,57**  
g/m<sup>2.7</sup>

Auswertung der Patientenkohorte, die mind. 10 Jahre REPLAGAL erhalten hatte und bei der mind. 3 Erfassungen des LVMI (inkl. Baseline und 10 Jahre) vorlagen

Abb. modifiziert nach RAMASWAMI, U. et al. 2019<sup>1</sup>

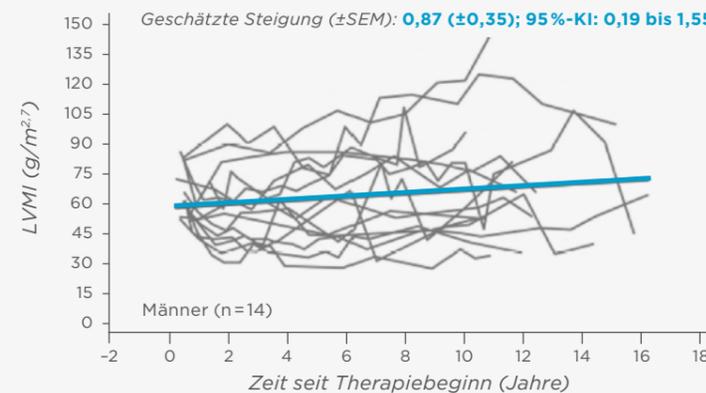
## EINFLUSS VON REPLAGAL AUF DEN VERLAUF DES LVMI<sup>1#</sup>

Bei Patienten **mit einer LVH** bei Baseline



**Frauen:** durchschnittlicher Anstieg des LVMI pro Jahr

**1,51**  
g/m<sup>2.7</sup>



**Männer:** durchschnittlicher Anstieg des LVMI pro Jahr

**0,87**  
g/m<sup>2.7</sup>

Auswertung der Patientenkohorte, die mind. 10 Jahre REPLAGAL erhalten hatte und bei der mind. 3 Erfassungen des LVMI (inkl. Baseline und 10 Jahre) vorlagen

Abb. modifiziert nach RAMASWAMI, U. et al. 2019<sup>1</sup>

**Bei Patienten, die zum Therapiestart noch einen LVMI im Normbereich aufwiesen, blieben beide Parameter über 10 Jahre weitgehend stabil.**

**Patienten mit bereits einer LVH zum Therapiestart zeigten einen moderaten Anstieg des LVMI.**

**LVH:** linksventrikuläre Hypertrophie. **FOS:** Fabry Outcome Survey. **LVMI:** linksventrikulärer Massenindex. **SEM:** Standardfehler des Mittelwertes. **#** Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Diese retrospektive Analyse enthält keinen Vergleich mit unbehandelten Patienten im gleichen Register. Es erfolgte keine zentrale Auswertung der Echokardiographien. Die Patientenzahlen waren insb. in den Subgruppen relativ klein. Der Ausschluss der Daten von Patienten mit Therapiestopp könnte zu Verzerrungen geführt haben.

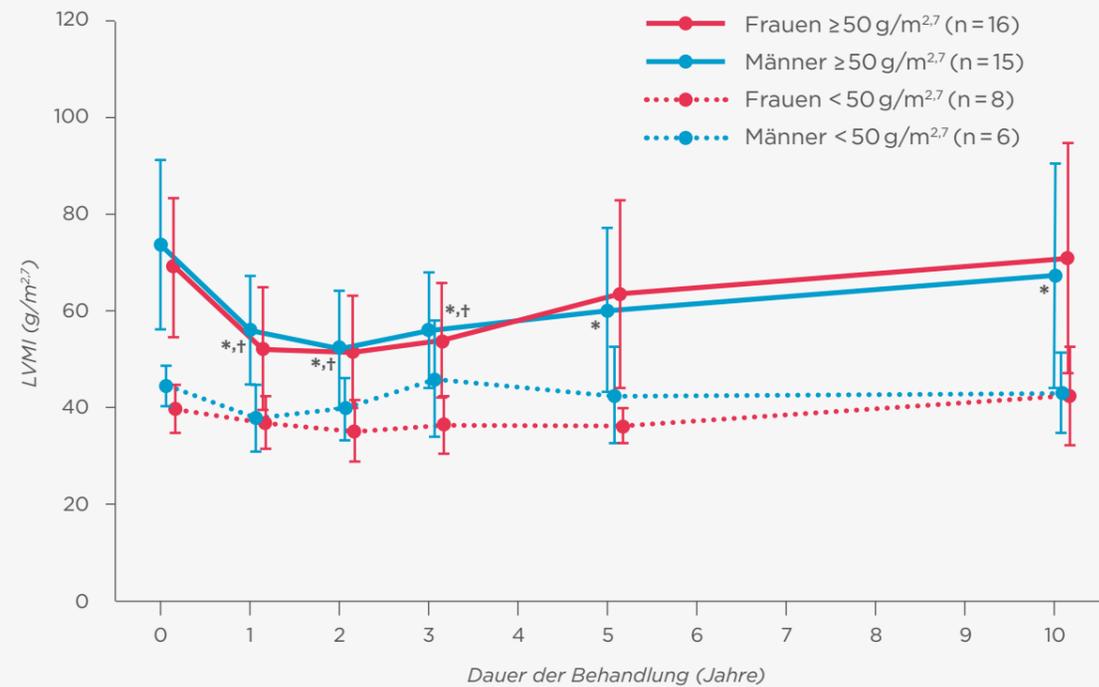
<sup>1</sup> RAMASWAMI, U. et al. Drug Des Devel Ther. 2019. 25; 13. 3705-3715.

**LVH:** linksventrikuläre Hypertrophie. **FOS:** Fabry Outcome Survey. **LVMI:** linksventrikulärer Massenindex. **SEM:** Standardfehler des Mittelwertes. **#** Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Diese retrospektive Analyse enthält keinen Vergleich mit unbehandelten Patienten im gleichen Register. Es erfolgte keine zentrale Auswertung der Echokardiographien. Die Patientenzahlen waren insb. in den Subgruppen relativ klein. Der Ausschluss der Daten von Patienten mit Therapiestopp könnte zu Verzerrungen geführt haben.

<sup>1</sup> RAMASWAMI, U. et al. Drug Des Devel Ther. 2019. 25; 13. 3705-3715.

# HERZSTRUKTUR UNTER REPLAGAL-THERAPIE

LVMI unter 10-jähriger EET mit REPLAGAL<sup>1#</sup>



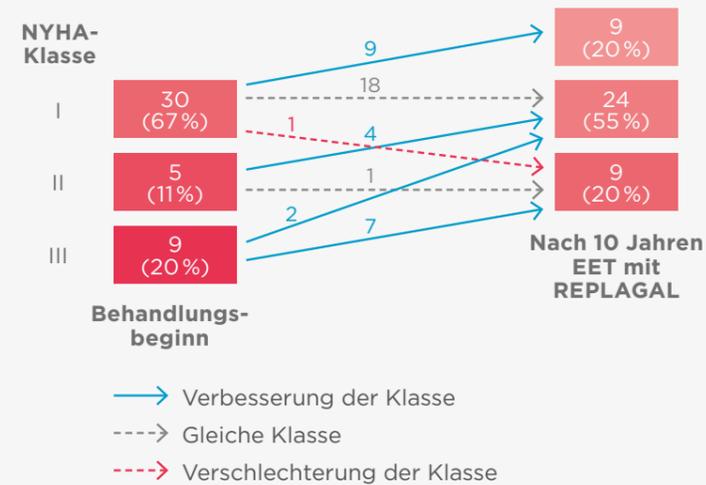
Stabile Herzmasse über 10 Jahre, bei LVH zur Baseline signifikante Verringerung über 3 Jahre (Frauen) bzw. 10 Jahre (Männer)<sup>1#</sup>

Abb. modifiziert nach KAMPMANN, C. et al. 2015<sup>1</sup>

Die Daten deuten darauf hin, dass eine frühzeitige EET, z. B. mit REPLAGAL, zu einer Stabilisierung des LVMI und somit der Herzmasse führen kann.<sup>1</sup>

# THERAPIEEINFLUSS VON REPLAGAL<sup>1#</sup>

Einfluss von REPLAGAL auf die NYHA-Klasse nach 10 Jahren Behandlung



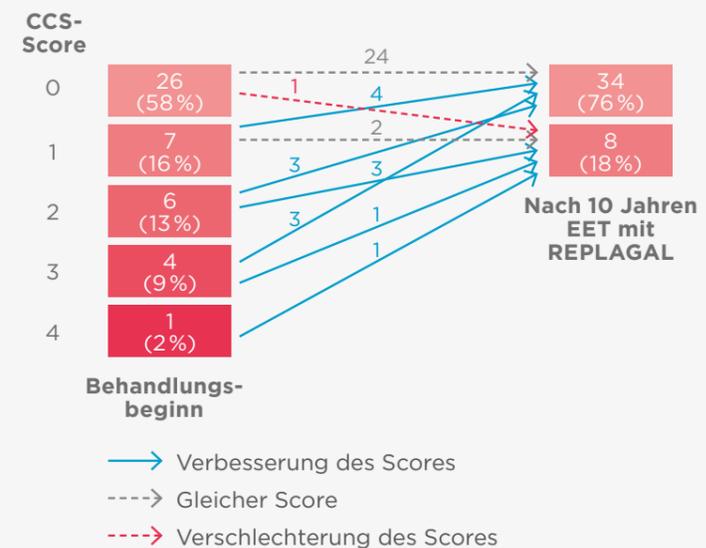
Zu Beginn der Behandlung wiesen 31% der Patienten Symptome einer Herzinsuffizienz auf (NYHA ≥ II).

Nach 10 Jahren Behandlung mit REPLAGAL wurde bei 22/42 Patienten eine Verbesserung um mindestens eine Klasse beobachtet.

Zahlen neben Pfeilen stehen für die Anzahl der Patienten mit dieser Veränderung.

Abb. modifiziert nach KAMPMANN, C. et al. 2015<sup>1</sup>

Einfluss von REPLAGAL auf den CCS-Score nach 10 Jahren Behandlung



Nach 10 Jahren Behandlung mit REPLAGAL wurde eine Besserung der Symptome aller Patienten mit CCS-Score 2 und höher um mindestens einen Score beobachtet.

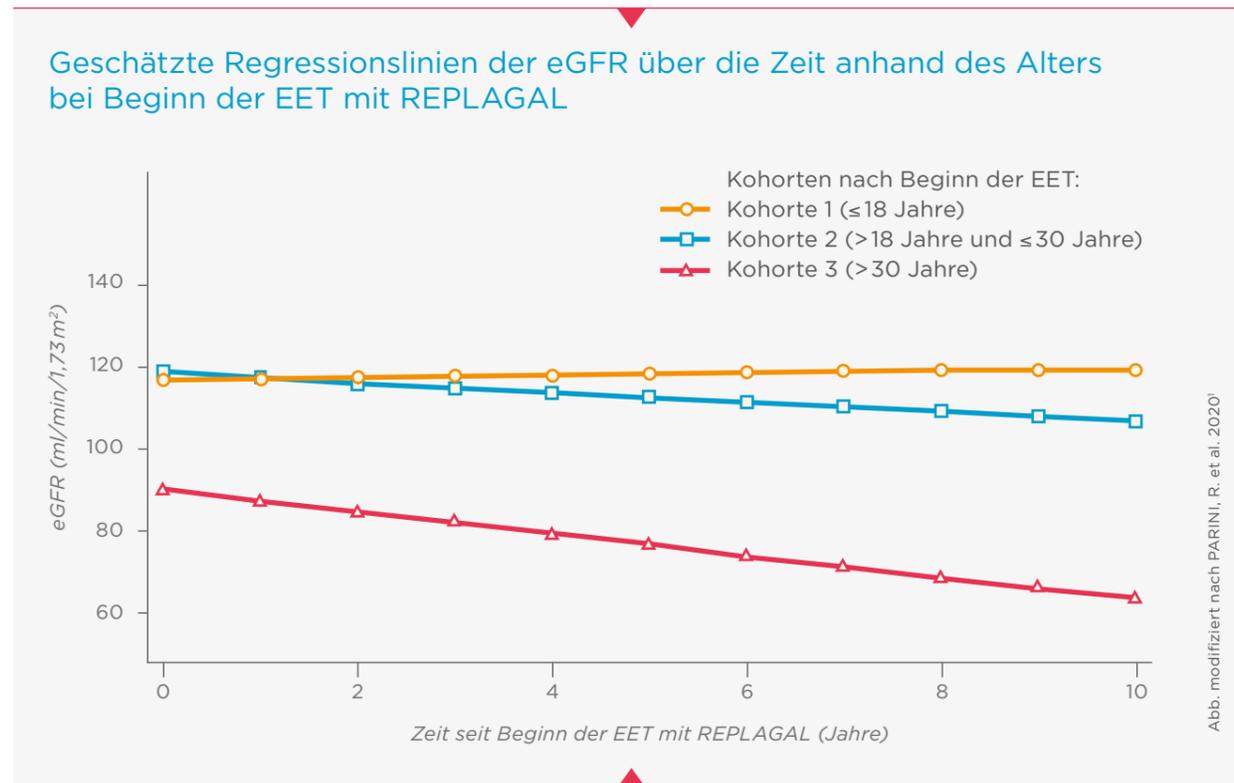
Zahlen neben Pfeilen stehen für die Anzahl der Patienten mit dieser Veränderung.

Abb. modifiziert nach KAMPMANN, C. et al. 2015<sup>1</sup>

EET: Enzyersatztherapie. FOS: Fabry Outcome Survey. LVMI: linksventrikulärer Massenindex.  
\* p < 0,05 gegenüber der Baseline. # Die Daten stammen aus einer monozentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. M-Mode-Echokardiographie ist in breitem Umfang verfügbar und wird üblicherweise genutzt, obwohl sie aufgrund der inhärenten Limitationen hins. Variabilität und Reproduzierbarkeit nicht die ideale Methode für serielle Bestimmungen des LVMI darstellt.  
<sup>1</sup> KAMPMANN, C. et al. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10. 125.

CCS: Canadian Cardiovascular Society. EET: Enzyersatztherapie. FOS: Fabry Outcome Survey. NYHA: New York Heart Association.  
# Die Daten stammen aus einer monozentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen.  
<sup>1</sup> KAMPMANN, C. et al. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10. 125.

## EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE RENALE KRANKHEITSPROGRESSION<sup>1#</sup>



eGFR (geschätzt)	Kohorte 1 ≤18 Jahre n=55	Kohorte 2 >18 und ≤30 Jahre n=84	Kohorte 3 >30 Jahren n=117
Baseline (Mittelwert)	113,8 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	118,3 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	87,1 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Jährliche Veränderung	+0,44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; p=0,313	-1,12 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; p<0,001	-2,60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; p<0,001
	Keine wesentliche Änderung der eGFR	eGFR sank leicht	Signifikante Verschlechterung der eGFR

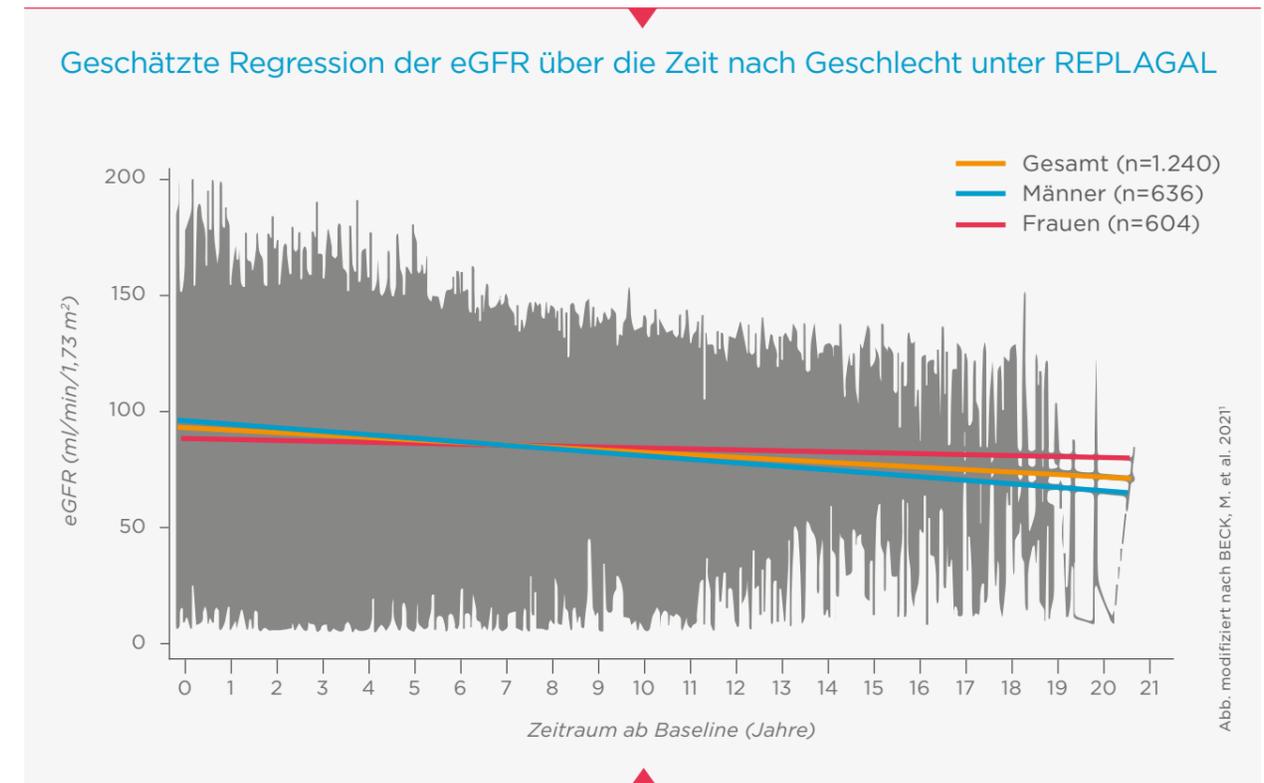
Bei rechtzeitigem Beginn einer EET konnte ein krankheitsbezogener Verlust der Nierenfunktion aufgehalten bzw. verlangsamt werden.

EET: Enzyersatztherapie. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. FOS: Fabry Outcome Survey.

# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers. Die Patientenzahlen in allen drei Kohorten waren relativ klein. Insb. in Kohorte 3 sind aufgrund von fehlenden Werten die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Da die Beobachtungszeit auf 10 Jahre beschränkt war, könnten einige männliche Patienten noch in einem Alter sein, wo die Auswirkungen auf Herz und Niere noch eher gering sind. Aufgrund limitierter Daten zur Genetik konnte keine Analyse zu Mutation/Phänotyp durchgeführt werden.

<sup>1</sup> PARINI, R. et al. Drug Des Devel Ther. 2020; 14. 2149-2158.

## 20 JAHRE REAL WORLD EVIDENCE: NIERENSCHUTZ IM FOKUS<sup>1#</sup>



eGFR	Gesamt n=1.240	Männer n=636	Frauen n=604
Baseline (Median)	98,1 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>		
Jährliche Veränderung	-1,57 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (95%-KI: -1,74 bis -1,40)	-2,00 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (95%-KI: -2,23 bis -1,77)	-1,10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (95%-KI: -1,34 bis -0,86)

Im Verlauf von 20 Jahren unter REPLAGAL war ein Verlust der eGFR von jährlich **-1,60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>** zu beobachten.

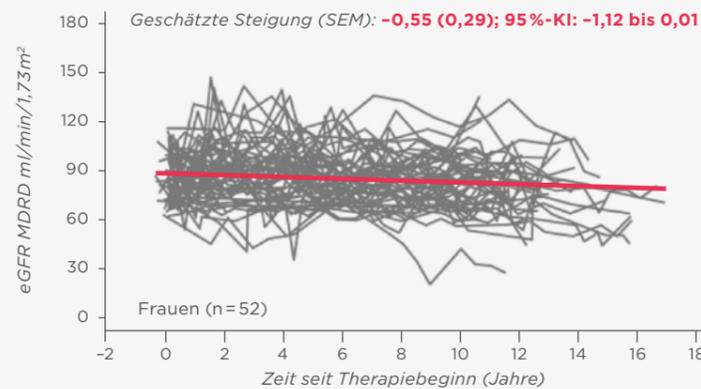
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. FOS: Fabry Outcome Survey.

# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Die Daten wurden im Rahmen der ärztlichen Routine erhoben, daher existieren nicht von allen Patienten Daten zu allen Zeitpunkten. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers.

<sup>1</sup> BECK, M. et al. Virtuelles Poster; präsentiert auf dem virtuellen WORLD-Symposium, 8.-12. Februar 2021.

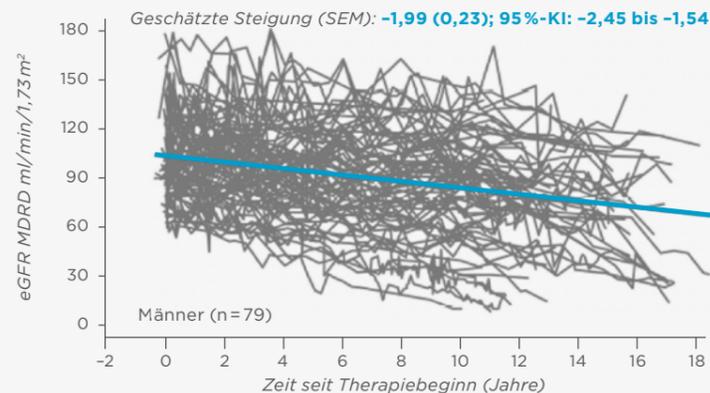
## FRÜHZEITIGER SCHUTZ DER NIEREN IST WICHTIG<sup>1#</sup>

Patienten mit einer Baseline-eGFR von  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



**Frauen:**  
durchschnittlicher  
Verlust pro Jahr

**-0,55**  
ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



**Männer:**  
durchschnittlicher  
Verlust pro Jahr

**-1,99**  
ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Auswertung der Patientenkohorte, die mind. 10 Jahre REPLAGAL erhalten hatte und bei der mind. 3 Erfassungen der eGFR (inkl. Baseline und 10 Jahre) vorlagen

Abb. modifiziert nach RAMASWAMI, U. et al. 2019<sup>1</sup>

- Bei Patienten, die zum Therapiestart noch eine intakte Nierenfunktion aufwiesen, blieben beide Parameter über 10 Jahre weitgehend stabil.
- Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion (Baseline-eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zeigten einen moderaten Verlust.

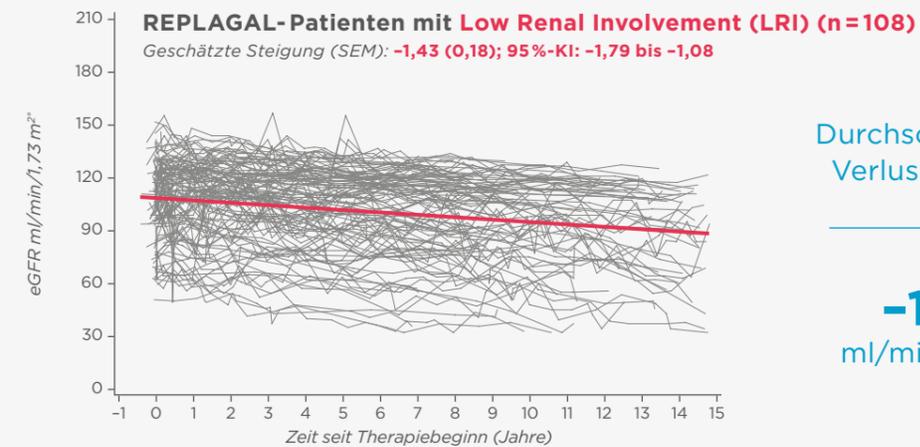
**eGFR:** geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. **FOS:** Fabry Outcome Survey. **MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease.

# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Diese retrospektive Analyse enthält keinen Vergleich mit unbehandelten Patienten im gleichen Register. Wegen der breiteren Nutzung wurde die MDRD-Formel zur Berechnung der eGFR genutzt. Der Einfluss der Proteinurie auf die eGFR wurde nicht komplett untersucht. Die Patientenzahlen waren insb. in den Subgruppen relativ klein. Der Ausschluss der Daten von Patienten mit Therapiestopp könnte zu Verzerrungen geführt haben. Das Fehlen von Daten zu Phänotyp, Proteinurie und Blutdruckkontrolle schränkt die Verallgemeinerung der Beobachtungen ein.

<sup>1</sup> RAMASWAMI, U. et al. Drug Des Devel Ther. 2019; 13. 3705-3715.

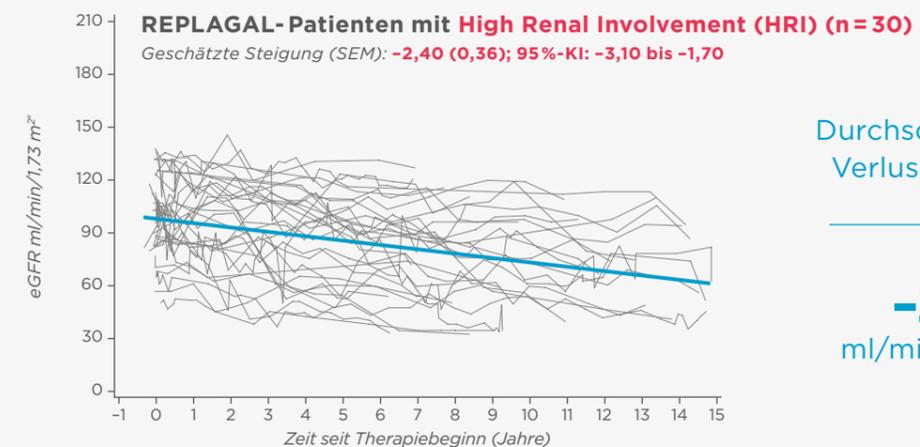
## RECHTZEITIGER THERAPIESTART IST WICHTIG ZUM SCHUTZ DER NIERENFUNKTION

Jährliche Veränderung der Nierenfiltrationsrate<sup>1#</sup>



Durchschnittlicher  
Verlust pro Jahr

**-1,43**  
ml/min/1,73 m<sup>2</sup>



Durchschnittlicher  
Verlust pro Jahr

**-2,4**  
ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

- REPLAGAL kann offenbar einen renoprotektiven Effekt auch **unabhängig von der Mutation** ausüben, wobei eine Abhängigkeit zur renalen Vorschädigung besteht.<sup>1#</sup>, 2#, 3#§
- Die jährlichen Veränderungen in eGFR und Proteinurie waren zwischen Patienten mit Mutationen, die einen klassischen Phänotyp verursachen, und anderen Mutationen vergleichbar.<sup>2</sup>

Abb. modifiziert nach WEST, M. et al. 2019<sup>1</sup>

**Eine erhöhte Proteinausscheidung stellt einen Risikofaktor für eine renale Progression dar. Auf Proteinurie sollte daher regelmäßig überprüft und ggf. separat behandelt werden.**

**CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; **eGFR:** geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. **LRI:** Low Renal Involvement; Proteinausscheidung zur Baseline  $\leq 0,5$ g/24h (n=108). **FOS:** Fabry Outcome Survey. **HRI:** High Renal Involvement; Proteinausscheidung zur Baseline > 0,5 g/24h (n=30).

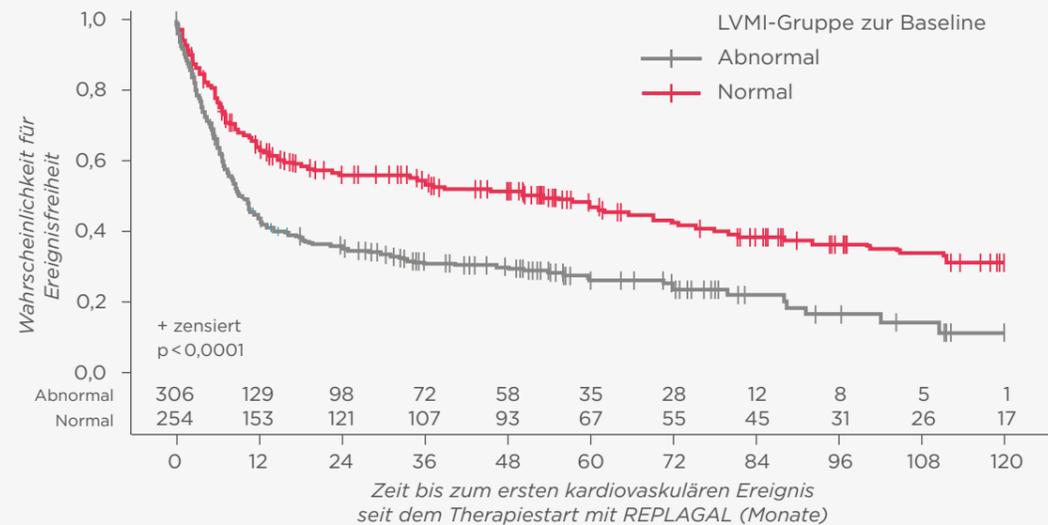
# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. \* Aufgrund der geringen Patientenzahl in der HRI-Gruppe sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Die Ergebnisse aus FOS lassen sich möglicherweise nicht auf alle Patienten mit Morbus Fabry verallgemeinern. § Aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Berechnung der eGFR sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren, insb. hinsichtlich Einfluss des Alters. Es erfolgte keine Anpassung nach Proteinurie, Blutdruck und antihypertensiver Begleitmedikation. • Berechnet anhand der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

<sup>1</sup> WEST, M. et al. FOS Poster LB-53; präsentiert auf dem 15. WORLD-Symposium, 4.-8. Februar 2019 in Orlando (USA). <sup>2</sup> CYBULLA, M. et al. FOS Poster LB-53; präsentiert auf dem ERA-EDTA, 13.-16. Juni 2019, Budapest (Ungarn). <sup>3</sup> FERIOZZI, S. et al. Clin Ther. 2020; 42(12). 2321-2330.eO.

## RISIKO FÜR EIN KARDIOVASKULÄRES EREIGNIS

IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KARDIALEN BZW. RENALEN VORSCHÄDIGUNG<sup>1#</sup>

Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis unter Therapie mit REPLAGAL bei Patienten mit normalem bzw. erhöhtem LVMI zur Baseline. Als abnormal gilt ein LVMI >50 g/m<sup>2,7</sup>



Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis unter Therapie mit REPLAGAL bei Patienten mit normaler bzw. erniedrigter eGFR zur Baseline. Als abnormal gilt eine eGFR <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

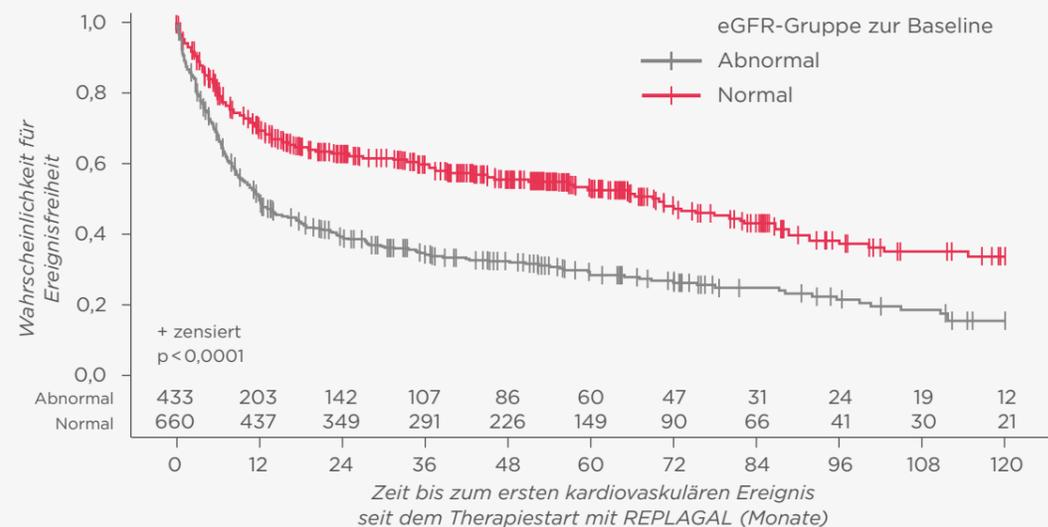


Abb. modifiziert nach FERIOZZI, S. et al 2020<sup>1</sup>

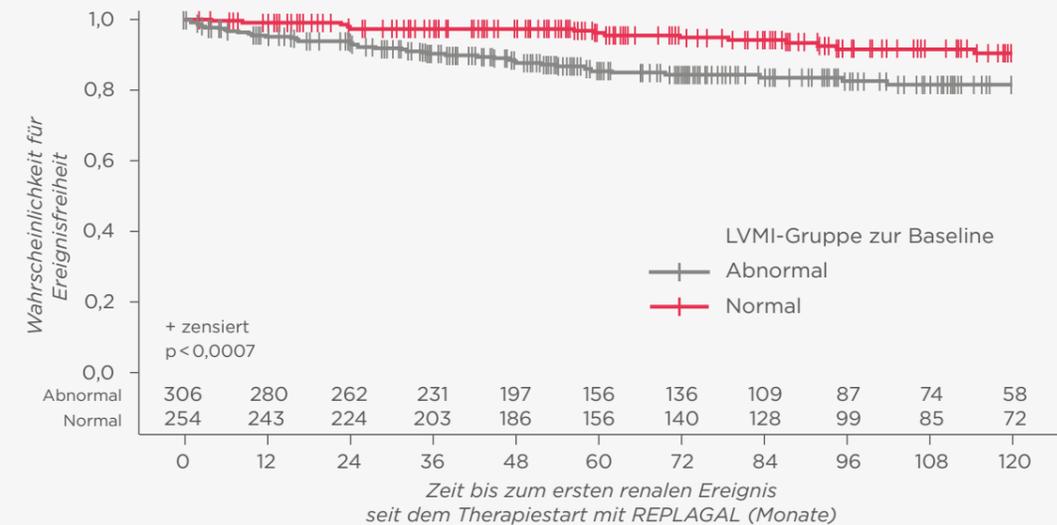
- **LVH bzw. eingeschränkte Nierenfunktion bei Therapiebeginn: signifikant höheres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis.**
- **Frühzeitiger Therapiebeginn vor Auftreten von Organschäden konnte besseres Therapieergebnis erzielen.**

**FOS:** Fabry Outcome Survey. **LVH:** linksventrikuläre Hypertrophie. **LVMI:** linksventrikulärer Massenindex.  
<sup>#</sup> Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Berechnung der eGFR sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren, insb. hinsichtlich Einfluss des Alters. Es erfolgte keine Anpassung nach Proteinurie, Blutdruck und antihypertensiver Begleitmedikation.  
<sup>1</sup> FERIOZZI, S. et al. Clin Ther. 2020; 42(12). 2321-2330.e0.

## RISIKO FÜR EIN RENALES EREIGNIS

IN ABHÄNGIGKEIT VON DER KARDIALEN BZW. RENALEN VORSCHÄDIGUNG<sup>1#</sup>

Risiko für ein renales Ereignis unter Therapie mit REPLAGAL bei Patienten mit normalem bzw. erhöhtem LVMI zur Baseline. Als abnormal gilt ein LVMI >50 g/m<sup>2,7</sup>



Risiko für ein renales Ereignis unter Therapie mit REPLAGAL bei Patienten mit normaler bzw. erniedrigter eGFR zur Baseline. Als abnormal gilt eine eGFR <90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>

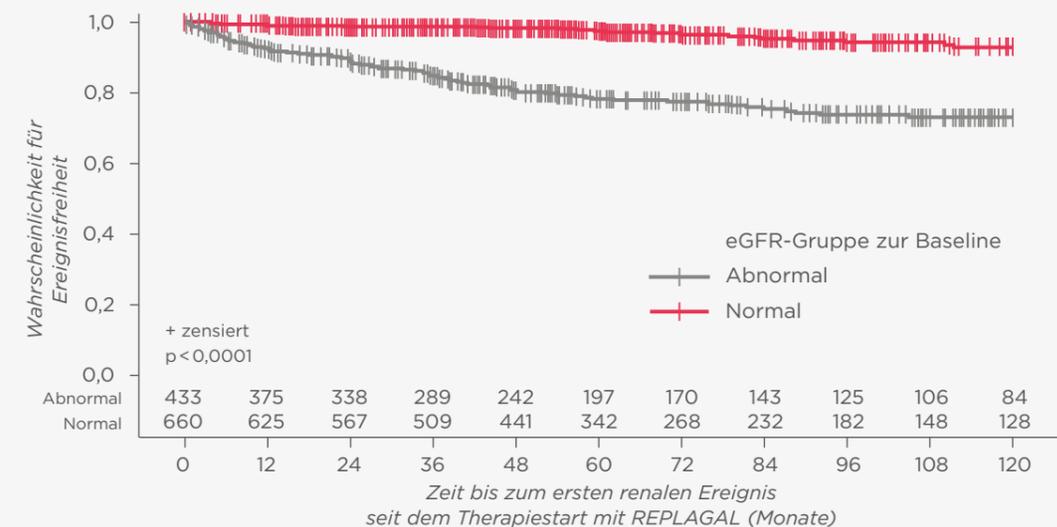


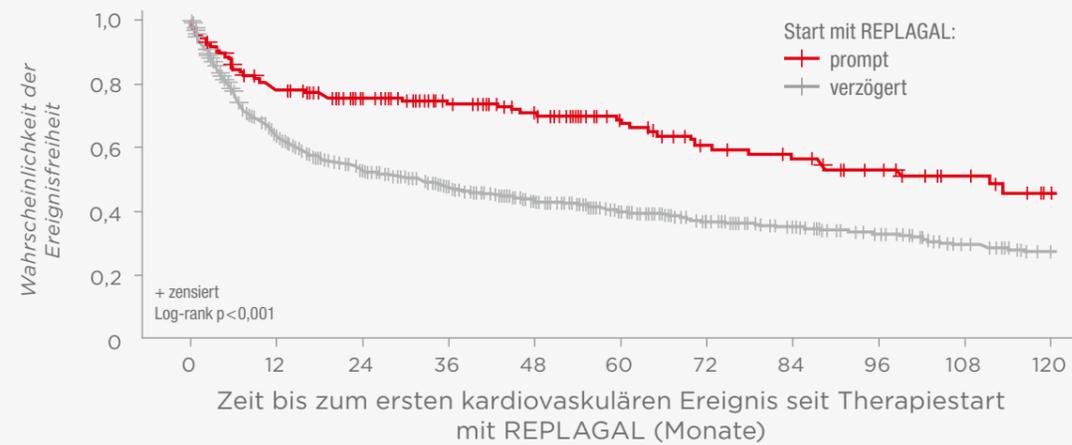
Abb. modifiziert nach FERIOZZI, S. et al 2020<sup>1</sup>

- **LVH bzw. eingeschränkte Nierenfunktion bei Therapiebeginn: signifikant höheres Risiko für ein renales Ereignis**
- **Frühzeitiger Therapiebeginn vor Auftreten von Organschäden konnte besseres Therapieergebnis erzielen**

**FOS:** Fabry Outcome Survey. **LVH:** linksventrikuläre Hypertrophie. **LVMI:** linksventrikulärer Massenindex.  
<sup>#</sup> Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Aufgrund von Ungenauigkeiten bei der Berechnung der eGFR sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren, insb. hinsichtlich Einfluss des Alters. Es erfolgte keine Anpassung nach Proteinurie, Blutdruck und antihypertensiver Begleitmedikation.  
<sup>1</sup> FERIOZZI, S. et al. Clin Ther. 2020; 42(12). 2321-2330.e0.

## RISIKO FÜR EIN KARDIOVASKULÄRES EREIGNIS IN ABHÄNGIGKEIT VOM THERAPIESTART<sup>1#</sup>

Einfluss des Zeitraums zwischen Symptombeginn und Therapiestart auf das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis



Einfluss des Zeitraums zwischen Diagnosestellung und Therapiestart auf das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis

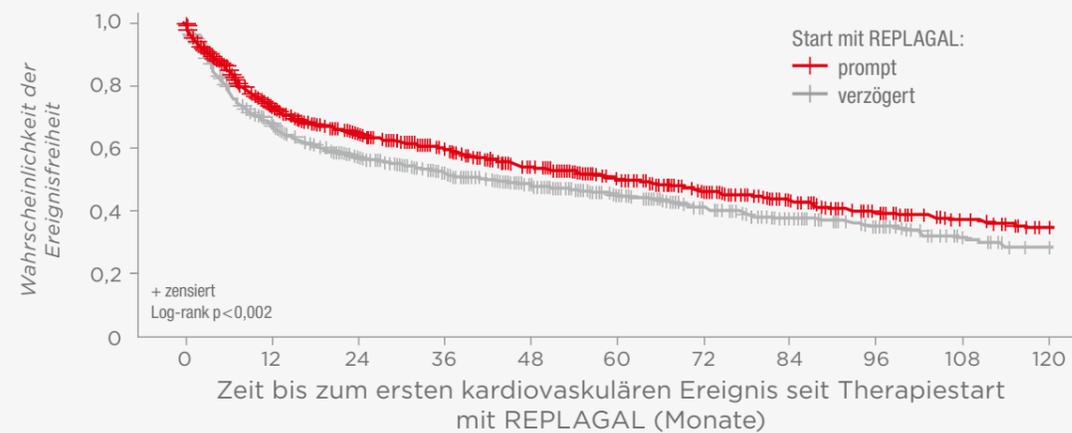


Abb. modifiziert nach Hughes, D. et al. 2021<sup>1</sup>

- Wurde eine Enzyersatztherapie mit REPLAGAL innerhalb von 2 Jahren nach Symptombeginn bzw. Diagnose begonnen, bestand ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse als bei einem späteren Therapiebeginn

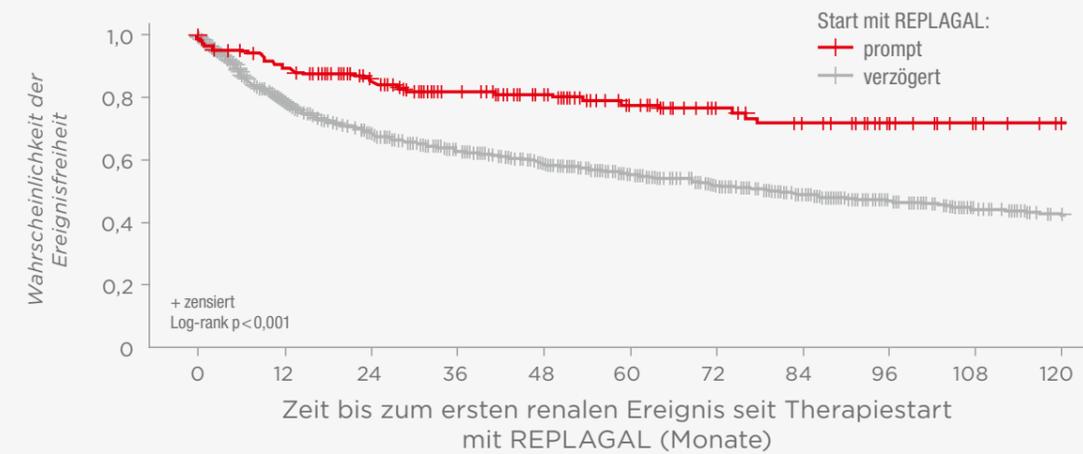
FOS: Fabry Outcome Survey.

# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Die Daten wurden im Rahmen der ärztlichen Routine erhoben, daher existieren nicht von allen Patienten Daten zu allen Zeitpunkten. Daher sind die Ergebnisse eventuell nicht auf alle Patienten zu verallgemeinern. In FOS findet keine zentrale Auswertung von Echokardiogrammen statt. Ein eventueller Einfluss von Begleitmedikamenten auf die renale und kardiovaskuläre Progression wurde nicht untersucht. Die Bestimmung des Zeitpunkts des Symptombeginns basiert auf der Erinnerung der Patienten. Screening der Patientenfamilien könnte evtl. zur Diagnose noch vor Symptombeginn geführt haben. Schließlich ist die Heterogenität hins. des Phänotyps zu bedenken. Für eine Verzögerung des Therapiestarts kann es vielfältige Gründe geben, die hier nicht erfasst wurden.

<sup>1</sup> HUGHES, D. et al. Drug Des Devel Ther. 2021; 15: 3561-3572.

## RISIKO FÜR EIN RENALES EREIGNIS IN ABHÄNGIGKEIT VOM THERAPIESTART<sup>1#</sup>

Einfluss des Zeitraums zwischen Symptombeginn und Therapiestart auf das Risiko für ein renales Ereignis



Einfluss des Zeitraums zwischen Diagnosestellung und Therapiestart auf das Risiko für ein renales Ereignis

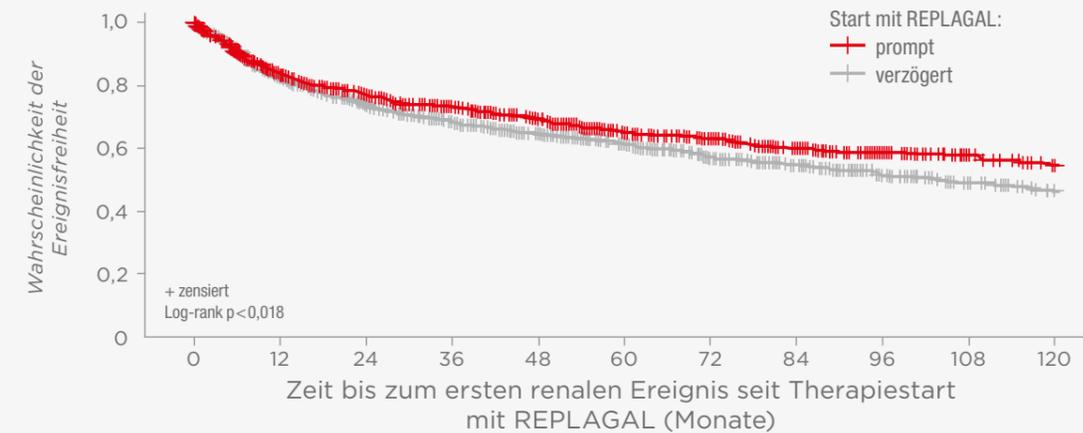


Abb. modifiziert nach Hughes, D. et al. 2021<sup>1</sup>

- Wurde eine Enzyersatztherapie mit REPLAGAL innerhalb von 2 Jahren nach Symptombeginn bzw. Diagnose begonnen, bestand ein geringeres Risiko für renale Ereignisse als bei einem späteren Therapiebeginn

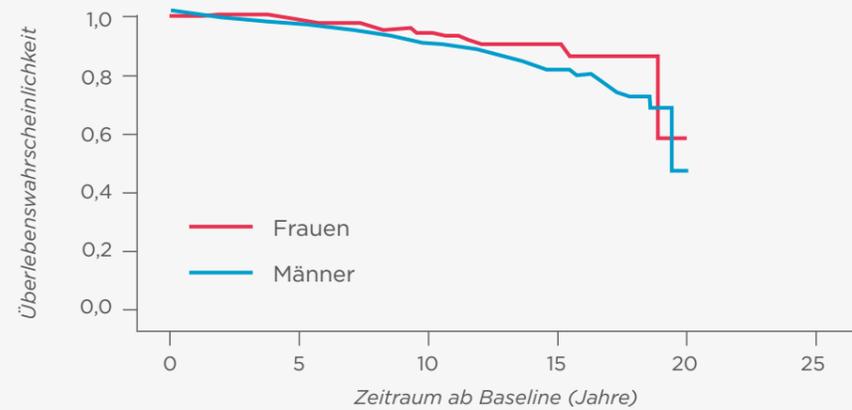
FOS: Fabry Outcome Survey.

# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Die Daten wurden im Rahmen der ärztlichen Routine erhoben, daher existieren nicht von allen Patienten Daten zu allen Zeitpunkten. Daher sind die Ergebnisse eventuell nicht auf alle Patienten zu verallgemeinern. In FOS findet keine zentrale Auswertung von Echokardiogrammen statt. Ein eventueller Einfluss von Begleitmedikamenten auf die renale und kardiovaskuläre Progression wurde nicht untersucht. Die Bestimmung des Zeitpunkts des Symptombeginns basiert auf der Erinnerung der Patienten. Screening der Patientenfamilien könnte evtl. zur Diagnose noch vor Symptombeginn geführt haben. Schließlich ist die Heterogenität hins. des Phänotyps zu bedenken. Für eine Verzögerung des Therapiestarts kann es vielfältige Gründe geben, die hier nicht erfasst wurden.

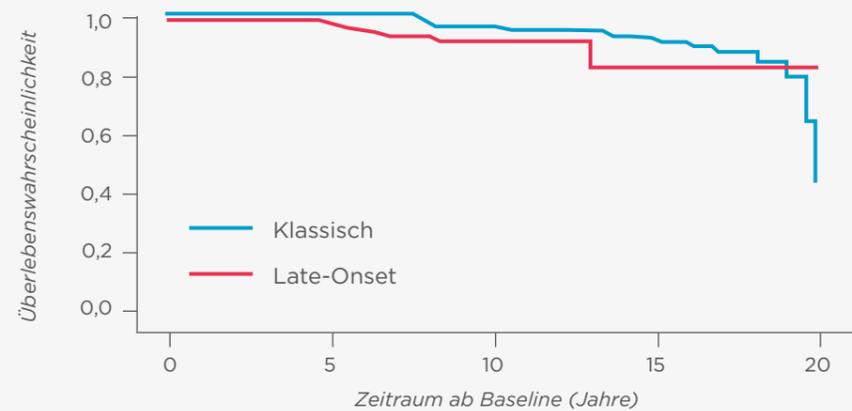
<sup>1</sup> HUGHES D. et al. Drug Des Devel Ther. 2021; 15: 3561-3572.

## EINFLUSS VON REPLAGAL AUF DIE ÜBERLEBENSWAHRSCHEINLICHKEIT<sup>1#</sup>

### Überlebenswahrscheinlichkeit unter REPLAGAL nach Geschlecht



### Überlebenswahrscheinlichkeit unter REPLAGAL nach Genotyp



- Insgesamt verstarben 150 (6,7 %) der behandelten Patienten im Beobachtungszeitraum (mediane Überlebenszeit 6,1 Jahre).
- Die Wahrscheinlichkeit für ein Überleben lag bei 10 Jahren bei 0,917, bei 15 Jahren bei 0,837 und bei 19 Jahren bei 0,684.

Abb. modifiziert nach BECK, M. et al. 2021<sup>1</sup>

- **Es zeigte sich ein Trend für weibliche Patienten 15 Jahre zu überleben.\***
- **Die Analyse zum Überleben von Patienten mit klassischem Genotyp vs. Late-Onset erfordert weitere Untersuchungen.**
- **Die Patientenzahlen waren zu späteren Zeitpunkten niedrig, was einer aussagekräftigen Analyse zum Überleben nach 19 Jahren entgegensteht.**

FOS: Fabry Outcome Survey.

# Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Die Daten wurden im Rahmen der ärztlichen Routine erhoben, daher existieren nicht von allen Patienten Daten zu allen Zeitpunkten. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers. Aufgrund limitierter Daten zum Genotyp war eine Auswertung der Subgruppen klassischer Verlauf vs. Late-Onset nur in kleinen Populationen möglich.

\* Nicht statistisch signifikant.

<sup>1</sup> BECK, M. et al. Poster; präsentiert auf dem virtuellen WORLD-Symposium, 8.-12. Februar 2021.

## GESCHÄTZTE MEDIANE ÜBERLEBENSZEIT

### Unbehandelte Patienten (historische Kontrollen)<sup>1</sup>

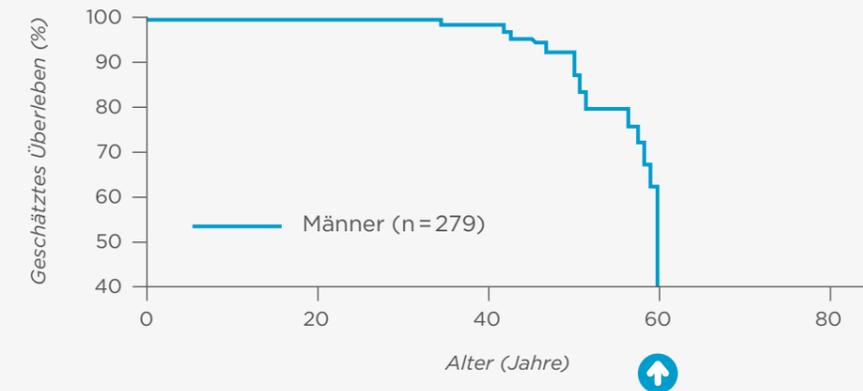


Abb. modifiziert nach SCHIFFMANN, R. et al. 2009<sup>1</sup>

### Behandelt mit REPLAGAL<sup>2#</sup>

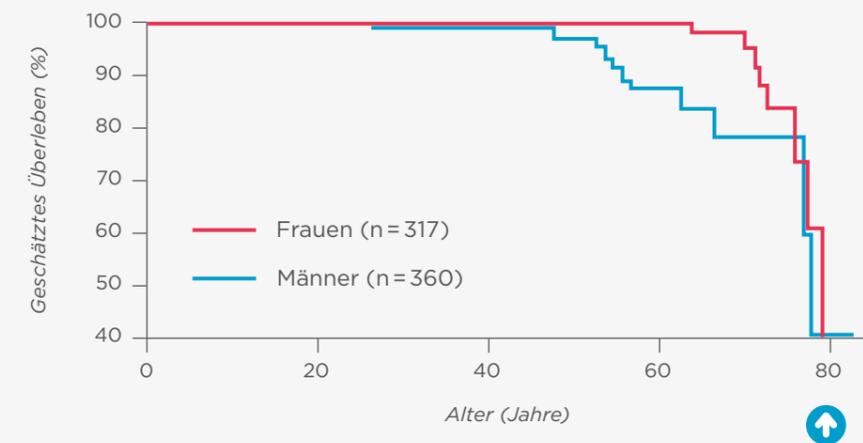


Abb. modifiziert nach BECK, M. et al. 2015<sup>2</sup>/FOS-Kohorte<sup>#</sup>

**Patienten unter REPLAGAL zeigten eine höhere geschätzte mediane Überlebenszeit im Vergleich zu historischen Kontrollen ohne EET.**

EET: Enzyersatztherapie. FOS: Fabry Outcome Survey.

# Die Daten stammen aus retrospektiven Analysen von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen.

<sup>1</sup> SCHIFFMANN, R. et al. Nephrol Dial Transplant. 2009; 24(7). 2102-2111. <sup>2</sup> BECK, M. et al. Mol Genet Metab Rep. 2015; 5(3). 21-27.

## EMPFEHLUNGEN DER MODIFIZIERTEN DELPHI-KONSENSUS-INITIATIVE PREDICT-FD<sup>1</sup>

Frühe Hinweise für eine Organbeteiligung		
Kardiologie 	Nephrologie 	Weitere Hinweise
Diastolische Dysfunktion	Histologie: Einschlüsse in Podozyten oder andere renale Läsionen	Neuropathische Schmerzen in Extremitäten 
Abnormales EKG (kurzes PR-Intervall)	eGFR >130 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Angiokeratome, gestörte Schweißbildung 
Erniedrigte T1-Relaxationszeit im MRT	Mikroalbuminurie	Gastrointestinale Symptome, z. B. Bauchschmerzen 
Erste Hinweise auf LVH	Albumin-Kreatinin-Verhältnis >150 mg/g	

Tabelle modifiziert nach HUGHES, D. et al. 2020<sup>1</sup>

### Therapeutische Hinweise

#### Therapiestart bei männlichen Patienten mit klassischem Phänotyp:

- Bei symptomfreien Patienten ab 16 Jahre
- Bei frühen Hinweisen auf eine Organbeteiligung bereits <16 Jahren

#### Therapiestart bei allen Patienten:

- Immer bei Vorliegen von Organschäden

#### Fortsetzung der Therapie bei allen Patienten:

- Auch bei Vorliegen multipler Organschäden

## KARDIALE UND RENALE THERAPIEZIELE BEI MORBUS FABRY



### Herz

<b>Kardiale Struktur</b>	Progression vorbeugen, LVH stabilisieren <sup>1,2</sup>
<b>Kardiale Funktion</b>	Funktionale Parameter verbessern (LVEF, QRS-Zeit, Herzfrequenzvariabilität) <sup>2</sup>
<b>Kardiale Symptome</b>	Symptome bessern und Verschlechterung vorbeugen <sup>1,2</sup>
<b>Kardiale Morbidität und Mortalität</b>	Morbidität reduzieren, vorzeitige Mortalität verhindern <sup>1</sup>



### Nieren

<b>Nephropathie</b>	Albuminurie vorbeugen, stabilisieren bzw. Progression verhindern
<b>eGFR</b>	eGFR stabilisieren oder Verlust vermeiden Progression der CKD zu ESRD vermeiden bzw. verzögern Dialyse/Transplantation vermeiden Kinder mit normaler eGFR bei Therapiebeginn: normale Nierenfunktion erhalten
<b>Albuminurie/Proteinurie</b>	Albumin-/Proteinspiegel senken Bei normaler Albumin-Urinexkretion: Albuminurie vermeiden

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. EKG: Elektrokardiogramm. LVH: linksventrikuläre Hypertrophie. MRT: Magnetresonanztomographie.

<sup>1</sup> HUGHES, D. et al. BMJ open. 2020; 10(19). E035182.

CKD: chronische Nierenerkrankung. eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. ESRD: terminale Niereninsuffizienz. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion. LVH: linksventrikuläre Hypertrophie.

<sup>2</sup> WANNER, C. et al. Mol Genet Metab. 2018; 124(3). 189-203. <sup>2</sup> MEHTA, A. et al. Genet Med. 2010; 12(11). 713-720.

## PLATZ FÜR IHRE NOTIZEN

A series of horizontal dotted lines spanning the width of the page, providing space for notes.

# REPLAGAL®

Agalsidase alfa

- Kausale Fabry-Therapie
- Langzeitdaten von bis zu 20 Jahren für Herz und Nieren sowie zur geschätzten medianen Überlebenswahrscheinlichkeit<sup>1§,2§\*,3§#</sup>
- Kurze Infusionszeit von 40 min<sup>4</sup>

## KARDIORENALER SCHUTZ BEI MORBUS FABRY IST WICHTIG.<sup>1§,2§\*,3§#</sup>

Mehr erfahren unter [fabry-wissen.de](http://fabry-wissen.de)



§ Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Die Daten wurden im Rahmen der ärztlichen Routine erhoben, daher existieren nicht von allen Patienten Daten zu allen Zeitpunkten. Es fehlt eine Kontrollgruppe für einen Vergleich innerhalb des Registers. Aufgrund limitierter Daten zur Genetik waren entweder keine Analysen zu Mutation/Phänotyp oder es war eine Auswertung der Subgruppen klassischer Verlauf vs. Late-Onset nur in kleinen Populationen möglich.

\* Wegen der breiteren Nutzung wurde die MDRD-Formel zur Berechnung der eGFR genutzt. Der Einfluss der Proteinurie auf die eGFR wurde nicht komplett untersucht. Die Patientenzahlen waren insb. in den Subgruppen relativ klein. Der Ausschluss der Daten von Patienten mit Therapiestopp könnte zu Verzerrungen geführt haben. Das Fehlen von Daten zu Phänotyp, Proteinurie und Blutdruckkontrolle schränkt die Verallgemeinerung der Beobachtungen ein.

# Die Patientenzahlen in allen drei Kohorten waren relativ klein. Insb. in Kohorte 3 sind aufgrund von fehlenden Werten die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Da die Beobachtungszeit auf 10 Jahre beschränkt war, könnten einige männliche Patienten noch in einem Alter sein, wo die Auswirkungen auf Herz und Niere noch eher gering sind.

eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate. FOS: Fabry Outcome Survey. MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

T BECK, M. et al. virtuelles Poster; präsentiert auf dem virtuellen WORLD-Symposium, 8.-12. Februar 2021. 2 RAMASWAMI, U. et al. Drug Des Devel Ther. 2019; 13: 3705-3715. 3 PARINI, R. et al. Drug Des Devel Ther. 2020; 14: 2149-2158. 4 Fachinformation Replagal®, Stand August 2022.

**REPLAGAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff:** Agalsidase alfa. **Zusammensetzung:** 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Agalsidase alfa\*. Sonstige Bestandteile: Mononatriumphosphat Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Langfristige Enzymsaltztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry ( $\alpha$ -Galactosidase A-Mangel). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Ödem peripher; Kopfschmerz, Schwindelgefühl, neuropathischer Schmerz, Tremor, Hypästhesie, Parästhesie; Tinnitus; Palpitationen; Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Pharyngitis; Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe; Ausschlag; Arthralgie, Gliedmaßenschmerzen, Myalgie, Rückenschmerzen; Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen, Asthenie, Ermüdung. Häufig: Geschmacksstörung, Hypersomnie; Tränensekretion verstärkt; Tinnitus verschlimmert; Tachykardie, Vorhofflimmern; Hypertonie, Hypotonie, Rötung; Heiserkeit, Engegefühl des Halses, Rhinorrhoe; abdominale Beschwerden; Urtikaria, Erythem, Pruritus, Akne, Hyperhidrose; muskuloskeletale Beschwerden, periphere Schwellung, Gelenkschwellung; Überempfindlichkeit; Brustenge, Ermüdung verstärkt, Wärmegefühl, Kältegefühl, grippe-ähnliche Erkrankung, Beschwerden, Unwohlsein. G gelegentlich: Parosmie; Kornealreflex abgeschwächt; Tachyarrhythmie; Sauerstoffsättigung erniedrigt, Sekretion im Rachenraum erhöht/klebrige Sekretion; angioneurotisches Ödem, Livedo reticularis; Gefühl der Schwere; anaphylaktische Reaktion; Ausschlag an der Injektionsstelle. Häufigkeit nicht bekannt: Myokardischämie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Extrasystolen. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50 - 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Irland **Stand der Information:** August 2022. \*Agalsidase alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte menschliche Protein  $\alpha$ -Galactosidase A.



**REPLAGAL®**  
Agalsidase alfa