

BIOMARKER ZUR DIAGNOSE UND ZUR STADIENBESTIMMUNG DES MORBUS FABRY

Titel: Biomarkers for Diagnosing and Staging of Fabry Disease | **Autoren:** KRÄMER, J. und WEIDEMANN, F. | **Quelle:** Curr Med Chem. 2018.25(13),1530–1537 |

ZIELSTELLUNG

Überblick anhand der relevanten Literatur zu den wichtigsten Biomarkern zur frühzeitigen Diagnose des Morbus Fabry bzw. zur frühzeitigen Detektion einer Organbeteiligung

PATHOGENESE

Es werden drei Stadien der Erkrankung definiert:

- Primäres Stadium: zelluläre Beteiligung
- Sekundäres Stadium: Gewebeschädigung
- Tertiäres Stadium: Organversagen

Im primären Stadium ist ein gutes Ansprechen auf die Enzyzersatztherapie (EET) zu erwarten.

Im sekundären Stadium sind eine Stabilisierung der Gewebeschädigung und die Vermeidung weiterer Schäden aussichtsreiche Ziele.

Im tertiären Stadium ist die Prognose eher schlecht.

BIOMARKER FÜR DIE KRANKHEITSPROGRESSION UND DEN THERAPIEERFOLG

- Die Level der Speichersubstanz Gb3 erlauben keine Vorhersagen zur Krankheitsprogression und korrelieren nicht mit dem Schweregrad.
- Lyso-Gb3, ein Abbauprodukt von Gb3, wird üblicherweise im Plasma bestimmt, ein Cut-off von $>2,7$ ng/ml wurde zur Identifizierung von Patient:innen mit klinisch relevanten Mutationen definiert.
- Erhöhte Lyso-Gb3 Level im Plasma korreliert mit dem Schweregrad des Morbus Fabry.

ALLGEMEINE BIOMARKER UNTER EET

- Es wird eine hohe diagnostische Sensitivität von Lyso-Gb3 bei Late-onset- und atypischen Varianten postuliert.
- Die Lyso-Gb3-Level sinken unter EET in Plasma und Urin, bisher wurde aber eine eindeutige Korrelation zum klinischen Verlauf unter EET noch nicht gezeigt.
- Lyso-Gb3 wird als nützlicher Marker zur Beurteilung der Wirksamkeit neuer Therapieansätze, z. B. der Chaperon-Therapie, angesehen.

BIOMARKER FÜR SPEZIFISCHE ORGANSYSTEME BZW. ZUR DIAGNOSE



Herz

- Kardiales Troponin I (cTNI) gilt als etablierter Biomarker für eine kardiale Beteiligung: eine dauerhafte Erhöhung auf ein Level zwischen 0,05 und 0,71 ng/ml (normal: <0,01 ng/ml) ist mit einem Late Enhancement im MRT verbunden.
- Mit hochsensitivem Troponin T (hsTNT) – ein Anstieg (> 14 ng/ml) ist offenbar bedingt durch einen Turnover der Myozyten – bietet sich ein neuer, vielversprechender Biomarker, der Vorhersagen über die Progression einer kardialen Fibrose ermöglicht.
- NT-proBNP ist ein etablierter Marker für Herzinsuffizienz, korreliert aber nicht mit der Progression des Morbus Fabry.
- Diagnostischer Goldstandard zur Detektion einer kardialen Fibrose ist eine MRT-Untersuchung mit Late Gadolinium Enhancement (LGE).

Niere

- Cystatin C eignet sich zur frühzeitigen Detektion einer renalen Dysfunktion.
- Als weitere Routinemarker sollten regelmäßig Kreatinin, Proteinurie und Albuminurie bestimmt werden.



Nervensystem

- Als vielversprechender Biomarker für eine Vaskulopathie (als Ursache für einen Schlaganfall) wird 3-Nitro-Tyrosin angesehen.



DIAGNOSE

- Als Goldstandard zur Diagnose gilt nach wie vor die Enzymaktivität der α -Galaktosidase A, bestätigt durch eine Mutationsanalyse (bzw. bei Frauen sofort DNA-Analyse).
- Bei Varianten unklarer klinischer Signifikanz können die Lyso-Gb3-Level in Plasma oder Urin zur Unterscheidung von Fabry-Patient:innen und Polymorphismus-Trägern hilfreich sein.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Nur zwei Biomarker gelten als klinisch einsetzbar: Lyso-Gb3 zur Identifizierung von atypischen Varianten des Morbus Fabry und hsTNT zur Detektion einer kardialen Beteiligung.
- Der Behandlungserfolg der EET kann anhand der Lyso-Gb3-Level kontrolliert werden, allerdings stehen Langzeitdaten zu Lyso-Gb3 noch aus.
- Die Autoren empfehlen, Lyso-Gb3 und hsTNT **mindestens einmal jährlich** bestimmen zu lassen.