

MULTICENTER FEMALE FABRY STUDY (MFFS) – NICHT-INTERVENTIONELLE STUDIE ZUR DERZEITIGEN BEHANDLUNG VON **MORBUS FABRY**-PATIENTINNEN

Titel: Multicenter Female Fabry Study (MFFS) – Clinical Survey on Current Treatment of Females With Fabry Disease | **Autoren:** LENDERS, M., HENNERMANN, JB., KURSCHAT, C., ROLFS, A., CANAAN-KÜHL, S., SOMMER, C., ÜÇEYLER, N., KAMPMANN, C., KARABUL, N., GIESE, A-K., DUNING, T., STYPMANN, J., KRÄMER, J., WEIDEMANN, F., BRAND, S-M., WANNER, C., BRAND, E. | **Quelle:** Orphanet J Rare Dis. 2016.11(1).88 |

ZIELSTELLUNG

Untersuchung des derzeitigen Behandlungsstatus mit Enzyersatztherapie (EET) und der Umsetzung der aktuellen europäischen Empfehlungen* zu Morbus Fabry im Hinblick auf Behandlungsstrategien bei erwachsenen Morbus Fabry-Patientinnen.¹

METHODIK

Retrospektive Analyse einer Kohorte 261 genetisch bestätigter erwachsener Morbus Fabry-Patientinnen, die an sechs deutschen Morbus Fabry-Zentren zwischen Oktober 2008 und Dezember 2014 rekrutiert oder durch Familienscreenings identifiziert wurden.¹

An allen Zentren fand eine umfassende diagnostische Abklärung statt, einschließlich Anamnese, kardialer, renaler und neurologischer Evaluation. Ferner wurden Morbus Fabry-bedingte Schmerzen evaluiert.¹

EINSCHRÄNKUNGEN

- Analyse und technische Auswertungen wie bei Echokardiogrammen wurden in jedem Zentrum von denselben spezialisierten Mitarbeitern vorgenommen, wodurch Variationen innerhalb desselben Zentrums limitiert wurden.
- Leichte Variationen zwischen den beteiligten Zentren können jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden.
- Zudem waren bestimmte Parameter (z.B. Lyso-Gb3 oder GAL-Aktivität) nicht für die gesamte Studienkohorte verfügbar.

ERGEBNISSE¹

In der Studie wurde das Vorhandensein mindestens einer Organmanifestation analysiert, die gemäß den aktuellen europäischen Richtlinien zu Morbus Fabry eine EET-Indikation vorsieht.²

EIN DRITTEL DER PATIENTINNEN BLEIBT UNBEHANDELT TROTZ ORGANMANIFESTATIONEN, DIE EINE EET RECHTFERTIGEN.

Bei Patientinnen mit den folgenden Merkmalen bestand eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sie eine EET bekamen:¹

- Typische Morbus Fabry-Symptome
- Kardiale Beteiligung
- Schlaganfall
- Schwerwiegendere Niereninsuffizienz**
- Schweregrad der Erkrankung laut Mainz Severity Score Index

Vorliegen verschiedener Organmanifestationen, die eine EET rechtfertigen

Die Patientinnen wiesen eine bis fünf verschiedene Manifestationen auf (blau, hellblau, rot, rosa und grau stehen jeweils für eine, zwei, drei, vier oder fünf zeitgleiche Manifestationen).

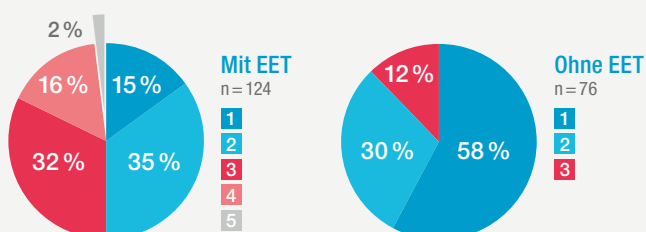


Abb. modifiziert nach LENDERS, M. et al. 2016

Mit EET behandelte Patientinnen wiesen signifikant mehr Manifestationen in verschiedenen Organen auf.

Aufgrund der großen Anzahl an Patientinnen, die trotz Organmanifestationen unbehandelt bleiben, ist eine sorgfältige erneute Beurteilung der Patientinnen erforderlich.

ERHÖHTES PLASMA-LYSO-GB3 KÖNNTE EIN MARKER FÜR DIE KRANKHEITSLAST SEIN.

Lyso-Gb3 korreliert mit der Krankheitsmanifestation und -progression bei männlichen Morbus Fabry-Patienten.¹ Die vorliegende Studie ergab, dass im Vergleich zu Patientinnen mit Lyso-Gb3-Spiegeln unterhalb des Referenzwerts diejenigen mit Spiegeln oberhalb des Referenzwerts:¹

- jünger waren (41 ± 13 vs. 49 ± 15 Jahre; $p=0,0299$),
- häufiger Patientinnen mit Nonsense-Mutationen waren (36,5 % [$n=19$] vs. 6,3 % [$n=1$]; $p<0,05$),
- häufiger an Morbus Fabry-bedingten Schmerzen litten (48,1 % [$n=25$] vs. 12,5 % [$n=2$]; $p<0,05$).

Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede hinsichtlich weiterer Fabry-typischer Symptome sowie hinsichtlich der untersuchten renalen und kardialen Parameter.¹

Obwohl erhöhtes Plasma-Lyso-Gb3 einen Marker für die Krankheitslast darstellt, muss sein prognostischer Wert weiter untersucht werden.¹

HERZFIBROSE KANN BEI PATIENTINNEN BEREITS VOR EINER KARDIALEN HYPERTONIE AUFTRETEN.



In einer Subgruppe von 68 Patientinnen mit einer kardialen MRT-Untersuchung:¹

- zeigten 41 Patientinnen (60 %) ein Late Enhancement als Anzeichen für eine Herzfibrose,
- wiesen mehr als die Hälfte (22 von 41; 54 %) der Patientinnen mit einem Late Enhancement noch keine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) auf.

Bei Morbus Fabry-Patientinnen sollte routinemäßig eine kardiale MRT-Untersuchung erfolgen, um eine mögliche kardiale Beteiligung abzuklären, die eine EET erforderlich machen würde.¹

BEI PATIENTEN MIT PERSISTIERENDER ALBUMINURIE IST EINE NEPHROPROTEKTIVE BEGLEITTHERAPIE IN ERWÄGUNG ZU ZIEHEN.



Persistierende Albuminurie ist mit einem schlechten klinischen Ergebnis verbunden – allerdings:¹

- Bei EET-naiven Patientinnen stand die Verschreibung von Blockern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zumeist im Einklang mit einer vorliegenden LVH, nicht jedoch mit einer Albuminurie.
- Bei Patientinnen mit leichter Niereninsuffizienz scheint das Risiko nicht erkannt zu werden, weshalb sie EET-unbehandelt bleiben. Diese Patientinnen könnten von RAAS-Blockern profitieren.¹

Wenn sich die Nierenfunktion trotz Behandlung mit RAAS-Blockern bei Patientinnen mit gut kontrollierten Komorbiditäten/Risikofaktoren verschlechtert, sollte mit einer EET begonnen werden.¹

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Über den Zeitpunkt für den Beginn einer EET bei männlichen Morbus Fabry-Patienten besteht Konsens. Bei Patientinnen dagegen ist der optimale Zeitpunkt bisher unklar.¹

Die vorliegende Studie empfiehlt:¹

- Eine sorgfältige erneute Beurteilung von Morbus Fabry-Patientinnen ist erforderlich, da viele dieser Patientinnen trotz Organmanifestationen unbehandelt bleiben.
- Bei Patientinnen mit Morbus Fabry sollte routinemäßig eine kardiale MRT-Untersuchung erfolgen, um mögliche kardiale Beteiligung abzuklären.
- Bei Patientinnen mit persistierender Albuminurie ist eine Nephroprotektion erforderlich.