

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Schwangerschaftsverlauf bei Morbus Fabry mit und ohne Enzyersatztherapie-
eine multizentrische, retrospektive und observative Querschnittsstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Lisa Roth
aus Hamburg

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion:

01. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abbildungsverzeichnis	9
1.0 Einleitung	11
1.1 Hintergrund <i>M. Fabry</i>	11
1.2 <i>M. Fabry</i> in der Schwangerschaft mit und ohne Enzymersatztherapie	11
1.3 Zielsetzung	12
2.0 Literaturdiskussion	13
2.1 Einführung in das Krankheitsbild	13
2.1.1. Epidemiologie	13
2.1.2 Vererbungsmuster	13
2.1.3 Pathophysiologie	14
2.1.4 Geschlechtsspezifische Manifestation	15
2.1.5 Diagnosestellung (AGLA-Aktivität und Genanalyse)	17
2.1.6 Gb3 und Lyso-Gb3	18
2.1.7 Charakterisierung der Phänotypen	18
2.1.8 GLA-Gen-Varianten und ihre Klassifikation	18
2.1.9 Genotypen-Phänotypen-Korrelation	19
2.2 Krankheitsbild <i>M. Fabry</i> nach Organsystemen	19
2.2.1 Zentrales Nervensystem (ZNS)	19
2.2.2 Peripheres Nervensystem (PNS)	22
2.2.3 Haut	23
2.2.4 Niere	24
2.2.5 Herz	26
2.2.6 Gastrointestinaltrakt	28
2.2.7 Sinnesorgane	30
2.2.8 Lebensqualität, Psyche und Kognition	32
2.2.9 Weitere Manifestationsorte	33
2.2.10 Fabry-spezifische Symptome bei Frauen	33
2.3 Therapie	34
2.3.1 Enzymersatztherapie (ERT)	35
2.3.2 Migalastat (Galafold®)	41
2.3.3 Neue Therapieansätze	44

2.3.4 Adjuvante Therapie	46
2.4 <i>Frauen mit M. Fabry in der Schwangerschaft - mit und ohne Enzymersatztherapie</i>	46
2.4.1 Enzymersatztherapie in der Schwangerschaft.....	46
2.4.2 Schwangerschaftskomplikationen bei M. Fabry	48
2.4.3 Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft bei M. Fabry	49
2.4.4 Plazentaveränderungen.....	50
2.5 <i>Sexuelle Entwicklung und sexuelle Funktionsstörungen bei Frauen</i>	52
2.6 <i>Fertilität</i>	53
3.0 Material und Methoden	53
3.1 <i>Genehmigung durch Ethikkommission</i>	53
3.2 <i>Teilnehmer und Rekrutierung</i>	54
3.3 <i>Studiendesign</i>	54
3.4 <i>Umfrage-Design</i>	58
3.5 <i>Statistische Analyse</i>	58
4.0 Ergebnisse	58
4.1 <i>Allgemeines</i>	58
4.1.1 ERT-Anamnese.....	60
4.1.2. ERT in der Schwangerschaft	60
4.2 <i>Gynäkologische Vorgeschichte</i>	61
4.3. <i>Krankheitsverlauf</i>	63
4.3.1 Labormedizinische Daten	64
4.3.2. Symptome im Schwangerschaftsverlauf (Algasidase alfa vs. ohne ERT)	74
4.4 <i>Schwangerschaft</i>	77
4.5 <i>Geburt</i>	83
4.6 <i>Stillzeit</i>	91
4.7 <i>Mutationsvarianten und Phänotypen</i>	93
4.8 <i>Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Phänotyp/Genotyp</i>	95
4.9 <i>Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Fabry-Erkrankung des Kindes</i>	96
4.10 <i>Komorbiditäten</i>	97
5.0 Diskussion	97
5.1 <i>Gynäkologische Vorgeschichte</i>	97
5.2 <i>Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft</i>	100
5.2.1 Labormedizinische Daten nach Organsystemen.....	100
5.2.2 Symptomlast.....	107

5.3 Schwangerschaft und mögliche Komplikationen	113
5.4 Geburt	118
5.5 Stillzeit.....	123
5.6 Schwangerschaft unter Agalsidase beta.....	124
5.7 Einfluss des Phänotyps und Genotyps auf die Schwangerschaft.....	125
5.8 Therapieempfehlung.....	125
5.9 Limitationen	126
6.0 Zusammenfassung	127
7.0 Literaturverzeichnis	130
8. Anhang.....	156
9.0 Danksagung.....	158

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
ACR	Albumin-Creatinin-Ratio
AGLA	α -Galaktosidase A
APGAR	Appearance, pulse, grimace, activity, respiration
AT-I	Angiotensin-I
BMI	Body-Mass-Index
eGFR	estimated GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ERT	Enzymersatztherapie
Gb3	Globotriaosylceramid
GLA	α -Galaktosidase-A-Gen
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes = Internationale gemeinnützige Organisation, die Nomenklatur für Nierenfunktion, Nierenkrankheiten und Nierenstruktur entwickelt
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Massenindex
Lyso-Gb3	Globotriaosylsphingosin
MRT	Magnetresonanztomographie
M6P	Mannose-6-phosphat
Na-pH	Nabelschnurarterien-pH
NYHA	New York Heart Assoziation
PCR	Protein-Creatinin-Ratio
PNS	Peripheres Nervensystem
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SFN	Small-Fiber-Neuropathie
SGLT2	Sodium glucose-linked transporter 2
SD	Standardabweichung
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
TIA	Transitorische ischämische Attacke

TVT	Tiefe Venenthrombose
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigste Symptome bei Frauen mit M. Fabry nach Studien	34
Tabelle 2: Anzahl und Prozentangaben (bezogen auf die Studie) der teilnehmenden Fabry-Zentren wie die Verteilung der Patientinnen, Schwangerschaften und Stillzeit mit ERT und ohne.....	60
Tabelle 3: Alter bei Menarche von Frauen mit M. Fabry (Mittelwerte und SD).....	62
Tabelle 4: Fabry-spezifische Symptome vor der Schwangerschaft (Anzahl und Prozentangaben der Schwangerschaften)	75
Tabelle 5: Mit M. Fabry assoziierte Symptome/Manifestationen und ihre Entwicklung während und bis zu einem Jahr nach Ende der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa vs. ohne ERT	76
Tabelle 6: Schwangerschaftskomplikationen bei an M. Fabry erkrankten Frauen mit Agalsidase alfa vs. ohne ERT	82
Tabelle 7: Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft	83
Tabelle 8: Mutationen, Phänotypen und ERT-Status während der Schwangerschaft bei Frauen mit M. Fabry	93
Tabelle 9: Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Genotyp und Phänotyp der Patientinnen	95
Tabelle 10: Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Fabry-Erkrankung des Kindes.....	96
Tabelle 11: Komorbiditäten im Schwangerschaftsverlauf.....	97
Tabelle 12: Fragebogen.....	Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 und 2: Plazentagewebe mit Glykosphingolipideinlagerung (elektronenmikroskopische Aufnahme)	52
Abbildung 3: Anzahl der Schwangerschaften mit Enzyersatztherapie und ohne Abbildung 4: Therapieverhalten (ERT) in der Schwangerschaft	61
Abbildung 5: Geburtenzahl pro Kopf bei Frauen mit M. Fabry	63
Abbildung 6: ACR vor, in und nach der Schwangerschaft für die Gesamtkohorte	65
Abbildung 7: ACR vor und nach der Schwangerschaft nach ERT und ohne	65
Abbildung 8: ACR vor und in der Schwangerschaft nach ERT und ohne	66
Abbildung 9: PCR vor, in und nach der Schwangerschaft für die Gesamtkohorte	67
Abbildung 10: PCR vor und nach der Schwangerschaft nach ERT und ohne	67
Abbildung 11: eGFR vor, in und nach der Schwangerschaft für die Gesamtkohorte	69
Abbildung 12: eGFR vor und nach der Schwangerschaft nach ERT und ohne	69
Abbildung 13: eGFR vor und in der Schwangerschaft nach ERT und ohne	70
Abbildung 14: LVMI vor, in und nach der Schwangerschaft für die Gesamtkohorte	71
Abbildung 15: LVMI vor und nach der Schwangerschaft nach ERT und ohne	72
Abbildung 16: Lyso-Gb3 vor und in der Schwangerschaft nach ERT und ohne	73
Abbildung 17: Lyso-Gb3 vor und nach der Schwangerschaft nach ERT und ohne	73
Abbildung 18: Schwangerschaftseintritt nach ERT und ohne	78
Abbildung 19: Gewichtszunahme in der Schwangerschaft nach ERT und ohne	79
Abbildung 20: Abort-Entität nach Schwangerschaften mit ERT und ohne	80
Abbildung 21: Geburtsmodi nach ERT und ohne	84
Abbildung 22: Frühgeburten nach ERT und ohne	85
Abbildung 23: Gestationsalter (SSW) nach ERT und ohne	85
Abbildung 24: Geburtsgewicht nach ERT und ohne	86
Abbildung 25: Geburtsmaße in Perzentilen nach ERT und ohne	87

Abbildung 26: Nabelschnurarterien-pH nach ERT und ohne	88
Abbildung 27: Prä- und postnatale Erkrankungen der Kinder nach ERT und ohne	89
Abbildung 28: Fehlbildungen der Kinder nach ERT und ohne	90
Abbildung 29: Gesicherte Fabry-Diagnosen der Kinder nach ERT und ohne	91
Abbildung 30: Überblick über die Fabry-spezifischen Therapie in der Stillzeit.....	91
Abbildung 31: Stilldauer nach ERT und ohne	92
Abbildung 32: Häufigkeiten von Komplikationen in der Stillzeit nach Fabry-spezifischen Therapien in der Stillzeit.	93

1.0 Einleitung

1.1 Hintergrund M. Fabry

Der Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, lysosomale Stoffwechselerkrankung, welche selten auftritt. Ursächlich für einen M. Fabry ist eine Mutation im GLA-Gen, das für das lysosomale Enzym α -Galaktosidase A (AGLA) kodiert. Bisher konnten über 900 Mutationen identifiziert werden (1, 2), welche überwiegend isoliert in einzelnen Familien auftreten (3). Die Mutation führt zu einer reduzierten bis fehlenden Funktion bzw. zum quantitativen Mangel der lysosomalen Hydrolase α -Galaktosidase A, die zu einer Störung des Glykosphingolipid-Metabolismus führt. Aufgrund dessen kommt es zu einer ungewollten Ablagerung von Glykosphingolipiden, insbesondere von Globotriaosylceramid (Gb3) und seiner deacylierten Form Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3), in Lysosomen verschiedener Zellen multipler Organe (4). Betroffen sind insbesondere das Herz, die Nieren, das zentrale und periphere Nervensystem. Zu charakteristischen Symptomen, die sich in der Kindheit oder in der Jugend manifestieren gehören Akroparästhesien (neuropathischen Schmerzen), Angiokeratome, Albuminurie, An- bzw. Dyshidrose, Cornea verticillata und gastrointestinale Schmerzen. Im Verlauf können aus der progressiven Organschädigung lebensbedrohliche Komplikationen bereits in einem frühen Erwachsenenalter resultieren. Zu den Haupttodesursachen gehören eine Niereninsuffizienz, ein plötzlicher Herztod oder kardio- wie zerebrovaskuläre Ereignisse. Dabei kann sich M. Fabry klassisch (schwere Form) oder atypisch (milde Form) manifestieren. Aufgrund des X-chromosomalen Vererbungsmodus betrifft M. Fabry vornehmlich das männliche Geschlecht. Anfänglich mit zumeist milder Symptomatik, wurde die Beeinträchtigung bei Frauen initial verkannt und eine Diagnosestellung findet nicht selten verzögert statt. Letztendlich führt M. Fabry sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu einer eingeschränkten Lebenserwartung, wenngleich diese bei Männern stärker beeinträchtigt ist (5, 6).

1.2 M. Fabry in der Schwangerschaft mit und ohne Enzyersatztherapie

Infolge des protrahierten Krankheitsverlaufes der Speichererkrankung bei Frauen entwickeln diese vor allem im mittleren, gebärfähigen Alter Symptome, die im Verlauf ebenfalls zu schwerwiegender Beeinträchtigung multipler Organe führen können. Zudem ist bekannt, dass sich Glykosphingolipide bei Betroffenen bereits vor Geburt im Mutterleib ablagern können (7, 8). Darüber hinaus konnte bei unbehandelten

Frauen mit M. Gaucher, ebenfalls eine lysosomale Speichererkrankung, Schwangerschaftskomplikationen wie Blutungen und Spontanabort beobachtet werden (9). Folglich stellt sich die Frage, welchen Einfluss die lysosomale Speichererkrankung M. Fabry auf schwangere Frauen und Ihren Nachwuchs nimmt, welche Komplikationen in und nach der Schwangerschaft auftreten können und welche präventiven Behandlungsmöglichkeiten bestehen?

Bisherige Studien deuten darauf hin, dass die Fabry-Krankheit eher mit geringen Risiken in der Schwangerschaft einhergeht (10). Gleichwohl konnte eine GL3-Akkumulation im placentaren Gewebe und in placentaren Blutgefäßen nachgewiesen werden, was das Auftreten von Komplikationen, wie eine Präeklampsie oder eine Plazentainsuffizienz denkbar macht (10-16).

Besonders relevant in diesem Zusammenhang ist dahingehend die seit 2001 etablierte Enzymersatztherapie, über deren Sicherheit beim Einsatz in der Schwangerschaft bisher nur wenig bekannt ist. Die Enzymersatztherapie stellt eine Kausalbehandlung da. Ihr Anspruch liegt darin, die Progression der Erkrankung zu stoppen, die Symptome zu reduzieren, die Lebensqualität zu verbessern und vor Endorgankomplikationen zu schützen. Die Indikation zur Fabry-spezifischen Therapie wird für beide Geschlechter nach den gleichen Kriterien gestellt. Die Wirksamkeit (17-20) und der Nutzen eines frühzeitigen Einsatzes konnte in zahlreichen Studie belegt werden (21-27).

Einzelne Case Reports und eine retrospektive Registerstudie deuten auf einen vertretbaren Einsatz in der Schwangerschaft hin. Bisher sind keine Komplikationen entdeckt worden, die im Zusammenhang mit der Enzymersatztherapie stehen. Gleichzeitig wird auf den Nutzen der ERT verwiesen, da eine Progression der Erkrankung belegt ist. Dabei werden stets eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung und ein entsprechendes Monitoring, über eine einfache Schwangerschaftsvorsorge hinaus, für erforderlich erachtet (11, 14, 15, 28-32). Die aktuelle, interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie von M. Fabry (2023) empfiehlt nach derzeitigen Kenntnisstand die Indikation zur ERT in der Schwangerschaft mit Bedacht zu stellen. Zum Einsatz der ERT während der Stillzeit wird keine Stellung bezogen (33).

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, konkrete Informationen über den Schwangerschaftsverlauf bei Frauen mit M. Fabry und über den Einsatz der Enzymersatztherapie während der

Schwangerschaft und Stillzeit zu gewinnen, um sich einem Leitfaden für die Therapie in dieser sensiblen Phase zu nähern. Untersucht werden biochemische Verlaufsparemeter, Fabry-assoziierte Symptome, Komplikationen in der Schwangerschaft und Stillzeit wie das Outcome der Kinder. Dabei wird aus dem gewonnenen Datenmaterial ein Vergleich zwischen Patientinnen ohne ERT und Patientinnen mit ERT (Agalsidase alfa) zu drei verschiedenen Zeiträumen im Schwangerschaftsverlauf (bis zu einem Jahr vor der Schwangerschaft, während der Schwangerschaft, bis zu einem Jahr nach der Schwangerschaft) vorgenommen, um potentielle Unterschiede zu ermitteln.

Problemstellungen finden sich überwiegend in der retrospektiven Befragung, einer geringen Fallzahl und allgemeinen Datenlücken, die durch ein multizentrisches Setting und einen Abgleich mit Patientenakten, Mutterpässen und U-Heften vorgebeugt werden sollen.

2.0 Literaturdiskussion

2.1 Einführung in das Krankheitsbild

2.1.1. Epidemiologie

Der M. Fabry ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die mit einer bisher angenommenen Prävalenz von 1:40.000 bis 1: 170.000 Lebendgeburten (3, 34-36) auftritt. Laut neueren Studien, vornehmlich aus (Neugeborenen-) Screening-Verfahren, tritt M. Fabry jedoch sehr viel häufiger (37) mit einer Prävalenz von etwa 1:1250- 1:11.000 auf (38-41). Dabei kommt insbesondere der „late-onset-Typ“, eine mildere und protrahierte Variante, häufiger vor (42).

2.1.2 Vererbungsmuster

Der M. Fabry ist eine X-chromosomal vererbte, lysosomale Stoffwechselerkrankung. Aufgrund des X-chromosomalen Vererbungsmodus betrifft der M. Fabry vornehmlich das männliche Geschlecht. Man grenzt dabei die hemizygot betroffenen Männer von den heterozygot betroffenen Frauen ab. Da das männliche Geschlecht über nur ein X-Chromosom verfügt, entspricht der Vererbungsmodus dem eines Homozygoten, während Frauen mit zwei X-Chromosomen ausgestattet sind und potentielle Kompensationsmechanismen aufweisen, weshalb das männliche Geschlecht häufig früher und stärker betroffen ist als das weibliche. Daher wurde initial ein X-

chromosomal rezessiver Erbgang angenommen. Diese Bezeichnung ist mittlerweile obsolet und Frauen sollten nicht mehr als „Carrier“ bezeichnet werden, da sie im Verlauf Ihres Lebens ebenfalls Symptome dieser Speichererkrankung entwickeln können (43). Es wird eine Penetranz von 70% angegeben (44). Frauen weisen ein 50% Vererbungsrisiko auf, während Männer ihr krankhaftes X-Chromosom immer an weibliche Nachkommen und nie an männliche Nachkommen vererben.

2.1.3 Pathophysiologie

Ursächlich für den M. Fabry ist eine Mutation im GLA-Gen, welches für das lysosomale Enzym α -Galaktosidase A (AGLA) kodiert. Die Mutation führt zu einer reduzierten bis fehlenden Funktion bzw. zum Mangel der lysosomalen Hydrolase α -Galaktosidase A, die zu einer Störung des Glykosphingolipid-Metabolismus führt. Der unzureichende Abbau führt zur Akkumulation von Lipiden, insbesondere Globotriaosylceramid (Gb3) und seiner deacylierten Form Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3), in Lysosomen zahlreichen Zelltypen des Körpers (4, 45, 46). Es können multiple Organe und Gewebe betroffen sein, die diverse Symptome unterschiedlichster Ausprägung bewirken (35, 46, 47). Vor allem die Nieren, das Herz, das periphere Nervensystem und Blutgefäße sind von einer Glykosphingolipid-Anreicherung betroffen. Begleitend zu einer Akkumulation werden inflammatorische und ischämische Prozesse, welche eine Fibrose und Proliferation bedingen, vermutet (48, 49).

Der M. Fabry ist eine Erkrankung mit progressivem Verlauf. Mit zunehmendem Alter und fortschreitender Akkumulation nimmt die Anzahl der beteiligten Organsysteme und der Schweregrad der Beschwerden zu (50), sodass klassische Merkmale und Symptome in bestimmten Altersklassen vorzufinden sind. Es werden auch singuläre Organmanifestationen (v. a. Herz) berichtet (50).

Zu den früh einsetzenden Symptomen und Befunden zählen Fabry-spezifische Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Tinnitus, Schwindel, Hitze- und/oder Kälteempfindlichkeit, Dyshidrose, „Mikroalbuminurie“, eine abnorme Herzfrequenzvariabilität, Angiokeratome und Cornea verticillata (Hornhautbeteiligung) (45, 51). Im frühen Erwachsenenalter (17-30 Jahre) folgt eine renale (Proteinurie, eingeschränkte Nierenfunktion), kardiale (HCM, Arrhythmien) und /oder zerebrovaskuläre Beteiligung (TIA, Apoplex, veränderte Kognition und Affektion), welche im späteren Erwachsenenalter (>30 Jahre) in eine Herzinsuffizienz, einen plötzlichen Herztod, eine Niereninsuffizienz mit

Dialysepflichtigkeit und/oder rezidivierenden Schlaganfällen münden kann (51, 52). Daher kann der M. Fabry zu einer Reduktion der Lebensqualität (53) und insbesondere der Lebenserwartung führen (5, 6, 30, 54).

Mannigfaltige Symptome und die Beteiligung zahlreicher Organe erschweren die Diagnostik. Häufige Fehldiagnosen können Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, eine Multiple Sklerose, ein Reizdarmsyndrom, Morbus Osler, Morbus Menière, neuropsychologische Erkrankungen, kryptogene Schlaganfälle oder Wachstumsschmerzen sein (50, 55). Die Diagnosestellung bei Frauen birgt insbesondere bei Vorliegen eines „late-onset-Typs“ (ohne relevante oder singuläre Organmanifestation) zusätzliche Hürden. Die Symptome können insbesondere zu Beginn vielseitig wie unspezifisch sein und so zu einer Diagnose aus dem Erkrankungskreis der Psychosomatik verleiten.

Daher ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Nephrolog:innen, Neurolog:innen, Ophthalmolog:innen, Dermatolog:innen, Rheumatolog:innen, Gastroenterolog:innen, Psychiater:innen, Humangenetiker:innen, Pädiater:innen und Allgemeinmediziner:innen von bedeutender Relevanz, die meist erst nach forcierter Suche zu einer Diagnosestellung führt.

Oligosymptomatische Verläufe werden selten klinisch diagnostiziert und insbesondere mittels Screeningverfahren aufgedeckt.

Besonders die Familienanamnese ist bei Patient:innen mit Verdacht auf M. Fabry zu erheben. Herzinfarkte, Schlaganfälle und Nierenerkrankungen unklarer Ätiologie, die zu einem verfrühten Todeseintritt bei Angehörigen geführt haben, können relevante Hinweise auf einen M. Fabry geben.

2.1.4 Geschlechtsspezifische Manifestation

Männer mit einem klassischem M. Fabry sind typischerweise von einem früheren Krankheitseintritt und progressiveren Krankheitsverlauf betroffen. Bei Frauen hingegen tritt der Symptombeginn in der Regel verzögert ein, und der Erkrankungsverlauf ist häufig milder (56, 57).

Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn kann bei klassisch betroffenen Männern zwischen 3 und 10 Jahren und bei Frauen zwischen 6 und 15 Jahren liegen (6, 58, 59). Die Lebenserwartung kann sich unbehandelt bei Männern um etwa 20 Jahre und bei Frauen um etwa 5-10 Jahre reduzieren (5, 6, 30, 54).

Ursächlich für die divergente und geschlechtsspezifische Krankheitsausprägung wird die jeweilige Restenzymaktivität und damit einhergehende Akkumulationsstärke

angenommen. Dieses Erklärungsmodell greift vor allem für das männliche Geschlecht und seine vergleichsweise schwerere Krankheitsausprägung. Bei Männern muss die Enzymaktivität auf <25% erniedrigt sein, um einen M. Fabry diagnostizieren zu können. Zudem korreliert die Enzymaktivität mit dem Phänotyp. Klassisch betroffene Männer weisen nicht selten eine Enzymaktivität von <1% auf, während Männer mit einer residualen Enzymaktivität von 11-14% häufig einen atypischen Phänotyp aufweisen. Weiterhin zu beachten ist, dass die große Variabilität der Enzymaktivitäten bei den milden Formen nicht nur genetisch, sondern auch methodisch bedingt ist (Unterschiede zwischen den Laboren, unterschiedliches Material, unterschiedliche Methoden).

Bei nur etwa 10% der Frauen liegt eine pathologisch eingeschränkte Enzymaktivität (<25%) vor (33). Etwa 20-30% aller Frauen mit molekulargenetisch gesichertem M. Fabry weisen eine normale Enzymaktivität auf (60-62). Bei männlichen Patienten reicht der einfache Nachweis einer reduzierten Enzymaktivität (AGLA) aus Leukozyten im Blut für eine Diagnosestellung prinzipiell aus, während bei Frauen dieser kein geeignetes Diagnostikum darstellt (63, 64). Nur ein molekulargenetischer Mutationsnachweis im α -Galaktosidase A Gen (GLA-Gen) kann die Diagnose bei Frauen sichern (33, 65). Das klinische Erscheinungsbild bei Frauen unterliegt zudem einer größeren Variabilität (6, 28, 66-68). Frauen können asymptomatisch bis ähnlich stark betroffen sein, wie Männer vom Early-onset-Typ (1, 6, 69). Hinzu kommt, dass innerfamiliäre Unterschiede hinsichtlich des Manifestationsalters und der Aggressivität des Krankheitsverlaufs bei gleicher Mutation möglich sind (70). Die variable Merkmalsausprägung wird in der Literatur nach wie vor diskutiert.

Prominentestes Erklärungsmodell bildet die individuelle X-Inaktivierung (Lyonisierung nach Mary F. Lyon) des mutierten Gens, welche für die Restenzymaktivität und folglich für den Phänotyp verantwortlich gemacht wird (49, 71). Frauen besitzen zwei X-Chromosomen. Da dieses Erbmaterial doppelt vorliegt, wird eines der X-Chromosomen physiologisch durch eine Methylierung der DNA überwiegend inaktiviert, sodass entweder paternales oder maternales Erbgut in entsprechenden Zellen exprimiert wird. Die Theorie geht davon aus, dass eine Methylierung des mutierten X-Chromosoms dazu führt, dass das Ausmaß der Mutation geringer ist. Die lange als ursächlich angenommene X-Inaktivierung (DNA-Methylierung) scheint in jüngster Forschung jedoch nicht allein erklärend zu sein für das variable

Phänotypspektrum (72, 73). Es gibt unterschiedliche Ergebnisse zu der Frage, ob eine Korrelation zwischen Phänotyp und X-Inaktivierung vorliegt (1, 71, 73-75).

2.1.5 Diagnosestellung (AGLA-Aktivität und Genanalyse)

Bei der Komplexität der Erkrankung und seiner unterschiedlichen Ausprägung hat sich folgender Algorithmus für eine definitive M. Fabry Diagnose nach Smid et al. (78) etabliert, welcher durch Biegstraaten et al. (79) adaptiert worden ist. Die Diagnosekriterien sind geschlechtsspezifisch definiert.

Damit die Diagnose M. Fabry gestellt werden darf, müssen folgende Kriterien erfüllt sein: Es muss eine Mutation im GLA-Gen vorliegen. Zusätzlich muss bei Männern eine um $\leq 25\%$ reduzierte AGAL-A Aktivität vorliegen. Bei Frauen darf sowohl eine reduzierte als auch eine normale AGAL-A Aktivität (aus Leukozyten) vorliegen. Zusätzlich müssen entweder Szenario A: ≥ 1 charakteristisches Fabry Symptom vorliegen (Akroparästhesien, Cornea verticillata oder Angiokeratome) * und/oder Szenario B: eine erhöhte Lyso-Gb3 Plasmakonzentration vorliegen und/oder Szenario C: ein Familienmitglied mit einer definitiven M. Fabry Diagnose mit der gleichen GLA Mutation vorhanden sein.

(* Das Kriterium Akroparästhesien ist erfüllt, wenn neuropathische Schmerzen in Händen/Füßen vor dem 18. LJ aufgetreten sind oder bei Hitze/Fieber zunehmen. Es dürfen keine anderen Gründe für die Akroparästhesien vorliegen. Das Kriterium Angiokeratome ist erfüllt, wenn diese geclustert und in den typischen Arealen: Lippen, umbilikal oder pubisch vorliegen. Es dürfen keine anderen Gründe für die Angiokeratome vorliegen. Das Kriterium CV ist erfüllt, wenn wirbelartige Kornea Eintrübung vorliegt. Es dürfen keine anderen Gründe für die CV vorliegen (medikamenteninduziert: Amiodaron, Chloroquin)).

Bei Patient:innen, bei denen keine Fabry-spezifische Symptome vorliegen (wie eine linksventrikuläre Hypertrophie, Proteinurie oder juveniler Schlaganfall) und bei denen Kriterien einer definitiven Diagnose nicht erfüllt sind, liegt ein GLA GVU (genetic variant of unknown significance) vor und somit eine unklare Diagnose. Weitere Diagnostik muss erfolgen, um M. Fabry zu bestätigen oder auszuschließen.

Repräsentative Algorithmen sind durch Smid et al. (78) und Van der Tol et al. (80) definiert. Bei Patient:innen, bei denen eine indifferente Fabry Diagnose und ein nicht spezifisches-Fabry Symptom vorliegen, kann ein elektronenmikroskopischer Nachweis einer charakteristischen Ablagerung im betroffenen Organ (a.e. Herz, Nieren, Haut) helfen die Diagnose M. Fabry bestätigen (33).

2.1.6 Gb3 und Lyso-Gb3

Die Bestimmung von Gb3 und Lyso-Gb3 (deacylierte Form) erfolgt sowohl als hinweisgebendes diagnostisches Mittel als auch als Verlaufsparemeter, insbesondere zur Überwachung eines Therapieansprechens. Die akkumulierenden Stoffwechselprodukte können im Urin, im Serum und aus biotischem Material bestimmt werden. Insbesondere Lyso-Gb3 korreliert mit der Krankheitsschwere und kann für eine Phänotypenzuordnung hilfreich sein (81). Daher wird Lyso-Gb3 gegenüber Gb3 in der klinischen Praxis bevorzugt bestimmt (33). Inwiefern Lyso-Gb3 als biochemischer (Langezeit-)Verlaufsparemeter unter dem Einsatz von Fabry-spezifischen Therapien verwendet werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt (82-85).

2.1.7 Charakterisierung der Phänotypen

Bei gesichertem M. Fabry erfolgt eine klinische Einteilung in zwei Phänotypen: zum einen in einen klassischen (classic(al)) oder auch early-onset-Typ und zum anderen in einen nicht-klassischen (non-classic(al)) oder auch late-onset-Typ). Beide Geschlechter können beide Phänotypen aufweisen. Bei Männern liegt ein klassischer Phänotyp vor, wenn (1) eine Enzymaktivität <5% und (2) mindestens eines der klassischen Fabry-assoziierten Symptome (s.o.) vorliegt. Für Frauen gilt nur Punkt (2). Liegen die Kriterien für einen klassischen Phänotyp nicht vor, liegt ein nicht klassischer Phänotyp vor. Diese Einteilung weist jedoch ihre Grenze auf und kann in dieser Form nicht immer angewendet werden. Letztendlich bestimmt der Genotyp die Klassifikation mit und muss ebenfalls berücksichtigt werden (86).

2.1.8 GLA-Gen-Varianten und ihre Klassifikation

Es konnten mehr als 900 Sequenzveränderungen im GLA-Gen, welches für die α -Galaktosidase A (AGLA) kodiert, entdeckt werden (1, 2). Das GLA-Gen befindet sich in der Bande q22 auf dem langen Arm des X-Chromosoms. Das Gen ist in 7 Exons (1290 bp) und 6 Introns unterteilt. Die Mutationen bei M. Fabry liegen überwiegend als sogenannte „private Mutation“, also familienspezifisch vor. Etwa 5% sollen de novo entstehen (87).

Eine Einteilung von Mutationen des GLA-Gens kann molekulargenetisch, entsprechender Richtlinien (American College of Medical Genetics (ACMG), Association for Molecular Pathology) für monogenetische Erkrankungen, in 5 Klassen erfolgen: Klasse 1 (benigne), Klasse 2 (wahrscheinlich benigne), Klasse 3 (Variante unklarer klinischer Signifikanz (VUS)), Klasse 4 (wahrscheinlich pathogen)

und Klasse 5 (pathogen). Laut Stiles et al. liegen bei Männern mit über 70% Klasse 4 und Klasse 5 Mutationen vor (88).

Die meisten M. Fabry verursachende Mutationen konnten in den proteincodierenden Exons des GLA-Gens detektiert werden. Darunter fallen häufig vorkommende Nonsense-, Missense- und Spleißstellenmutationen, wie weniger häufig vorkommende Rearrangements (Deletionen, Duplikationen) und DNA-Polymorphismen (2, 4). Dabei bedingen Rasterschub- und Nonsense-Mutationen in der Regel einen klassischen Phänotyp und Missense-Mutationen können sowohl einen klassischen als auch einen atypischen Phänotyp beim männlichen Geschlecht bedingen (89, 90). Welchen Stellenwert Mutationen in entsprechenden Introns besitzen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Zumindest können in seltenen Fällen aus methodischen Gründen Mosaikmutationen (91) oder tief intronische Mutationen (92) übersehen werden.

2.1.9 Genotypen-Phänotypen-Korrelation

Nichtsdestotrotz konnte bisher keine klare Korrelation zwischen Genotypen und Phänotypen nachvollzogen werden (93, 94), sodass eine Diagnosestellung nicht immer eindeutig und eine Umfelddiagnostik, insbesondere bei Frauen, neben der genetischen Mutationsanalyse unerlässlich ist (s. Diagnosestellung).

2.2 Krankheitsbild M. Fabry nach Organsystemen

2.2.1 Zentrales Nervensystem (ZNS)

Der M. Fabry kann sich im ZNS manifestieren. Grundsätzlich wird eine zerebrovaskuläre Akkumulation von Gb3 angenommen, welche in Neuronen und Gliazellen nachgewiesen werden konnte (95, 96). Weitere Substanzablagerungen werden diskutiert (97). Am relevantesten hierbei erscheint wohl die erhöhte Prävalenz früheinsetzender, ischämischer Schlaganfälle (seltener hämorrhagisch) und transitorisch ischämischer Attacken (TIA) (97-99).

Laut Buechner et al. sind fast 25% der M. Fabry Patient:innen im Verlauf ihres Lebens von einem zerebrovaskulären Ereignis (TIA/Apoplex) betroffen (100). In einer Studie von Lenders et al. mit 304 Fabry Patient:innen wurde ein individuelles Schlaganfall-Lebenszeitrisiko von 10% ermittelt (101). In einer Untersuchung von Sims et al. wiesen männliche M. Fabry Patienten (35-45 Jahre) ein 12-fach höheres Schlaganfallrisiko als die gematchte Kontrollgruppe auf (102). Dabei scheinen

Männer früher zerebrovaskuläre Ereignisse zu erleiden als Frauen (50, 59, 100). In der zuvor genannten, retrospektiven Studie von Buechner et al. waren von 43 italienischen Patient:innen 6 Männer durchschnittlich im Alter von 34 Jahren und 5 Frauen im Alter von 54 Jahren betroffen (100). Das Auftreten transitorischer ischämischer Attacken ist bereits im Kindesalter selten möglich (50, 59, 103). Aufgrund der häufig bestehenden Koexistenz weiterer Risikofaktoren stellt sich ein direkter Rückschluss auf die lysosomale Stoffwechselerkrankung als schwierig dar. Andersherum können verbreitete Ursachen wie kardioembolische Ereignisse, bspw. durch ein Vorhofflimmern begünstigt, ebenfalls durch M. Fabry (Prävalenz von 15-20%) bedingt sein (104, 105), was wiederum zu einer Unterschätzung der Prävalenz von M. Fabry führen kann. Bedeutung findet M. Fabry insbesondere als Ursache juveniler Schlaganfälle (106-109). Die Prävalenz von M. Fabry unter kryptogenen Schlaganfällen im Alter zwischen 18 bis 55 Jahren wird mit 1% angegeben (106, 107). Bei Schlaganfällen im höheren Alter (Durchschnittsalter 73 Jahre) konnten Marquardt et al. bei keinem der untersuchten Patient:innen M. Fabry nachweisen (108). Die Prävalenz von M. Fabry wird bei unselektierten Schlaganfällen in jüngeren Studien auf 0,2% bis 1,8% geschätzt (109, 110). In einer retrospektiven Untersuchung von Fazekas et al. traten 41% der bei M. Fabry stattgefundenen Insulte im hinteren und 59% im vorderen Stromgebiet auf. In einer Retrospektive von Rolfs et al. traten die Schlaganfälle in 46% der Fälle im vertebrobasilären Stromgebiet auf (99). Bei kryptogenen Schlaganfällen, insbesondere der hinteren Zirkulation, empfiehlt sich neben der Differentialdiagnose M. Fabry vorerst ein Foramen ovale oder eine Dissektion der Vertebralarterien auszuschließen (111, 112).

Als Ursache für das vermehrte Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse bei M. Fabry wird bisher eine akkumulationsbedingte zerebrale Minderperfusion, mit einhergehender Gefäßanomalie, wie auch eine, der Multisystemität geschuldeten, kardiologischen und vaskulären Beeinträchtigung angenommen (97, 98, 113). Unklar ist inwieweit eine Gb3-Akkumulation in Endothel- und glatten Muskelzellen kleiner bis mittlerer Hirnarterien die vaskuläre Funktion und Autoregulation beeinträchtigen und folglich zur Entstehung von prothrombotischen/proinflammatorischen Zytokinen, wie auch zur Aktivierung des RAAS beitragen kann (114).

In einer Analyse von Ginsberg et al. mit 688 M. Fabry Patient:innen aus dem FOS (Fabry Outcome Survey)-Register, ein internationales, multizentrisches Register,

welches seit 2001 umfassend Daten von M. Fabry Patient:innen sammelt, zeigte, dass Männer und Frauen, die einen Schlaganfall erlitten, signifikant häufiger einen fortgeschrittenen Erkrankungsverlauf mit arterieller Hypertension, Niereninsuffizienz und kardialen Einschränkungen aufwiesen, als die ERT-naive Kohorte ohne zerebrovaskuläres Ereignis (115). Andererseits zeigte eine Analyse von Sims et al., dass die zerebrovaskuläre Beteiligung auch als Erstmanifestation des M. Fabry möglich ist. Bei 71% der untersuchten Männer und 77% der untersuchten Frauen, mit erstmals erlittenem Schlaganfall bei M. Fabry, lagen vorher keine renalen oder kardialen Funktionsstörungen vor und bei etwa 50% der Männer, wie bei 38% der Frauen, war die Diagnose M. Fabry bisher noch nicht gestellt worden (102).

Unabhängig vom Manifestationsalter sind Rezidive zerebrovaskulärer Ereignisse häufig und mit einer schlechteren Prognose assoziiert (97, 116, 117).

Eine Analyse von Ortiz et al. bewertete das Screenen hinsichtlich des Vorliegens eines M. Fabry bei einem erstmals aufgetretenen Schlaganfall unklarer Ätiologie als nicht kosteneffektiv und wenig nutzbringend. Bei rezidivierenden Ereignissen sei ein Screening jedoch sinnvoll (109).

Diagnostisches Mittel der Wahl ist die kranielle MRT, welche sowohl für die Einstiegsdiagnostik als auch für die Verlaufskontrolle geeignet ist (120). Zur spinalen MRT-Diagnostik gibt es nur ungenügend Material, weshalb es in der Praxis bisher keine Rolle spielt (33).

Neben ischämischen und hämorrhagischen Läsionen, die sowohl in der weißen als auch in der grauen Substanz vorkommen können (118) und als morphologisches Korrelat abgelaufener Schlaganfälle bewertet werden können, lassen sich bei M. Fabry klassischerweise unspezifische Läsionen der weißen Substanz vorfinden, welche als „white matter lesions“ (WML) bezeichnet werden (114, 118-121). Das Entstehen von WMLs wird am ehesten auf eine Mikroangiopathie (Vaskulopathie der kleinen Gefäße) (122) und ein zunehmendes Lebensalter zurückgeführt (115, 118). Die Läsionen präsentieren sich neurologisch häufig asymptomatisch (123) und sind pathophysiologisch noch nicht vollständig verstanden. Als eine wichtige Differentialdiagnose gelten chronisch entzündliche ZNS- Erkrankungen, insb. Multiple Sklerose, welche sich bildmorphologisch ähnlich präsentieren kann. Zusätzlich können sowohl klinisch-neuropathische Symptome als auch Manifestationsalter eine Abgrenzung zur Multiplen Sklerose erschweren (124). Gefäße, v.a. vertebrobasilär betont, können sich erweitert und geschlängelt

präsentieren (Dolichoektasien) (97, 118, 120, 125), weshalb die Untersuchung der A. basilaris als potentielle Screening-Methode diskutiert wird (126).

Es konnte ein veränderter zerebraler Blutfluss beobachtet werden, welcher duplexsonographisch darstellbar ist, dessen klinische Relevanz jedoch noch nicht geklärt ist (127, 128).

2.2.2 Peripheres Nervensystem (PNS)

Bei M. Fabry kommt es neben der Beteiligung des zentralen auch zu einer des peripheren Nervensystems (unmyelinisierte C-Fasern und dünn myelinisierte A δ -Fasern) und äußert sich charakteristischerweise in neuropathischen Schmerzen (5, 6). Die neuropathischen Schmerzen treten vor allem akral an Händen und Füßen auf und werden auch als Akroparästhesien bezeichnet. Sie werden als brennend oder stechend empfunden und können mit einem Kribbel- oder Taubheitsgefühl einhergehen. Eine Beteiligung anderer anatomischer Regionen ist möglich, z.B. in Form von Kopf-, Nacken- oder Gelenkschmerzen (129, 130).

Die Schmerzen treten häufig intermittierend, seltener chronisch auf (130).

Im Rahmen von sogenannten Fabry-Schmerzkrisen, äußern sich diese höchstgradig und können sich als Ganzkörperschmerz präsentieren. Das Schmerzereignis kann zwischen Stunden und Tagen andauern und von Fieber begleitet sein.

Als allgemeine Trigger gelten Hitze, Kälte, Temperaturänderungen, Belastung (körperliche und psychische) und Infekte (117). Neben Fabry-assoziierten Schmerzen berichten Patient:innen auch von einer Hyperalgesie (erhöhte Schmerzempfindlichkeit), Allodynie (Schmerzen, die durch eigentlich nicht schmerzhaft Reize ausgelöst werden) (33) und einem beeinträchtigten Temperaturempfinden (131, 132).

Neuropathische Schmerzen gehören zu den häufigsten und frühesten Symptomen bei M. Fabry (33). Laut Studien rangiert die Anzahl männlicher Betroffener von 33% (133) bis 80% (5, 53) und die der weiblichen von 25% (133) bis 70% (6, 53). Die Symptome können bereits im Kindesalter beginnen (129, 134, 135). In einer Studie von Ramaswami et al. gaben über 60% der Kinder an, unter Schmerzkrisen zu leiden und 33% unter chronischen Schmerzen (59). In einer Studie von Hoffmann et al. lag das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation der Schmerzen bei Jungen bei 14 und bei Mädchen bei 19 Jahren (129).

Bei Fabry-Patient:innen kann häufig eine „Small-Fiber-Neuropathie“ (SFN) mittels Hautstanzbiopsie (reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte) und einer nicht

invasiven quantitativ sensorischen Testung (QST) (angehobene Kaldetektionsschwelle) festgestellt werden, welche vornehmlich die unmyelinisierten C-Fasern und/oder dünn myelinisierten A δ -Fasern betrifft (136). Die SNF scheint auch unter einer ERT progredient zu sein (133) und der Denervationsbefund mit der Krankheitsschwere zu korrelieren (137).

Eine SFN ist aber nicht spezifisch für M. Fabry. Dass sich hinter einer isolierten SFN unklarer Genese ein M. Fabry verbirgt, ist eher unwahrscheinlich (138). Sollten aber weitere Fabry-typische Symptome vorliegen, ist eine Abklärung der Speichererkrankung in Erwägung zu ziehen (33). Eine Polyneuropathie (PNP) tritt bei Fabry Patient:innen seltener auf und kann sekundär bspw. als Spätfolge einer Urämie durch ein Nierenversagen auftreten (133, 137). Pathophysiologisch werden eine Diffusion und Akkumulation von Glykosphingolipiden in unmyelinisierten Axonen peripherer Neurone, die für die Schmerzübertragung zuständig sind, Spinalganglien dorsaler Rückenmarkswurzeln und eine vaskuläre Beteiligung angenommen (132, 139-143). Neuere Studien konnten eine Funktionsbeeinträchtigung von Spinalganglienneuronen feststellen, welche auf eine Dysfunktion spannungsabhängiger Natriumkanäle zurückgeführt wird (144, 145). Besonders Schmerzen, die durch Kälte provoziert werden, führt man zusätzlich auf eine lokale Vasokonstriktion mit einhergehender Minderperfusion zurück, die sich mitunter als Raynaud-Phänomen präsentieren kann (146).

Laut Dütsch et al. scheinen die Myelinscheiden der Nervenfasern nicht von einer Gb3 Ablagerung betroffen zu sein (142), wodurch eine erhaltene Propriozeption (Tiefensensibilität) und Motorik erklärt werden kann.

Es konnte eine Korrelation zwischen nervaler Schädigung und Nierenfunktionsstörung beobachtet werden (133, 147).

Untersuchungen zeigten zudem ein erhöhtes Auftreten von Engpasssyndromen (z.B. Karpaltunnelsyndrom) im jungen Erwachsenenalter (148, 149)

2.2.3 Haut

2.2.3.1 Angiokeratome

Charakteristisch für den M. Fabry sind Angiokeratome.

Angiokeratome (Angiokeratoma corporis diffusum) sind multiple, kleine (<5mm), flache, rötlich-bräunliche, häufig gruppiert angeordnete, teils hyperkeratotische Papeln. Sie können theoretisch im gesamten Integument auftreten. Häufig lassen sich diese jedoch umbilikal, skrotal, iliacal, gluteal, akral, im Bereich der Mukosa und

Konjunktiva vorfinden (150). Erklärt werden Angiokeratome durch einen fokalen Druckanstieg, der durch eine vaskuläre Endothelschädigung der Haut bedingt ist (151). Sie können bereits in der Kindheit (50% der Jungen, 41% der Mädchen (59)) oder im Verlauf des Erwachsenenalters auftreten und nehmen für gewöhnlich im Verlauf zu (151). Männer scheinen dabei häufiger betroffen zu sein als Frauen. In einer Studie von Orteu et al. wiesen 77% der Männer und 36% der Frauen mit M. Fabry Angiokeratome auf (152). Angiokeratome treten jedoch auch im Rahmen anderer Krankheiten auf (55) und sind somit nicht beweisend für M. Fabry. Neben Angiokeratomen konnten auch Teleangiektasien bei M. Fabry Patient:innen beobachtet werden (153).

2.2.3.2 Dyshidrose

Patient:innen mit M. Fabry können an einer gestörten Schweißsekretion leiden. Die gestörte Diaphorese manifestiert sich überwiegend in einer verminderten Schweißsekretion (Hypohidrose) bzw. in einem gänzlichen Ausbleiben dieser (Anhidrose). Seltener kann auch eine erhöhte Schweißsekretion (Hyperhidrose) vorkommen (154). Erklärt wird die inadäquate Diaphorese durch eine Gb3-Ablagerung in den ekkrinen Schweißdrüsen und ihren assoziierten Blutgefäßen. Auffallend ist hierbei, dass bei Patient:innen mit neuropathischen Schmerzen häufig auch eine Hypohidrose koexistent ist, sodass eine Störung des vegetativen Nervensystems als weitere Ursache angenommen wird (155, 156).

Patient:innen, bei denen eine Hypo- bzw. Anhidrose vorliegt, berichten ebenfalls von einer simultan vorliegenden, verminderten körperlichen Belastbarkeit, die besonders im Kindesalter und in der Adoleszenz nachweisbar ist (58, 157). Das verminderte Schwitzen und die daraus resultierende verminderte Wärmeabgabe kann bei Temperaturentstauung zu Fieber, Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerzen bis hin zu Synkopen führen (158).

2.2.4 Niere

Im Rahmen von M. Fabry kommt es häufig zu einer Beteiligung der Nieren. Erstsymptome können eine renale Hyperperfusion (159) oder Albuminurie /Proteinurie (160) sein, die für gewöhnlich in eine GFR-Abnahme und schließlich in eine Niereninsuffizienz münden können. Dabei gilt die abnehmende Nierenfunktion mit einhergehender Proteinurie/Albuminurie als Leitsymptom des M. Fabry (161, 162). Ursächlich für die Nierenfunktionsstörung wird, entsprechend anderer Organsysteme, die Akkumulation von Gb3 und Lyso-Gb3 im Nierengewebe

angenommen. Bei bioptisch gesichertem Nierenmaterial ließen sich Ablagerungen in Glomeruli, Podozyten, mesangialen und endothelialen Zellen finden (163, 164), die laut Tondel et al. bereits in utero und vor Nierenfunktionseinschränkungen einsetzen würden (164, 165).

Eine Fabry-Nephropathie lässt sich lichtmikroskopisch, beispielsweise mittels Toluidinblau- oder Methylenblau-Azur-II-Färbung nachweisen. Immunhistologisch bzw. elektronenmikroskopisch können sich multilamelläre (= zwiebelschalenförmige) Myelin- bzw. Ceramidkörper („zebra bodies“), vergrößerte vakuolisierte Podozyten, eine verbreiterte mesangiale extrazelluläre Matrix und kapilläre Basalmembran vorfinden lassen. Diese Befunde zeigen Ähnlichkeiten mit denen einer diabetischen Nephropathie (166). Akkumulationsbedingte Folgen sind eine Glomerulosklerose und interstitielle Fibrose mit gestörter Integrität der Bowmankapsel und des Tubulussystems, die eine unselektive Nierenfiltration und folglich eine Proteinurie bedingen (167). Die glomeruläre und arterioläre Sklerose korreliert mit der Nierenfunktionsstörung (159, 160, 164, 168) und lässt eine histologische Einteilung des Schweregrades zu (168, 169).

Für die Diagnose M. Fabry ist eine Nierenbiopsie jedoch nicht erforderlich, sie kann dennoch als Sicherung dessen herangezogen werden, insbesondere wenn eine molekulargenetische Untersuchung keinen sicheren Mutationsnachweis liefern kann (79). Ein therapeutischer Nutzen oder eine Prognoseabschätzung sind noch nicht hinreichend untersucht.

Neben Pathologien, die die der Mikroarchitektur betreffen, geht M. Fabry mit einer erhöhten Prävalenz (ca. 28%) parapelviner Zysten einher (170).

Männer sind früher von einer Nierenfunktionsstörung betroffen als Frauen. Das mittlere Alter (GFR $>60 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) bei männlichen Patienten wird mit 20 (134, 161) bis 27 (52) Jahren und das einer chronischen (GFR $<60 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) bis terminalen Niereninsuffizienz (Dialysepflichtigkeit oder $<15 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) mit 38 (134, 161) bis 42 (52) Jahren angegeben (52, 134, 161). Fabry-Patient:innen können eine überdurchschnittlichen eGFR Abnahme ($>1 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) von bis zu 8-12 $\text{ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$ jährlich aufweisen (171-173). Bei weiblichen Patientinnen verläuft eine Nierenfunktionsstörung häufig milder, wenngleich das Risiko für eine Nephropathie deutlich erhöht bleibt (52).

In zwei systematischen Reviews wurde die Prävalenz von M. Fabry mittels Screeningverfahren innerhalb von Dialysepatient:innen untersucht. Bei 0,33 (60) bis

0,38% (174) der Männer und 0,1% (60) bis 0,18% (174) der Frauen konnte ein M. Fabry festgestellt werden (60). In der Studie von Linthorst et al. wurde die im Blut gemessene Enzymaktivität der α -Galaktosidase A als Diagnostikum verwendet, womit etwa ein Drittel aller an M. Fabry erkrankten Frauen nicht erfasst werden können, sodass der wahre Anteil der weiblichen Betroffenen spekulativ bleibt (60). Die deutsche Leitlinie empfiehlt daher bei Patient:innen mit einer Albuminurie /Proteinurie oder Niereninsuffizienz unklarer Genese (GFR $<60 \text{ ml/min} \cdot 1,73 \text{ m}^2$) das Vorliegen eines M. Fabry zu prüfen (33).

Als prognostisch ungünstig gelten das männliche Geschlecht, eine unbehandelte arterielle Hypertonie, eine Proteinurie $>1 \text{ g/d}$, eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz und ein später Einsatz oder keine ERT (52, 159, 175). Eine Indikation zu Nierenersatzverfahren wird unabhängig von M. Fabry gestellt (33). Die Remanifestation eines M. Fabry in Bezug auf das Nierentransplantat scheint auszubleiben (176).

2.2.5 Herz

Der M. Fabry kann kardiale Funktionseinschränkungen und Strukturveränderungen verursachen, die sich vor allem linksventrikulär manifestieren (177, 178).

Beachtlich ist die kardiale Beteiligung insbesondere durch ihre Relevanz, da sie zu den Haupttodesursachen bei Patient:innen mit M. Fabry zählt. In einer Analyse von Baig et al. sind bis zu 75% aller Todesfälle bei M. Fabry kardiovaskulär bedingt (179).

Fast alle Strukturen des Herzens können betroffen sein. Gb3-Ablagerungen fanden sich in Endokard, Myokard, Endothel, Zellen des Reizleitungssystems und autonomen Nervensystems (24, 50, 180-182).

Die häufigste Manifestation am Herzen ist die progressive Herzhypertrophie, die sich für gewöhnlich konzentrisch und linksventrikulär ausgeprägt (180, 183). Die HCM (hypertrophe Kardiomyopathie) verläuft progredient und kann bei fortgeschrittener Kardiomyopathie eine asymmetrische Hypertrophie mit Ausdünnung der posterolateralen Wand aufweisen (183-186). Eine Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (HOCM) infolge der Hypertrophie tritt nur sehr selten auf (24, 183, 185, 187, 188). In einer Untersuchung von Linhart et al. und Wiedemann et al. entwickelten 50% der Männer und 33% der Frauen eine linksventrikuläre Hypertrophie (180, 183). Männer sind früher von einer Myokardhypertrophie betroffen als Frauen (188). Männer entwickelten durchschnittlich in der 30.

Lebensdekade (180) und Frauen ab der 50. Lebensdekade eine HCM (189). Bereits im Kindes- und Jugendalter lassen sich Anzeichen einer Herzmuskelhypertrophie erkennen. Bei einer Untersuchung von Kampmann und Mitarbeitern befand sich die durchschnittliche linksventrikuläre Herzmasse bei 20 (8 Jungen, 12 Mädchen) Kindern in der 75. Perzentile. Zudem konnte bei den Jungen eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen werden, welche als Frühzeichen einer Mitbeteiligung gewertet werden kann (190). In allen Fällen war die systolische und diastolische Herzfunktion unbeeinträchtigt.

Die Zunahme der Muskelmasse korreliert mit dem Auftreten von Arrhythmien und Klappenvitien (180) und gilt als starker, positiver Prädiktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (191). Symptomatisch werden kann die kardiale Beteiligung durch Angina pectoris, Palpitationen, Dyspnoe, Müdigkeit und Synkopen (5, 6).

In einer Untersuchung von Chimenti und Mitarbeitern konnte bei 6% der Männer und bei 12% der Frauen (189), wie in einer Analyse von Palecek et al. bei etwa 4% der Männer, bei Vorliegen einer LVH unklarer Ätiologie, M. Fabry detektiert werden (192).

Differentialdiagnostisch ist an die häufig auftretende konzentrische Myokardhypertrophie bei langjährigen arteriellen Hypertonus zu denken. Das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie schließt einen M. Fabry jedoch nicht aus (33). Außerdem können andere Speichererkrankungen wie M. Pompe oder M. Danon ebenfalls zu einer konzentrischen, linksventrikulären HCM (LVH) führen (193).

Zudem kann die kardiale Beteiligung bei M. Fabry mit einer myokardialen Fibrose einhergehen. Diese entwickelt sich vor allem in einem fortgeschrittenen Stadium der Kardiomyopathie, klassischerweise in basalen, posterolateralen Segmenten (24, 183, 185, 187, 188, 194). Die Fibrose kann durch das MRT mittels „late (gadolinium) enhancement imaging“ (T1-Mapping) (185) oder indirekt in der Echokardiographie mittels „speckle Tracking“ (195) dargestellt werden. Die Verkürzung der kardialen T1-Zeit kann hinweisgebend auf eine subklinische kardiale Beteiligung bei M. Fabry sein (196). In fortgeschrittenen Stadien zeigen sich betroffene Herzmuskelabschnitte verdünnt mit regionalen Wandbewegungsstörungen, welche einen abgelaufenen Infarkt imitieren können. Diese sogenannte Replacementfibrose ist mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert. Fibroseherde können das Auftreten von

malignen ventrikulären Arrhythmien und somit das Risiko eines plötzlichen Herztodes erhöhen (197).

Insbesondere Frauen können noch vor der Entwicklung einer Myokardhypertrophie Myokardfibrosen aufweisen, was sie für Fibrose-bedingte Arrhythmien besonders gefährdet (188). Die kardiologische ESC Leitlinie von 2014 zur Diagnose und Management der hypertrophen Kardiomyopathie sensibilisiert dazu, bei unklarer konzentrischer, linksventrikulärer Hypertrophie und Hinweisen auf eine Myokardfibrose, insbesondere posterolateral betont, differentialdiagnostisch an einen M. Fabry zu denken (198).

M. Fabry kann u.a. zu einer Verdickung von Herzklappen führen, ähnlich wie bei einer Amyloidose (193).

Zudem können Herzrhythmusstörungen auftreten, die sowohl an Frequenz im Alter zunehmen können (Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardien) (104, 197, 199) als auch im Verlauf in eine progressive Bradykardie oder Blockade der AV-Überleitung umschlagen und die Implantation eines Herzschrittmachers notwendig machen (200, 201). Dabei sind in einer Analyse von Shah et al. maligne Herzrhythmusstörung in vielen Fällen verantwortlich für den plötzlichen Herztod bei M. Fabry (104), der wiederum in einer Untersuchung von Baig et al. hauptverantwortlich für den kardiovaskulär bedingten Tod ist (179).

Die kardiale Beteiligung kann sich anfänglich noch vor Ausbildung einer messbaren Hypertrophie und Störung der systolischen Pumpfunktion in eine Störung der diastolischen Pumpfunktion durch eine verminderte Kontraktion und Relaxationszeit bemerkbar machen (202) und ursächlich für eine Dyspnoe sein (178).

Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzversagen, kardial bedingter Tod) traten in einer groß angelegten Untersuchung von Patel et. al sowohl bei Männern (in 5,8% der Fälle) als auch bei Frauen (in 3,7% der Fälle) in einem Durchschnittsalter von 45 bis 54 Jahren ein. Häufigstes Ereignis war hierbei Herzversagen (3,5% Männer und 2,3% der Frauen). Männer und Patient:innen mit einem klassischen Phänotyp sind häufiger von kardiovaskulären Ereignissen betroffen (203).

2.2.6 Gastrointestinaltrakt

Gastrointestinale Beschwerden bei M. Fabry sind mit einer Prävalenz von 50 bis 70% häufig (5, 6, 129, 204-208) und können mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen (209).

In einer retrospektiven Studie von MacDermont et al. waren 69% der Männer und

60% der Frauen (5, 6) und in einer FOS Register-Studie von Metha et. al 55% der Männer und 50% der Frauen von gastrointestinalen Beschwerden betroffen (50). Heterozygote Frauen können demnach ähnlich häufig betroffen sein wie Männer. Eine Beteiligung des Gastrointestinaltrakts kann bereits im Kindesalter auftreten (58, 129, 157, 210, 211). Retrospektive Analysen geben eine alternierende Prävalenz von 61% bis 18% und einen Symptombeginn zwischen 5-12 Jahren an (129, 211). Gastrointestinale Beschwerden manifestieren sich eher in früheren Lebensjahren als in späteren und können das erste (207), wie auch das einzige Symptom der Fabry-Erkrankung sein (207, 209, 212). Patient:innen leiden dabei an krampfartigen bis stechenden Bauchschmerzen, Diarrhö, Obstipation, Völlegefühl, Verdauungsbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen (129, 213, 214). Einige Patient:innen geben Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Lebensmitteln an (209, 215). In einer Registerstudie von Hoffmann et al. litten Frauen (16,7%) häufiger an Obstipation als Männer (8,7%) und Männer (26%) häufiger an Diarrhö als Frauen (17%) (129). Die wechselnde Aktivität zwischen Diarrhö und Obstipation mit beschwerdefreien Intervallen ist dabei typisch, sodass es schwierig sein kann, den M. Fabry von einem Reizdarmsyndrom zu unterscheiden (207). Sowohl das Beschwerdebild als auch der endoskopische, makroskopisch unauffällige Befund ähneln dem eines M. Fabry (216). Eine Differenzierung ist histologisch möglich. Pathophysiologisch wird bei M. Fabry eine myopathische und neuropathische Genese mit folglich Motilitätseinschränkung angenommen (204), welche auf eine Gb3-Akkumulation in Neuronen des autonomen Nervensystems (217), im Endothel und in glatten Muskelzellen des Gastrointestinaltrakts zurückzuführen ist (217-219). Die gastrointestinale Dysfunktion kann durch ischämische und entzündliche Prozesse zusätzlich aggraviert werden (207, 220).

Trotz gastrointestinaler Beschwerden, weisen Patient:innen mit M. Fabry im Allgemeinen keine Zeichen der Mangelernährung auf. Der BMI bei Kindern und Erwachsenen war in der Auswertung der FOS Register-Studie durch Hoffmann et al. durchschnittlich bis sogar überdurchschnittlich im Vergleich zur beschwerdefreien ERT-naiven Kohorte (129).

Seltene, aber mögliche Komplikationen wurden durch Caputo et al. zusammengefasst (207): Hämorrhoidalleiden, Gastritis, Ulzera, Pankreatitis (129), chronisch intestinale Pseudoobstruktion (221, 222), Divertikulose (5, 218, 222, 223) und Darmischämien (43, 221).

2.2.7 Sinnesorgane

2.2.7.1 Augen

Die Beteiligung der Augen hat einen höheren diagnostischen als einen therapeutischen Wert und ist bei beiden Geschlechtern ein charakteristischer Befund. Eine wesentliche Beeinträchtigung des Sehens ist bei M. Fabry nicht typisch (224). Dennoch wurde aufgrund der vaskulären Beteiligung von seltenen Komplikationen, wie Zentralarterienverschlüssen berichtet (225, 226). Zudem konnten in Untersuchungen von Orssaud et al. und Pitz et al. subklinische Optikusneuropathien mit diskreten Gesichtsfeldausfällen bei Fabry-Patient:innen festgestellt werden (227, 228), weshalb eine regelmäßige Kontrolle des Augenhintergrundes erfolgen sollte.

Die häufigste okuläre Manifestation bei M. Fabry ist die Cornea verticillata, welche mit einer Prävalenz von 40-90% auftritt (224, 229, 230) und geschlechtsspezifisch nahezu gleich verteilt ist (229, 230). Die Ablagerung von Glykosphingolipiden findet sich insbesondere in der Basalschicht des Hornhautepithels und stellt sich als oberflächliche, wirbelförmige Trübung dar (231).

Laut Pitz et al. korreliert die okuläre Beteiligung mit der Krankheitsschwere und tritt beim klassischen Phänotyp mit 66% häufiger auf als beim late-onset-Typ mit 20% (232).

Die Cornea verticillata (CV) ist nicht krankheitsbeweisend für M. Fabry (233).

Ähnliche korneale Dystrophien kommen auch bei einer Therapie mit amphiphilen Medikamenten wie Amiodaron und Chloroquin vor (234-237). Dabei kann eine medikamentenassoziierte CV nach Absetzen des jeweiligen Pharmakons reversibel sein, während eine durch M. Fabry bedingte CV trotz ERT grundsätzlich persistiert (238, 239), aber regredieren kann (226). Die CV führt in der Regel nicht zu einer Visusminderung (229, 230, 240).

Zudem ist eine Eintrübung der Linse möglich, welche sich sowohl in der vorderen (anterioren) als auch in der hinteren (posterioren) Linse subkapsulär manifestieren kann. Die Beteiligung der hinteren Linse ist dabei typisch für den M. Fabry („Fabry Katarakt“) (225), kann aber auch bei anderen lysosomalen Speichererkrankungen wie der Mannosidose auftreten. Die Linsenbeteiligung tritt bei Männern etwa zwei Mal häufiger als bei Frauen auf (229, 230). Eine Beteiligung der Linsen und Hornhaut kann i.d.R. mittels Spaltlampenuntersuchung in Mydriasis beurteilt werden, intrazelluläre Einschlusskörperchen können jedoch übersehen werden (238).

Eine weitere typische Augenbeteiligung stellen geschlängelte, „korkenzieherartige“ Gefäße der Bindehaut (Konjunktiva), Aderhaut (Choroidea) und Netzhaut (Retina) dar. Diese Gefäßanomalie der Netzhaut bezeichnet man als Tortuositas vasorum. Pathophysiologisch wird eine Gb3-Ablagerung in Endothelzellen und glatter Gefäßmuskulatur angenommen. In einer Untersuchung von Sodi und Mitarbeitern ist das Auftreten der Tortuositas vasorum mit einem schlechteren Outcome bei kardialer und renaler Beteiligung assoziiert (229). Differentialdiagnostisch kann die Tortuositas vasorum auch bei einer hypertensiven Retinopathie auftreten.

Vaskuläre Netzhautveränderungen können mittels Ophthalmoskopie und zusätzlicher Fluoreszenzangiographie dargestellt werden.

Eine ophthalmologische Beteiligung kann bereits im Kindesalter auftreten (60% bis 70%) (59, 103). Weiterhin wurde das Auftreten einer CV bereits intrauterin beschrieben (7).

2.2.7.2 Ohren

Patient:innen mit M. Fabry können im Verlauf der Erkrankung eine Minderung ihres Hörvermögens (Hypakusis) erleiden, welche i.d.R. langsam fortschreitend ist (241-243). Häufig handelt es sich um einen sensorineuralen Hörverlust, wobei eine isolierte Beteiligung der Cochlea überwiegt (241, 244). Eine konduktive bzw. kombinierte Hörminderung sind darüber hinaus möglich (245). Das männliche Geschlecht ist von einer Hörminderung häufiger betroffen (242, 244, 246-249). Der Grad der Hörminderung scheint mit dem Schweregrad der renalen und kardialen Beteiligung zu korrelieren (244, 247, 250, 251).

Zudem kommen akute Hörstürze bei etwa 30% aller Fabry Patient:innen häufiger als in der Normalbevölkerung vor (241-244, 252).

Das Auftreten von Schwindel ist ebenfalls möglich und kann Ausdruck einer Vestibularorganbeteiligung oder zentraler wie kardialer Genese sein (253, 254). Die Zahlen zur Häufigkeit variieren je nach Studie. 20-60% der Patient:innen gaben einen Schwindel an (244, 246, 253, 255-257). Ein objektivierbarer Schwindel, mittels kalorischer Testung und vestibulär evozierten myogenen Potentialen, trat in einer Studie von Köping et. al. mit 68-72% Betroffenen häufiger auf, als die bisher angenommene Prävalenz. Nachweisen ließen sich diese Befunde auch bei Patient:innen, die einen Schwindel anamnestisch verneinten, was eine gewisse Dunkelziffer annehmen lässt (244).

Bis zu 65% aller erwachsenen Fabry-Patient:innen sind von einem Tinnitus betroffen (244, 255-257). Ohrgeräusche (242, 258, 259) und Schwindel (59) können bereits in der Kindheit auftreten und mit dem Schweregrad des Krankheitsverlaufs korrelieren (242, 259).

2.2.8 Lebensqualität, Psyche und Kognition

Bei Patient:innen mit M. Fabry ist die Lebensqualität häufig beeinträchtigt (53).

Untersuchungen an ERT-naiven Männern (53, 260, 261) als auch an ERT-naiven Frauen (17, 53) zeigten eine signifikant reduzierte Lebensqualität im Vergleich zur Normalbevölkerung (262, 263). Bereits im Kindesalter ist eine Beeinträchtigung der Lebensqualität möglich (59, 157, 211).

Es gibt verschiedene selbstausfüllbare Scoring-Fragebögen, wie den European Quality of Life Questionnaire (EQ-5D) (53, 260) oder den Short-Form 36 (SF-36) (261), welche zum Erheben eines aktuellen Status oder zum Messen eines Therapieerfolgs eingesetzt werden können.

Die multisystemische Manifestation, chronische Schmerzen, eine verzögerte Diagnosestellung, das Bewusstsein einer reduzierten Lebenserwartung und möglichen Zäsuren nach kardio-/zerebrovaskulären Ereignissen machen eine psychische Belastung denkbar. Etwa 27-60% der Fabry-Patient:innen leiden laut neueren Studien an depressiven Symptomen (130, 264, 265) bzw. Depressionen (266, 267) und ältere Studien gaben eine erhöhte Suizidrate an (268, 269).

Depressionen und Fatigue scheinen ursächliche Faktoren für die verminderte Lebensqualität zu sein (262).

Laut Sadek et al. seien insbesondere Frauen von einer psychischen Komponente betroffen und das unabhängig von Krankheitsschwere bzw. Symptomausprägung (270). Laut Üçeyler et al. erfolge häufig keine adäquate antidepressive Therapie bei M. Fabry Patient:innen (130), obwohl ein Nutzen denkbar und in einer kleinen Fallgruppe nachweisbar war (271).

In einem systematischen Review von Bolsover et al., wie auch in einer Untersuchung von Korver et al., konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Depressionen und neuropathischen Schmerzen beobachtet werden (266, 267).

Neben der psychischen Belastung berichten Fabry-Patient:innen häufig von kognitiven Defiziten, die sich beispielsweise in einer verminderten Konzentrationsfähigkeit und einer Vergesslichkeit äußern können. Diese lassen sich mittels standardmäßiger Screening-Fragebögen nur schwer quantifizieren (33). In

einer Untersuchung von Sigmundsdottir et al. schienen insbesondere Männer von einer kognitiven Komponente betroffen zu sein (272). In einer weiteren Studie von Ulivi et al. korrelierte die Schwere der kognitiven Einbuße mit der im cMRT detektierten Marklagerläsionen (273).

2.2.9 Weitere Manifestationsorte

Folgende Organbeteiligungen und Symptome können unspezifisch und weniger relevant sein, zeigen jedoch die Komplexität und Systematik der lysosomalen Stoffwechselerkrankung auf.

In einer Untersuchung von Germain et al. konnte bei Patient:innen mit M. Fabry eine erhöhte Prävalenz von Osteopenie in lumbaler Wirbelsäule und Oberschenkelhals festgestellt werden (274).

Eine Anämie (Hb <13 g/dl bei Männern und <12 g/dl bei Frauen) konnte in einer Untersuchung von Kleinert et al. bei Fabry-Patient:innen gehäuft beobachtet werden und korrelierte mit dem Auftreten einer Nieren- und Herzinsuffizienz (275), welche diese verstärken kann. Zudem können Lungen bzw. Atemwege von einer Sphingoglykolipidablagerung betroffen sein (276). Folge können obstruktive Atemwegserkrankungen sein, welche für gewöhnlich erst im höheren Alter auftreten (277-279). Zudem wurde von einigen Patient:innen von einer Neigung zu rezidivierenden Atemwegsinfektionen berichtet (276).

Außerdem können Fabry-Erkrankte an Lymphödemen leiden (153, 280). Laut einer Analyse aus dem FOS-Register beläuft sich die Zahl der Betroffenen bei Männern auf etwa 25% und bei Frauen auf etwa 17% (152).

2.2.10 Fabry-spezifische Symptome bei Frauen

Zu den Symptomen, welche am frühesten bei Frauen einsetzen, gehören Akroparästhesien und gastrointestinale Beschwerden. In einer Untersuchung von Whybra et al. traten Akroparästhesien bei 20 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 10 Jahren auf (67). Das früheste Alter lag bei 4 Jahren, das späteste bei 23 Jahren (28). In einer Studie von Deegan et al. mit 303 Frauen, lag das durchschnittliche Eintrittsalter neurologischer Symptome bei 16 Jahren (+/-14) gefolgt von gastrointestinaler Beschwerden mit 21 Jahren (+/- 17) (28).

Im Folgenden sind die häufigsten Symptome bei Frauen mit M. Fabry aus bestehender Literatur zusammengefasst (Tab. 1).

Tabelle 1 Häufigste Symptome bei Frauen mit M. Fabry nach Studien

häufigste Fabry-spezifische Symptome	Studien					
	MacDermot et al. 2001 (UK)(6)	Deegan et al. 2006 (EU FOS-Register)(28)	Wang et al. 2007 (USA)(66)	Bouwman et al. 2012 (NL)(10)	Arends et al. 2017 (NL, DE, UK) (klassischer Phänotyp)(88)	Arends et al. 2017 (NL, DE, UK) (atypischer Phänotyp)(88)
Akroparästhesien	42/60 (70%)	192/248 (77%)	26/40 (65%)	36/62 (58%)		
Gastrointestinale Beschwerden	35/60 (58%)	124/248 (50%)		51/62 (81%)		
CV		99/248 (40%)				
Palpitationen		50/248 (20%)	8/38 (21%)	29/61 (48%)		
Fatigue	40/60 (67%)		24/51 (59%)	55/62 (89%)		
Depressionen			21/34 (62%)	34/62 (55%)		
Tinnitus	15/60 (25%)	71/248 (29%)	22/38 (58%)			
Schwindel		80/248 (32%)		37/62 (60%)		
Kopfschmerzen				36/62 (60%)		
Proteinurie		86/248 (35%)				
HCM		65/248 (26%)			59/132 (44.7%)	40/128 (31.2%)
Zerebrovaskuläre Ereignisse		61/248 (25%)			16/147 (10.9%)	6/148 (4.1%)

2.3 Therapie

Seit 2001 existiert eine spezifische Therapie für M. Fabry. Primäres Ziel der Therapie ist das Aufhalten einer Progression der Speichererkrankung und das Verhindern ihrer Folgeschäden. Ein früher Einsatz ist daher unumgänglich. Die derzeitige Erstlinientherapie umfasst eine Enzymersatztherapie (Agalsidase alfa und Agalsidase beta) und eine Chaperon-Therapie (Migalastat), welche monotherapeutisch eingesetzt werden (281).

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Therapiemöglichkeiten erläutert und ihre Vor- und Nachteile, wie Limitationen dargestellt. Außerdem wird der aktuelle Forschungsstand zu neuen Formen der ERT, zur Substratreduktionstherapie (SRT) und zur mRNA- wie Gentherapie vorgestellt (162, 282).

2.3.1 Enzymersatztherapie (ERT)

Die Enzymersatztherapie besteht aus rekombinantem α -Galaktosidase A. Sie wird seit 2001 erfolgreich eingesetzt und bildet die erste Therapie bei M. Fabry mit dem höchsten Erfahrungswert.

Bis 2023 wurden zwei verschiedene Wirkstoffe eingesetzt. Agalsidase alfa (Replagal[®]), welches aus humanen Fibroblasten, der Fibrosarkom-Zelllinie HT-1080, gewonnen wird, und Agalsidase beta (Fabrazyme[®]), welches aus Ovarialzelllinien chinesischer Hamster (CHO= Chinese Hamster Ovary) stammt. Die beiden Wirkstoffe unterscheiden sich im Wesentlichen hinsichtlich ihres Glykosylierungsmusters (283). Beide Präparate werden 2 Mal die Woche intravenös appliziert, in jeweiligen Dosen von 0,2mg/kg/KG und 1 mg/kg/KG (281).

Der Einsatz beider Präparate wird gleichermaßen empfohlen, da sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirkung und klinisch relevanter Endpunkte (Tod, Schlaganfall, Herzinfarkt und terminale Niereninsuffizienz) identifizieren ließen (11, 284). Seit 2023 ist eine weitere Enzymersatztherapie namens Pegunigalsidase alfa zugelassen, welche aufgrund einer längeren Halbwertszeit alle 4 Wochen intravenös appliziert werden kann. Im Abschnitt 2.3.3 *neue Therapieansätze* wird näher auf dieses Präparat eingegangen.

2.3.1.1 Datenlage zur Wirksamkeit einer ERT

Bei Männern und Frauen konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass sowohl Agalsidase alfa als auch Agalsidase beta zu einer Reduktion bzw. Stabilisierung von Gb3 und Lyso-Gb3 im Plasma, zu einer Reduktion von Gb3 im Urin sowie zu einer Abnahme der Gb3-Speicherung in renalen, kardialen und kutanen Endothelzellen führen konnte (17, 285-292). Gb3 und Lyso-Gb3 konnten als Korrelationsfaktoren in Hinblick auf den Schweregrad identifiziert und dessen Reduktion wie Stagnation als krankheitsverbessernd nachgewiesen werden (293, 294).

Sowohl Agalsidase alfa als auch Agalsidase beta konnten in klinischen Studien für beide Geschlechter einen Abfall der eGFR entschleunigen, jedoch keine signifikante Verbesserung der Albuminurie/Proteinurie erzielen (33).

Beide Wirkstoffe konnten die linksventrikuläre Masse stabilisieren bis reduzieren (24, 175, 288, 291, 295-298) und konsekutiv eine Verbesserung der klinischen Symptomatik entsprechend der NYHA-Klassifikation bewirken (291, 299, 300). Außerdem nahmen beide Wirkstoffe einen positiven Einfluss auf gastrointestinale Beschwerden (129, 213, 215).

Zudem konnte eine Metaanalyse von Sheng et al. den präventiven Effekt der ERT in Bezug auf Schlaganfälle durch eine geringere Wiederholungsrate belegen (301).

Die Lebensqualität wurde durch beide Präparate bei Männern und Frauen nachweislich verbessert (17, 53, 175, 286, 295, 302, 303).

Die Datenlage zur Linderung von Schmerzen hingegen ist nicht eindeutig. Es liegen sowohl Untersuchungen vor, welche eine Verbesserung durch die ERT (129, 175, 285, 290, 304) und welche die keinen bzw. keinen relevanten Einfluss durch die ERT auf das Schmerzerlebnis beobachteten (53, 291, 295). Ein positiver Effekt wurde aber nur bei Männern statuiert. Bei Frauen konnte bislang noch keine Verbesserung nachgewiesen werden (305).

Agalsidase alfa kann die Funktionen des Hörapparates und Gleichgewichtsorgans bei Männern stabilisieren bis verbessern (248, 253, 306) und bei Frauen zumindest stabilisieren (253). Einen ähnlichen Effekt hinsichtlich dieser Veränderung konnte Agalsidase beta nicht erzielen (21). Auch eine verbesserte Diaphoresis wurde nur für Agalsidase alfa belegt (304).

Es wurden zusätzlich Studien durchgeführt, die Veränderungen bei einem Präparatewechsel untersuchten. Lenders et al. beobachteten einen stärkeren Lyso-Gb3 Abfall bei der Umstellung von Agalsidase alfa auf Agalsidase beta (307). Durch Skrunes et al. konnte eine Zunahme der Gb3-Akkumulation in Podozyten bei einer Umstellung auf Agalsidase alfa wie eine Abnahme bei Rückumstellung auf Agalsidase beta gemessen werden (308). Für die Wirkstärke von Agalsidase beta sprechen zudem Daten, die bei einem Wechsel von alfa auf beta, eine Zunahme der eGFR wie eine Abnahme des MSSI (309, 310), der gastrointestinalen Symptome (308-310) und Schmerzen (309) detektierten. Dennoch konnten andere Studien bei einem Wechsel von Agalsidase beta auf alfa keine Unterschiede hinsichtlich eGFR (307, 311), Plasma Lyso-Gb3, Proteinurie und LV-Masse observieren (311). Je nach Krankheitsprogress und Symptommanifestation, kann also individuell zwischen den beiden Wirkstoffen abgewogen und umgestellt werden. Insgesamt existiert eine umfangreichere Datenlage zu Männern als zu Frauen.

Auch bei Kindern konnte eine Reduktion der Schmerzen (289, 312), eine Verbesserung der Herzfrequenzvariabilität (289, 312, 313) und der Diaphoresis (289) wie eine Abnahme von gastrointestinalen Beschwerden (314, 315) und der Konzentration von Gb3 im Serum und Urin nachgewiesen werden (26, 316).

Die Wirksamkeit der ERT wurde in Bezug auf die unterschiedlichen Verlaufsformen

nicht separat betrachtet. Der Nutzen für nicht klassisch Betroffene bleibt weiterhin unklar (79). Zudem weisen Patient:innen Unterschiede im Therapieansprechen auf, bedingt durch Zeitpunkt eines Therapiestarts, Compliance, genetische Varianten und Komorbiditäten (33).

2.3.1.2 Limitationen

Die ERT weist trotz ihres viel genutzten Einsatzes einige Limitationen auf. Zum einen verfügt die ERT nur über eine (i) geringe Gewebeaufnahme, zum anderen kann sie (ii) nicht die Blut-Hirn-Schranke passieren. Des Weiteren kann es (iii) zu Infusionsreaktionen und (iv) zur Induktion von Antikörpern gegen die ERT kommen. Zusätzlich muss sie (v) ein Leben lang 2wöchentlich intravenös verabreicht werden, was mit (vi) hohen Kosten verbunden ist (21, 282).

2.3.1.3 Verminderte Gewebeaufnahme

Die begrenzte Wirkung der ERT wird unter anderem durch eine beschränkte Gewebeaufnahme erklärt, welche durch eine geringe Bioverfügbarkeit bedingt ist. Vor allem die Leber nimmt im Rahmen des First-Pass-Effekts große Mengen des rekombinanten Enzyms auf, sodass nur noch kleinere Mengen die Kardiomyozyten und Podozyten erreichen, wodurch die limitierte Reduktion der dortigen Gb3-Speicherungen zu erklären ist (317, 318). Zusätzlich wird das Enzym durch die Zellen in verschiedenen Organen durch unterschiedliche Rezeptoren spezifisch für unterschiedliche Kohlenhydratstrukturen aufgenommen.

Auf molekularer Ebene wurde bislang die Mannose-6-Phosphat (M6P) gekoppelte Endozytose als Hauptaufnahmemechanismus der rekombinanten α -Galaktosidase A angenommen. Die Aufnahme hängt jedoch vom Grad der Glykosylierung und Phosphorylierung des Enzyms ab, welcher sich zwischen Agalsidase alfa und beta unterscheidet, da sich die posttranslationale Proteinmodifikation unter verschiedenen Spezies spezifisch verhält (180). So konnte bei der Blockade des M6P-Rezeptors die Aufnahme des rekombinanten α -Galaktosidase A in Fibroblasten unterbunden werden, nicht aber in Endothelzellen (319). Zudem sind für die Aufnahme in Podozyten, neben M6P, auch Megalin- und Sortilin-Rezeptoren verantwortlich. Eine Blockade aller dieser Rezeptoren führte lediglich zu einer um 39% reduzierten Aufnahme (320). Diese Ergebnisse lassen eine Aufnahme der ERT über weitere Mechanismen annehmen und lassen Raum für weitere Forschung zu.

2.3.1.4 Nichtpassieren der Blut-Hirn-Schranke

Keiner der rekombinanten Enzympräparate scheint die Blut-Hirn-Schranke überwinden zu können (21, 282). Untersuchungen ergaben heterogene Ergebnisse hinsichtlich des klinischen Einflusses der ERT auf MRT-Läsionen. In einem 2-Jahres-Follow-up unter Agalsidase alfa, blieb bei 6 Patient:innen der MRT-Nachweis von WMLs stabil, während dieser bei 3 weiteren Patient:innen zunahm. Bei einem Patienten fluktuierte das Bild und bei einem anderen Patienten war ein Rückgang festzustellen (321). In einem weiteren 27-Monats-Follow-up unter Agalsidase beta schienen sich die WMLs jedoch im Vergleich zur Placebo-Gruppe zu stabilisieren (44% vs. 31%). Die Autoren weisen hierbei auf eine Korrelation der WMLs und der cerebrovaskulärer Beteiligung hin. Ein positiver Effekt der ERT auf die durch M. Fabry bedingte Mikroangiopathie, welche durch die Enzymaufnahme in Endothelzellen bedingt ist, kann für die stabilisierende Wirkung ursächlich sein (322).

2.3.1.5 Infusions-assoziierte Reaktionen

Auch wenn die ERT im Allgemeinen gut vertragen wird, können aufgrund ihres Applikationsweges, Infusions-assoziierte Reaktionen auftreten, welche überwiegend moderat und reversibel sind (33). Am häufigsten wurden innerhalb der ersten 13 Infusionen Fieber und Schüttelfrost beobachtet (323). Weiterhin sind Kopfschmerzen, Flush, Parästhesien, Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen möglich (324, 325). Lebensbedrohliche, allergische Reaktionen sind selten, aber möglich (326). Von infusionsassoziierten Reaktionen wurde unter Agalsidase beta mit 67% (325) häufiger berichtet als unter Agalsidase alfa mit 14% (324). Dabei wird eine Korrelation zwischen Reaktionsauftreten und Mutationstyp vermutet. Bei Männern mit einer Nonsense- oder Null-Mutation kam es häufiger zu Infusionsreaktionen. Auch ein positiver Anti-Agalsidase-IgG-Antikörper-Status ergab eine positive Verknüpfung, welcher im Nachfolgenden näher beleuchtet wird (323, 327).

2.3.1.6 Anti-Medikamenten-Antikörper

Immunologische Reaktionen können den Behandlungserfolg beeinträchtigen. Die ERT zeigte bereits in vitro eine Antikörper-Cross-Reaktivität (328) und führte bei 40% der behandelten Männer zu einer IgG-Antikörperbildung (323, 327), die gegen die ERT gerichtet ist und neutralisierend auf diese wirkt (328). Dabei soll sich ein ERT-Antikörperkomplex bilden, der dann von Makrophagen erkannt und internalisiert wird (328).

Vor allem Männer mit einer klassischen Ausprägung sind von einer Antikörperbildung

betroffen (329), während bei Frauen eine Antikörperbildung typischerweise ausbleibt. Antikörper bilden sich vor allem bei der Therapie mit Agalsidase beta (330). Agalsidase beta induzierte in einer Untersuchung von Germain et al. bei etwa 91% der behandelten Männer Medikamente-assoziierte Antikörper (287). Während Agalsidase alfa in einer randomisierten Studie von Hughes et al. lediglich bei etwa 20% der Männer Antikörper induzierte (288). Eine Antikörperbildung entwickelt sich bereits in den ersten 3-6 Monaten nach Therapieeinleitung (323, 327). Eine Antikörperbildung ist mit einer stärkeren Akkumulation von Gb3 in Haut (331) und Urin (328, 332) wie Lyso-Gb3 in Plasma (327, 330, 332, 333), einer Symptomverschlechterung, einer Zunahme der LVM (327) und Nierenfunktionseinbußen (329, 333) assoziiert.

Bei nachlassender Therapiewirkung wird eine Antikörperbestimmung mit nachfolgendem Präparatewechsel empfohlen (33). Eine mögliche Alternative bietet die Umstellung auf Migalastat, ein Chaperon, der der erste seiner Klasse bei der Therapie von M. Fabry ist und auf dem im Abschnitt 2.3.2 näher eingegangen wird. Zudem wird über eine Eskalierung der ERT-Dosis, zur Enzymsättigung mit konsekutiver Antikörper-Neutralisierung (334), wie über eine immunmodulierende Therapie diskutiert (333, 335).

2.3.1.7 Zeitpunkt zum Starten einer ERT

Die Wahl des richtigen Zeitpunktes für eine Therapie erfolgt abhängig von Geschlecht, Familienanamnese und Krankheits Schwere. Die deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von M. Fabry empfiehlt einen individuellen Einsatz bei Zeichen einer relevanten Organmanifestation unabhängig vom Alter (33).

Daten weisen ausnahmslos darauf hin, dass ein früher Einsatz mit einem besseren Outcome assoziiert ist (21).

Es konnte gezeigt werden, dass Männer mit einem klassischen M. Fabry von einem Einsatz einer ERT in Bezug auf klinische Ereignisse vor dem 25. Lebensjahr profitieren (23). Auch Frauen, die von einem Early-onset-Typ betroffen sind und bei denen bereits früh eine kardiale Fibrose einsetzt, scheinen von einem früheren ERT-Einsatz positiv beeinflusst zu sein. Positive Effekte können insbesondere vor messbarer Organmanifestation erzielt werden und den Progress der Krankheit sichtlich limitieren. Zudem konnte gezeigt werden, dass der frühzeitige Einsatz einer ERT für Patient:innen ohne kardiale Fibrose profitabel war, während die Gabe bei bereits eingesetzter Fibrose keinen signifikanten Effekt erzielte (24). Zudem war bei

noch nicht eingetretener Nierenbeteiligung ein eGFR-Einbruch geringer, als bei vorhandener Glomerulosklerose und Proteinurie (27, 296). Eine Analyse von Parini et al. zeigte, dass der frühe Beginn einer ERT in Kindheit bis Jugend vor einer Endorganschädigung schützt und Surrogatparameter stabilisiert. Männliche Patienten, die eine ERT vor ihrem 18. Lebensjahr erhielten, zeigten stabile jährliche Werte bezüglich eGFR, Proteinurie und LVMI. Patienten, die zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr eine ERT erhielten, zeigten einen jährlichen eGFR-Abfall und Patienten, die eine Therapie über dem 30. Lebensjahr hinaus starteten, einen jährlichen eGFR Abfall wie Proteinurie und LVMI Zunahme (22). In einer Analyse von Wilson et al. konnte ein ERT-Einsatz in einem früheren Alter das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse (25) und in einer Analyse von Germain et al. und Hopkin et al. die Nierendysfunktion reduzieren (26, 296).

Biegstraaten et al. verfassten 2015, als europäische Fabry-Arbeitsgruppe (EFWG=European Fabry Working Group), eine Empfehlung über den Start und das Beenden einer ERT bei M. Fabry (79), welche allgemeinen Konsens findet.

2.3.1.7.1 Empfehlungen zum Starten einer ERT nach Biegstraaten et. al.

Empfohlen wird bei klassisch betroffenen Männern eine Therapie so früh wie möglich zu starten, sobald ein Organ (z. B. Niere, Herz oder Gehirn) klinisch betroffen sind und bei klassisch betroffenen Männern ≥ 16 Jahren auch bei Abwesenheit von Symptomen bzw. Organmanifestationen einen Therapiestart zu erwägen.

Klinisch klassisch betroffene Frauen und Männer mit einem nicht klassischen M. Fabry sollten ebenfalls so früh wie möglich behandelt werden, sobald sich eine Mitbeteiligung der Nieren, des Herzens oder Gehirns zeigt.

Bei Frauen mit einem nicht klassisch ausgeprägten Fabry, bei denen sich frühe klinische Zeichen zeigen, von denen man ausgeht, dass sie durch M. Fabry bedingt sind, sollte eine Therapie in Erwägung gezogen werden.

Bei Patient:innen mit einer Niereninsuffizienz ($GFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$), einer Dialysepflichtigkeit oder einer kognitiven Verschlechterung sollte die Therapie individuell entschieden werden (79)

2.3.1.7.2 Empfehlungen zum Beenden einer ERT nach Biegstraaten et. al.

Bei Patient:innen, die ein Endstadium des M. Fabry erreicht haben oder von anderen Komorbiditäten betroffen sind, die eine Lebenserwartung von < 1 Jahr erwartbar machen, könne ein Beenden der ERT erwogen werden. Auch bei Patient:innen bei denen die Indikation nur aufgrund von neuropathischen Schmerzen gestellt wurde

und zusätzlich an einer kognitiven Verschlechterung jeglicher Ätiologie oder seit > 1 Jahr nur mangelhaft auf die ERT ansprechen, könne ein Absetzen der Therapie überlegt werden. Gleiches gilt für Patient:innen mit einer Niereninsuffizienz im Endstadium, ohne die Option auf eine Nierentransplantation, bei gleichzeitig vorliegender fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA IV). Bei Incompliance oder nicht regelhaftem Erscheinen zu Terminen sollte laut Biegstraaten et al. eine Therapie beendet werden. Grund für diese Empfehlungen ist die Annahme, dass Patient:innen, die eines dieser Kriterien erfüllen, womöglich nicht von einer ERT profitieren würden (79).

Trotz formulierter Kriterien erhielten in einer Untersuchung von Lenders et al., aus dem Jahr 2016, etwa ein Drittel aller Frauen keine Fabry-spezifische Therapie trotz bestehender Indikation (336). Eine konkrete Therapieempfehlung bei Frauen im gebärfähigen Alter mit einem Schwangerschaftswunsch geht aus dem Protokoll der europäischen Arbeitsgruppe nicht hervor (79).

2.3.2 Migalastat (Galafold®)

Migalastat (Galafold®) ist ein klein-molekulares, pharmakologisches Chaperon, welches selektiv und reversibel an die aktive Seite der α -Galaktosidase A bei Vorliegen spezieller, sogenannter „amenabler“ Mutationen bindet. Dabei handelt es sich grundsätzlich um Missense-Mutationen, bei denen eine Restenzymaktivität i.d.R. noch besteht. AGLA-Proteinvarianten werden als amenable eingestuft, wenn eine Wirkung durch Migalastat in vitro nachgewiesen werden konnte. Chaperone sind Proteine oder niedermolekulare Substanzen wie Aminosucker, welche an Proteine binden und diese zu einer korrekten Faltung induzieren und entsprechend stabilisieren. Migalastat stabilisiert zum einen die α -Galaktosidase A und fördert zum anderen den Transport zu den Lysosomen, wo die α -Galaktosidase A die akkumulierenden, abzubauenen Substrate katabolisiert (337-343). Die für M. Fabry zugelassene Chaperontherapie ist seit 2016 erhältlich.

Einen unverkennbaren Vorteil bietet Migalastat, im Vergleich zur bisherigen Enzymersatztherapie, indem es oral verfügbar ist, was Patient: innen die Einnahme wesentlich vereinfacht. Nachteil ist, dass Migalastat nur bei voraussichtlich 35-50% anwendbar ist und somit für Patient: innen mit nicht amenablen Mutationen verwehrt bleibt (342).

2.3.2.1 Datenlage zur Wirksamkeit

Im Rahmen von zwei Zulassungsstudien ergab Migalastat bei amenablen Mutationen durchweg gute und signifikante Ergebnisse. In der FACETS-Studie wurde Migalastat an ERT-naiven Patient:innen getestet (343) und in der ATTRACT-Studie wurde Migalastat an bereits mit ERT vorbehandelten Patient:innen untersucht (342). Migalastat konnte bei ERT-naiven Patient:innen Plasma-Lyso-Gb3- und Gb3-Einschlüsse in renalen Kapillaren sowie in Podozyten als auch die LV-Masse signifikant reduzieren. Ein Unterschied in der eGFR, Proteinurie oder Gb3-Urinausscheidung konnte im Vergleich zur Placebogruppe jedoch nicht festgestellt werden (343).

Bei ERT vorbehandelten Patient:innen gelang es, relevante Parameter wie die renale Funktion und Lyso-Gb3 Plasmakonzentrationen zu stabilisieren und die LV-Masse des Herzens sogar zu reduzieren. Im Vergleich konnte die ERT in Bezug auf die LV-Masse keine signifikante Verbesserung erzielen (342). Einen positiven Einfluss nahm Migalastat nach 6 Monaten auf das Vorkommen von Diarrhoe im Vergleich zur Placebogruppe (343, 344).

Während einer Phase-4-Studie mit Patient:innen unter realen Bedingungen fiel die Datenlage, insbesondere die der Nierenfunktion betreffend, etwas heterogener aus. Bezüglich des LVMI konnte nachgewiesen werden, dass Migalastat stets zu einer Reduktion führte (345-349). Auch Plasma-Lyso-Gb3 konnte unter realen Bedingungen bei therapienaiven Patient:innen reduziert bis stabilisiert werden und bei ERT-Vorbehandelten auf einem stabilen Niveau gehalten werden (346, 347). Bisher konnte kein positiver Effekt auf Schmerzen beobachtet werden (342, 343, 348). Migalastat konnte in der FACETS-Studie für Teilaspekte des SF-36 Scores eine Verbesserung der Lebensqualität erzielen und wies im Rahmen der ATTRACT-Studie gegenüber der ERT stabile Ergebnisse auf (342).

Unter Migalastat traten in der Langzeitbeobachtung innerhalb von 30 Monaten weniger Akutereignisse auf als unter einer ERT (349). Nur die eGFR verschlechterte sich in 2 Untersuchungen signifikant, konträr zu der FACETS- und ATTRACT-Studie (346, 347). Muntze et al. vermuteten einen Zusammenhang mit der gleichzeitigen Einführung von ACE-Inhibitoren, welche eine zusätzliche Belastung für die Nierenfunktion darstellen könnten (346), während Lenders et al. einen Zusammenhang bei Patienten mit Hypotonie (<120 mmHg) feststellten (347, 348). Andererseits konnte in weiteren Studien eine stabile eGFR unter Migalastat

verzeichnet werden (349-351).

Weiteren Ansatzpunkt für die Erklärung differierender Ergebnisse geben Daten, die darauf hindeuten, dass "in vitro" detektierte Amenabilität mit der "in vivo" divergiert. Derzeitige Studien haben beim Einsatz von Migalastat bei einigen als in vitro klassifizierte amenable Mutationen eine ineffiziente Aktivität der α -Galaktosidase A in vivo beobachten können, was mit einem Anstieg der Lyso-Gb3-Konzentration im Plasma einherging (347, 352, 353). Die initial auf 35-50% geschätzte Ansprechrate scheint demnach geringer auszufallen (342). Bei in vitro detektierten amenablen Mutationen, wird eine engmaschige Kontrolle hinsichtlich des Therapieerfolgs empfohlen, um frühzeitig einen Wechsel auf eine ERT veranlassen zu können (21).

2.3.2.2 Vorteile gegenüber der ERT

Einen großen Vorteil bietet Migalastat gegenüber der ERT, indem es als Chaperontherapie keine immunologischen oder Infusions-bedingten Nebenwirkungen aufweist bzw. keine darunter erwartet werden (342).

Die orale Applikation von Migalastat eröffnet weitere Vorteile: Durch seine kleine Molekülgröße ergibt sich ein höheres Verteilungsvolumen (76,5-133L) (354) im Vergleich zur ERT, was eine bessere Organ- und Gewebepenetration suggeriert (355) und im Mausmodell veranschaulicht werden konnte (356). Außerdem konnte in Gehirnen von transgenen Mäusen eine erhöhte α -Galaktosidase-A-Aktivität und reduzierte Gb3-Konzentrationen ermittelt werden (338), was ein Passieren der Blut-Hirn-Schranke wahrscheinlich macht (355). Zudem wird erhofft, dass eine orale Aufnahme der Chaperone zu konstanteren Plasma-Spiegeln von Lyso-Gb3 führt (342).

Insgesamt bietet Migalastat eine gleichwertige orale Alternative (342) zur bisher eingesetzten ERT und wird bei Patient:innen mit amenablen Mutationen in der aktuellen deutschen Leitlinie zur Therapie von M. Fabry, trotz fehlender Langzeitdaten, empfohlen (33).

2.3.2.3 Verträglichkeit

Migalastat zeigte in bisherigen Untersuchungen eine gute Verträglichkeit (348, 349). Häufigste Nebenwirkungen bildeten Kopfschmerzen und Nasopharyngitiden (342, 343).

2.3.3 Neue Therapieansätze

Da bisher eingesetzte Therapiemöglichkeiten ihre Grenzen aufweisen, wird an weiteren Behandlungsoptionen geforscht. Im Folgenden werden diese erläutert.

Seit Mai 2023 ist Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) in der EU zugelassen. Eine pegylierte rekombinante Form der α -Galaktosidase A, welche eine höhere Plasmahalbwertszeit aufweist (357-359) und somit eine monatliche Infusion erlaubt (359). Pegunigalsidase alfa wird aus Tabakpflanzen gewonnen und besitzt kein M6P auf seiner Zelloberfläche (357), was einen alternativen Zellaufnahmeweg und daher ein anderes Verteilungsmuster als die herkömmliche ERT vermuten lässt (21). In 19% der Fälle entstanden ERT-vermittelte Antikörper, welche nach einem Jahr aber nicht mehr nachweisbar waren (358). Eine protektive Wirkung wird hierbei einer anderen Glykosylierung und der PEGylierung (prinzipiell nicht immunogen) zugeschrieben (360). In einer Phase-I- und Phase-2-Studie konnte nachgewiesen werden, dass Pegunigalsidase alfa die gewünschte Wirkung erzielt, indem es zur Senkung von Plasma-Lyso-Gb3 und -Gb3 Konzentrationen in Nierenkapillaren, zur Verbesserung des BPI-Scores, gastrointestinaler Beschwerden und dem MSSl, wie zu einer Stabilisierung von eGFR, Proteinurie und LV-Masse führte. Außerdem entstand unter der Therapie keine de novo Fibrose (358). In einer 12-24 Monate anhaltenden Zulassungsstudie mit 78 Patient:innen wurde Pegunigalsidase alfa mit Agalsidase beta verglichen. Es zeigte sich kein Unterschied in der Nierenfunktion zwischen beiden Präparaten. Unter Pegunigalsidase alfa konnte eine signifikante Abnahme von Gb3-Konzentrationen im Blut und in den Nieren beobachtet werden (361). Weitere Phase-III-Studien zur Effektivität sind bereits initiiert (359, 362).

Eine weitere Therapieoption bildet die aus Moos (*Physcomitrella patens*) abkömmliche α -Galaktosidase A, welche aufgrund ihres pflanzlichen Ursprungs statt M6P überwiegend terminale Mannose-Reste aufweist und damit einen anderen Weg der Zellaufnahme bedingt (363). Dadurch besteht die Möglichkeit einer ERT für Zellen, die keine M6P-Rezeptoren exprimieren, wie u. a. Endothelzellen, Nierenzellen, Kupferzellen, etc. Zudem konnte gezeigt werden, dass sie Urin-Gb3-Konzentrationen stärker reduzieren werden, als rekombinant hergestellte humane Enzyme (364).

Eine weitere Alternative bieten neue Substratreduktionstherapien. Venglustat und Lucerastat sind Ceramid-Glucosyltransferase-Inhibitoren, welche den ersten Schritt

der Glykosphingolipid-Biosynthese blockieren und somit die Produktion von Glykosphingolipiden und Gb3 reduzieren (282).

Venglustat konnte bei therapienaiven Patient:innen Plasma-Lyso-Gb3 und Gb3 Konzentrationen in kutanem Gefäßendothel über 3 Jahre hinweg reduzieren (365).

Unklar ist jedoch, ob Venglustat als Monotherapie bei stark reduzierter Enzymaktivität ausreichend wirkt, weshalb eine Kombinationstherapie diskutiert wird (282). Eine Kombinationstherapie ist besonders unter dem Aspekt der Überwindung der Blut-Hirnschranke relevant. Im Mausmodell konnte Venglustat Lyso-Gb3 und Gb3 Konzentrationen im Hirngewebe reduzieren (366).

Für Lucerastat wurde in einer Studie mit 14 Patient:innen gezeigt, dass die Kombinationstherapie mit ERT die Gb3 Konzentrationen im Plasma stärker reduziert als die ERT alleine (367). Für alle Substratreduktionstherapien ist kritisch zu bedenken, dass sie nicht nur die Bildung von Gb3 sondern auch anderer Glykosphingolipide hemmen (21, 282).

Ein weiterer neuer Therapieansatz ist die Gentherapie, die einen kausalen Lösungsansatz bietet. Sie induziert ein Ablesen eines korrekten GLA-Gens, durch virale oder nicht virale Vektoren per „In-vivo“- oder „Ex-vivo“-Technik (162).

Patient:innen wurden bereits in einer Phase-I- und Phase-II-Studie mit der „Ex-vivo“-Variante behandelt. Dabei wurden hämatopoetische Stammzellen der Patient:innen gewonnen, mit einem viralen Vektor plus intaktem Gen versehen und wieder den Patient:innen zugeführt. Generelle Limitationen der Gentherapie sind u. a. das mutagene Risiko, immunologische Reaktionen auf Vektor und Vektorprodukt sowie mangelnde Erreichbarkeit bestimmter Zellarten (21, 282).

Die mRNA-Therapie, welche ein neues Feld der Therapiemöglichkeiten in der Medizin insgesamt eröffnet, findet auch in der Forschung zur Behandlung von M. Fabry ihren Stellenwert. Hierbei wird gewünschte mRNA mit α -Galaktosidase A-Information in Lipidnanopartikel eingekapselt und intravenös verabreicht. Das gewünschte Enzym wird daraufhin in Hepatozyten produziert und anschließend in den Kreislauf geschleust (21, 282). In Tierversuchen konnte die mRNA-Therapie bereits Gb3 und Lyso-Gb3 in Herz, Nieren (368, 369) und Plasma (369) reduzieren. Dieser Effekt hielt mindestens 6 Wochen an, was größere Infusionsintervalle auch hier absehbar macht (368, 369). Die Fähigkeit, über die endogene Proteintranslation eine sichere Proteinfaltung, Glykosylierung und intrazelluläre Signalwege zu

induzieren und dabei anders als die Gentherapie kein mutagenes Risiko aufzuweisen, bietet unverkennbare Chancen (21, 282).

2.3.4 Adjuvante Therapie

Neben der Kausaltherapie kommen diverse adjuvante Behandlungsmaßnahmen zur symptomatischen Kontrolle bei M. Fabry zum Einsatz, die in der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von M. Fabry zusammengefasst sind (33).

2.4 Frauen mit M. Fabry in der Schwangerschaft - mit und ohne Enzyersatztherapie

Es gibt bisher nur wenige Daten zu M. Fabry bei Frauen in der Schwangerschaft und bislang wurde noch keine randomisierte Studie durchgeführt (370). Eine noch geringere Datenlage besteht zu Frauen in der Schwangerschaft, die eine Enzyersatztherapie erhalten haben. Grund hierfür sind zum einen die Rarität der hereditären lysosomalen Stoffwechselerkrankung, zum anderen führt ein meist milder und protrahierter Krankheitsverlauf bei Frauen zu einer verspäteten Diagnosestellung, oft viele Jahre nach einer vollzogenen Schwangerschaft. Überdies werden klinische Daten, wie bspw. Lyso-Gb3 im Blut, bei Frauen mit einem M. Fabry ohne Therapie nicht so engmaschig kontrolliert, wie welche mit Therapie, wodurch es zu massiven Datenlücken kommt. Sowohl der Einfluss der Erkrankung M. Fabry als auch dessen Enzyersatztherapie auf die embryonale/fetale Entwicklung ist bisher ungeklärt (370).

2.4.1 Enzyersatztherapie in der Schwangerschaft

Die aktuelle deutsche interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie bei M. Fabry (2023) spricht die Empfehlung aus, die Indikation zur ERT in der Schwangerschaft streng und vorsichtig zu stellen (33).

Zur konkreten Anwendung der ERT während der Schwangerschaft, bei bestehender Therapieindikation, bezieht sie jedoch keine klare Position.

Die Produktinformation für Agalsidase alfa weist darauf hin, dass beim Einsatz während der Schwangerschaft und in der Stillzeit Vorsicht geboten sei, da es nur begrenzte Daten gäbe. Tierexperimentelle Studien haben jedoch keine gesundheitsschädlichen Auswirkungen in Bezug auf Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung gezeigt. Auch die Fertilität bei männlichen Ratten sei unbeeinflusst. Es sei nicht bekannt, ob Replagal® in die Muttermilch übergehen

könne (324).

In der Produktinformation von Fabrazyme® (Agalsidase beta) wird die Anwendung nicht empfohlen, da keine hinreichenden Daten für die Verwendung bei Schwangeren und Stillenden vorlägen. Tierexperimentelle Studien zeigten, wie bei Agalsidase alfa, keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen auf embryonale/fetale Entwicklung. Fabrazyme® könne in die Muttermilch übergehen, weshalb vom Einsatz während der Stillzeit abgeraten werde. Es wurden keine Studien zur Frage nach Einflüssen auf die Fertilität durchgeführt (325).

Der Einsatz von Galafold® (Migalastat) wird in der Schwangerschaft nicht empfohlen (371), da es diesbezüglich nur sehr begrenzte Erfahrungen gäbe. Daher wird Frauen im gebärfähigen Alter zu einer wirksamen Verhütungsmethode bei Einnahme von Galafold® geraten. Tierexperimentell ist bei Kaninchen eine Entwicklungstoxizität, wenngleich nur bei maternal toxischen Dosierungen, beobachtet worden (379). Zudem ist Migalastat auch in der Stillzeit kontraindiziert, da eine Muttermilchpassage nicht ausgeschlossen werden kann (371, 372). Tierexperimentell ist bei Ratten Galafold® in die Muttermilch übergetreten. Auswirkungen von Migalastat auf die Fertilität beim Menschen sind bisher unklar. Tierexperimentell wurde nur bei männlichen Ratten eine vorübergehende und nach 4 Wochen vollständig reversible Infertilität beobachtet (371).

Einzelne Case Reports deuten jedoch auf einen vertretbaren Einsatz der ERT während der Schwangerschaft hin (12, 14, 15, 29-31, 370, 373), wenngleich der medikamentöse Einsatz auf einer individuellen und experimentellen Basis beruhe (370).

Insgesamt 13 Schwangerschaften wurden in Fallberichten dokumentiert (12, 14, 15, 29-31, 370, 373, 374), von denen 10 Schwangere eine ERT erhielten (12, 14, 15, 29-31, 370, 373). Zwei von ihnen haben die ERT kurzzeitig unterbrochen bzw. erst im Verlauf der Schwangerschaft begonnen. Von ihnen pausierte eine Patientin die ERT während des 1. Trimester und eine andere begann eine ERT ab der 8. SSW (29, 31). Eine weitere Patientin hatte die ERT bereits in der 4. Schwangerschaftswoche abgebrochen (15). Von 7 Gebärenden konnte außerdem Plazentamaterial gewonnen werden (12-15, 370, 374). In allen Fällen sind die Kinder gesund geboren worden, unabhängig von dem Einsatz einer Enzymersatztherapie oder dem kindlichen Fabry-Status (370). Bisher gibt es nur einen einzigen Fallbericht zu Migalastat in der Schwangerschaft. Hierbei handelte es sich um eine ungeplante Schwangerschaft

(372). Die Schwangerschaft verlief ohne schwerwiegende Komplikationen, und das geborene Kind war gesund.

In einer Studie von Holmes et al., bei der bei 45 Frauen der Einfluss von M. Fabry auf die Schwangerschaft retrospektiv beleuchtet wurde, waren 4 Frauen dabei, die eine ERT während der Schwangerschaft erhielten. Auch bei Ihnen seien keine Komplikationen detektiert worden (375).

In einer Untersuchung von Hughes und Mitarbeitern von 2018 wurde das Schwangerschaftsoutcome erstmalig bei einer größeren Kohorte aus dem FOS Register retrospektiv und observativ ermittelt. Dabei wurden Schwangerschaften von 21 Patientinnen mit einer ERT (ausschließlich Agalsidase alfa) mit denen von ERT-naiven Fabry-Patientinnen verglichen. Das Outcome sei bei 91,3% der 23 Schwangerschaften von 21 Patientinnen mit ERT und mit 96% der 75 Schwangerschaften von 52 ERT-naiven Patientinnen normal. Unter der Enzymersatztherapie seien keine Spontanaborte aufgetreten (32).

2.4.2 Schwangerschaftskomplikationen bei M. Fabry

M. Fabry manifestiert sich insbesondere über eine Sphingoglykolipidablagerung an den Gefäßen, was in der Theorie Komplikationen in der Schwangerschaft wie Präeklampsie/Eklampsie oder eine Plazentainsuffizienz denkbar macht. In einem Fallbericht von Kalkum et al. traten Zeichen einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) in der 34. SSW und eine Amniorrhaxis in der 36. SSW unter Agalsidase alfa auf. Die Schwangerschaft wurde durch eine Sectio beendet, und das Kind war gesund (29). In einer untersuchten Schwangerschaft von Madsen et al. wurde eine Pfropfpräeklampsie beschrieben, welche unter Methyldopa erfolgreich behandelt wurde. Das Outcome für Mutter und Kind war normal (370). Dabei litt die Patientin bereits vor der Schwangerschaft an dem Risikofaktor arterielle Hypertonie, die mit Enalapril und in der Schwangerschaft mit einem β -Blocker (Labetalol) behandelt wurde. Im Rahmen der Pfropfpräeklampsie trat eine Proteinurie mit einem Maximalwert von 225 mg/g (Albumin/Kreatinin (Urin)) auf, welche mit Ende der Schwangerschaft sistierte und auf Werte von unter 50 mg/g sank. In einer Analyse von Bouwman et al. war das Auftreten von arterieller Hypertonie und Präeklampsie bei 32 Frauen während 89 Schwangerschaften nicht signifikant, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 35 Frauen und 78 Schwangerschaften, erhöht. Ebenfalls nicht signifikant häufiger traten Frühgeburtlichkeit, postpartale Blutungen, Plazentaretention, Spontanaborte und intrauteriner Tod auf. Allein das Auftreten

einer Proteinurie während der Schwangerschaft wurde signifikant häufiger angegeben (10).

In einer retrospektiven Befragung von Holmes und Laney traten bei 45 Frauen während 100 untersuchten Schwangerschaften, Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Frühgeburt, Spontanabort und intrauteriner Fruchttod im Vergleich zur Normalbevölkerung ebenfalls nicht signifikant höher auf. Lediglich das Auftreten von Proteinurie und arterieller Hypertonie während der Schwangerschaft kam in der untersuchten Kohorte statistisch häufiger vor als in der Normalbevölkerung (375). Biopsien während und kurz nach einer Schwangerschaft konnten eine aktive renale Inflammation, im Sinne einer Komplementfaktor (C3)-Ablagerung in den Glomeruli nachweisen, welche laut Autoren durch die Schwangerschaft und M. Fabry getriggert sein könnte (372). Wobei eine entsprechende Inflammation im Rahmen einer renalen Beteiligung bei M. Fabry unabhängig von der Schwangerschaft vorliegen kann.

Es existieren keine klaren Ergebnisse bezüglich der postpartalen Persistenz der Schwangerschaftsproteinurie (10, 375). Haninger-Vacariu et al. beschrieben jedoch eine Regression bzw. ein Sistieren der Proteinurie nach Entbindung (372), sowohl ohne Therapie als auch mit Therapie mit Migalastat oder Agalsidase alfa.

2.4.3 Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft bei M. Fabry

Es stellt sich die Frage, welchen Einfluss die Grunderkrankung und die ERT auf den Schwangerschaftsverlauf hat.

In einer retrospektiven Analyse von Holmes und Laney wurden 41, überwiegend ERT-naive Frauen (37 ohne ERT und 4 mit ERT) zu ihren Krankheitssymptomen in der Schwangerschaft befragt. In der Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich Fabry-spezifische Symptome, u.a. Akroparästhesien, gastrointestinale Beschwerden, Proteinurie, Kopfschmerzen und postpartale Depressionen, während der Schwangerschaft verschlechtern können und Patientinnen darüber informiert werden sollten. Bei dieser Befragung wurden von den Patientinnen keine lebensbedrohlichen Komplikationen wie TIA, Apoplex oder Nierenversagen berichtet (375).

Einzelne Case Reports, die Schwangerschaftsverläufe prospektiv verfolgten, zeigten, dass sich die Nierenfunktion nicht verschlechterte.

In einer Registerstudie von Hughes und Mitarbeitern wurden bis zu 21 Schwangerschaften mit ERT und bis zu 15 Schwangerschaften ohne ERT bezüglich des Krankheitsverlaufs vor und nach einer Schwangerschaft verglichen. Dabei ergab

sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des klinischen Verlaufs im Vorher-Nachher-Vergleich (32). Untersucht wurde die eGFR zur Beurteilung der renalen Funktion, der LVMI zur Klassifizierung einer linksventrikulären Hypertrophie und der BPI (pain severity score und pain interference score) zur Graduierung von Schmerzen (32).

In einem beschriebenen Fallbericht von Madsen und Kollegen blieben die renale Funktion und die Proteinurie ein Jahr nach Geburt im Vergleich zu vor der Schwangerschaft ebenfalls unverändert (370).

Insgesamt lässt sich aus zusammengestellter Literatur die Tendenz erschließen, dass zum einen, eine Schwangerschaft bei Fabry-Patientinnen den klinischen Verlauf nicht relevant oder negativ beeinflusst und zum anderen, dass die Therapie die klinischen Parameter auch in der Schwangerschaft stabilisiert (52).

2.4.4 Plazentaveränderungen

Im Rahmen der Schwangerschaft und im Hinblick auf mögliche Komplikationen, wurden in einigen wenigen Studien und Fallberichten die Mitbeteiligung der Plazenta und der fetalen wie maternalen Blutgefäße untersucht (12, 13) (Abb. 1, 2).

Histologische Untersuchungen an Plazentagewebe von Frauen mit M. Fabry ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Einerseits war bei einigen Schwangeren eine Gb3- und GL3 Ablagerung sowohl in maternalem als auch in fetalem Plazentagewebe nachweisbar (13-16, 374). Diese präsentierten sich als für M. Fabry charakteristische Myelinfiguren und Zebrakörper (13). Andererseits waren Plazenten anderer Frauen frei von Gb3- oder GL3-Speicherung oder anderen Pathologien (12, 370, 374).

Das Ausmaß und die Verteilung der Gb3- und GL3-Speicherung unterliegt einer großen Heterogenität und wird sowohl von maternalen als auch fetalen Eigenschaften beeinflusst (12, 13).

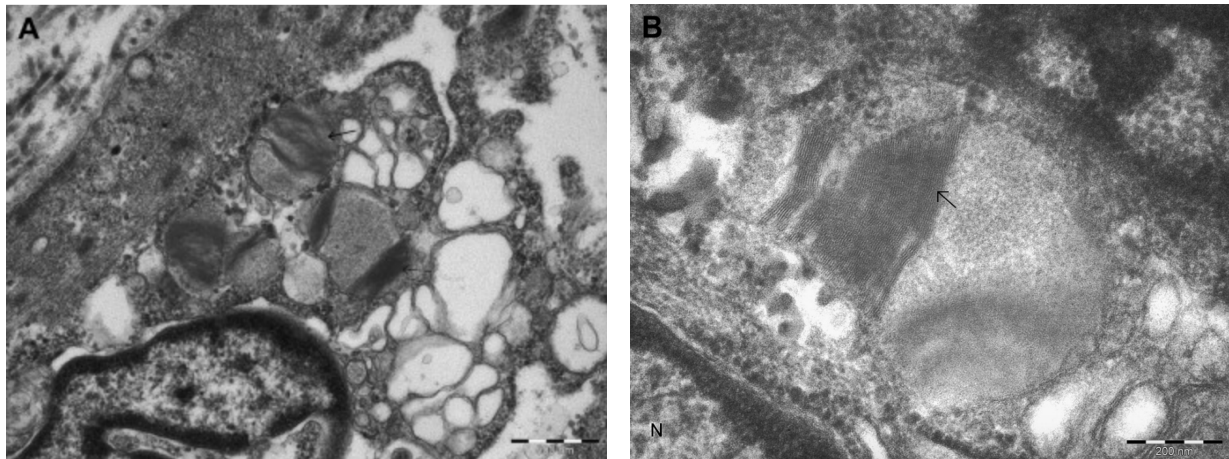
Eine Beteiligung der maternalen Plazenta wies man sowohl bei Frauen mit ERT als auch bei Therapie-naiven Frauen nach. Ein leichter Krankheitsverlauf scheint zu keiner oder nur zu einer geringeren Glykosphingolipid-Akkumulation zu führen, ein schwerer Krankheitsverlauf dagegen zu einer stärkeren Glykosphingolipid - Akkumulation (370).

Auch der Fabry-Status des Kindes hat einen Einfluss auf die plazentare Glykosphingolipid-Speicherung (370). Foeten ohne M. Fabry weisen selbst bei einem schwereren Krankheitsverlauf der Mutter keine Gb3- oder GL3-Akkumulation in der fetalen Plazenta auf (12, 13, 370), während es bei Foeten mit M. Fabry eher zu einer

plazentaren und fetalen Akkumulation von Glykosphingolipid zu kommen scheint (370). Einen zusätzlichen Einfluss auf den Grad der plazentaren Glykosphingolipid-Akkumulation hat das Geschlecht und damit die Restenzymaktivität der α -Galaktosidase A. Männliche Feten mit stark reduzierter Enzymaktivität scheinen höhere Gb3- und GL3-Ablagerungen aufzuweisen als weibliche Feten mit normaler bis leicht reduzierter Enzymaktivität (12, 13).

Unabhängig von der Plazenta konnten bereits Tsutsumi et al. intrazytoplasmatische, epitheliale Gb3 Einschlüsse in der Cornea eines Feten mit sehr geringer α -Galaktosidase-A-Aktivität bereits in der 22. SSW nachweisen (7). Laut Pitz et al. scheint die okuläre Beteiligung des M. Fabry mit der Krankheitsschwere zu korrelieren (232). Somit kann es in Abhängigkeit vom Mutationsvariante bzw. Phänotyp bereits vor der Geburt zu einer Akkumulation von Gb3 bei Feten, die ebenfalls an einem Fabry leiden, kommen.

Prinzipiell ist bekannt, dass die ERT eine Gb3- und GL3-Akkumulation in multiplen Zellen stabilisieren bis reduzieren kann (317). Der Effekt der ERT auf plazentares Gewebe wurde bisher nur in wenigen Fällen untersucht (12, 13). Die Dauer der ERT scheint einen relevanten Einfluss auf das Ausmaß der plazentaren Glykosphingolipid-Akkumulation zu haben. Frauen, die bereits vor Eintritt der Schwangerschaft erfolgreich mit einer ERT behandelt wurden, wiesen keine oder eine nur sehr geringe plazentare GL3-Speicherung auf, während bei nur kurzzeitig mit ERT behandelte oder unbehandelte Frauen eine stärkere plazentare GL3-Speicherung aufwiesen (13). Diese Resultate lassen darauf schließen, dass die ERT die plazentare Barriere möglicherweise überwinden oder zumindest Effekte an maternalem, plazentaren Gewebe erzielen kann.



Grafik aus M.G. Bouwman et al. Volume 31, Ausgabe 4, April 2010, p 344-346 (12)

Abbildung 1 (A): Endotheliale, glatte Muskelzelle mit Zebrakörpern (Pfeile) in einer Nabelschnurvene.

Abbildung 2 (B): Höhere Vergrößerung der Endothelzelle mit Zebrakörper (Pfeil), Periodizität 4,8 nm (Pfeil). N = Nukleus.

2.5 Sexuelle Entwicklung und sexuelle Funktionsstörungen bei Frauen

Eine Fall-Kontrollstudie von Bouwman et al. untersuchte das Alter bei Menarche von an M. Fabry erkrankten Frauen und verglich es mit einer gesunden Kontrollgruppe. Das Alter unterschied sich nicht signifikant und lag überwiegend zwischen dem 12. Und 15. Lebensjahr (10). Bereits erwähnte Studie von Hughes et al. aus dem FOS Register analysierte die Patientinnen neben Alter bei Menarche auch hinsichtlich des Menopausen-Eintritts. Verglichen wurden Patientinnen, die bisher noch keine Fabry-spezifische Therapie erhielten, mit Patientinnen, die mit Agalsidase alfa therapiert wurden. Das Alter beim Eintreten der Periodenblutung wie das Sistieren dieser unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Das durchschnittliche Alter bei Eintreten der Menarche von behandelten Patientinnen lag bei 12,8 Jahren und von unbehandelten bei 13,1 Jahren. Das Alter bei Eintritt der Menopause lag von behandelten Patientinnen bei 48,7 Jahren und von unbehandelten bei 49 Jahren (32), woraus man schloss, dass die Therapie den Beginn der Menopause nicht beeinflusst. Die Ergebnisse der Studie führten zu der Annahme, dass Patientinnen, die eine Therapie erhielten, einen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen, als die, die keine erhielten, sodass der Einfluss der Erkrankung auf die Pubertätsentwicklung unabhängig vom Phänotypen bzw. der Krankheitsschwere zu sein schien. Vergleicht man die Entwicklung der Frauen mit M. Fabry hinsichtlich Pubertät und Klimakterium mit der Normalbevölkerung, ergeben sich kaum Unterschiede. Angaben aus der Literatur, die Normalbevölkerung betreffend, ergeben ein mittleres Alter von 12-13 Jahren beim Einsetzen der Menarche (376) und ein Alter von 50-52 Jahren bei

Menopausen Beginn (377). Zusammenfassend konnte man bisher noch keinen Einfluss von M. Fabry auf die sexuelle Entwicklung der Frau feststellen. Die zuvor zitierte Studie von Bouwman et al. befragte außerdem prämenstruelle und menstruelle Symptome, Fertilitätsprobleme und Libidoverlust. Zwischen der Kontrollgruppe und den Fabry-Patientinnen gab es bezüglich der oben angegebenen Punkte keine signifikanten Unterschiede mit Ausnahme eines signifikanten Libido-Verlustes bei Fabry-Patientinnen. In der Befragung litt die befragte Kohorte signifikant häufiger an Fatigue, einem Benommenheitsgefühl und akralen Schmerzen, wodurch eine verminderte Libido unter anderem erklärbar wäre. Trotzdem bestand zwischen dem Libidoverlust und der Fatigue in beiden Gruppen keine signifikante Korrelation, weshalb eine Einschränkung der Libido als unabhängiges Symptom bei M. Fabry zu diskutieren ist (10). Eine Dauermedikation mit Antidepressiva und Co-Analgetika könnte einen zusätzlichen Erklärungsansatz bieten (378).

2.6 Fertilität

Eine verminderte Fertilität bei M. Fabry Patient:innen wird bislang nicht beschrieben. Eine Studie von Hauser et al. konnte bei 13 Patient:innen (6 Frauen und 7 Männer) einen unauffälligen Hormonhaushalt und normwertige Fertilitätsraten nachweisen (379). In einer multizentrischen, prospektiven Studie von Papaxanthos-Roche et al. konnte bei Männern Spermienabnormalitäten, jedoch keine verminderte Fertilität beobachtet werden (380). Auch Laney et al. konnten an 365 Patient:innen (242 Frauen und 134 Männer) keine reduzierte reproduktive Fitness nachvollziehen (381).

3.0 Material und Methoden

3.1 Genehmigung durch Ethikkommission

Diese Studie wurde durch die Ethikkommissionen der Landesärztekammern aller Bundesländer der teilnehmenden Zentren (Baden-Württemberg, Hamburg, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz; Kantonale Ethikkommission Zürich) zwischen 2018 und 2023 geprüft und zustimmend bewertet (Antragsnummer: 2020-15322_1). Zu den Dokumenten, die für diese Studie genehmigt wurden, gehörten eine Informationsschrift, eine Einverständniserklärung, ein Studienprotokoll und ein Umfragebogen.

3.2 Teilnehmer und Rekrutierung

Die Teilnehmerrekrutierung erfolgte postalisch über Studienflyer, über Sprechstunden der Prüfärzt:innen, telefonisch und über die Bekanntmachung der Studie im Newsletter der Morbus Fabry Selbsthilfegruppe e.V. (MFSH). Zu den teilnehmenden Zentren gehörten die Universitätsmedizin Mainz, das Uniklinikum Hamburg Eppendorf, die Uniklinik Köln, das Universitätsspital Zürich und das Nephrologicum (Markgräflerland MVZ GmbH) in Müllheim. Leitendes Studienzentrum war die Villa Metabolica an der Universitätsmedizin Mainz. Alle Patientinnen, die an der Umfrage teilnahmen, willigten schriftlich ein.

3.3 Studiendesign

Es wurden Informationen zu Krankheitssymptomen, gynäkologischer Krankheitsgeschichte, Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Stillzeit von 71 Patientinnen ab 18 Jahren mit einem genetisch bestätigten M. Fabry gewonnen, die in den letzten 20 Jahren schwanger waren und an eines der teilnehmenden Fabry Zentren betreut wurden. Das Studiendesign entsprach einer multizentrischen, retrospektiven, wie observativen Kohortenstudie. Es wurde eine Online-Befragung von Patientinnen mit Hilfe der Online-Umfrage-Applikation LimeSurvey durchgeführt, dessen Fragen im Anhang aufgelistet sind. Alternativ wurde der Fragebogen in Papierform oder mittels Excel über die Prüfärzte ausgefüllt. Zusätzlich wurden umfassende Daten aus den Krankenakten, dem Mutterpass und dem gelben Vorsorgeheft gesammelt. Daten von Patientinnen, die wir in unsere Studie einschlossen und welche nicht an der Umfrage teilnahmen, wurden lediglich aus den zur Verfügung stehenden Krankenakten ermittelt. Dabei erfolgte die Berufung auf das Landeskrankengesetz. Die Datendokumentation folgte der klinischen Praxis der deutschen Fabry-Kompetenzzentren für seltene multisystemische Erkrankungen. Alle klinischen Daten der Studienteilnehmerinnen wurden in drei Zeiträumen eruiert. Der 1. Zeitraum wurde bis zu einem Jahr vor der Schwangerschaft, der 2. während der Schwangerschaft und der 3. bis zu einem Jahr postpartal festgelegt. (In einzelnen Fällen wurden Messwerte bis zu 2 Jahre vor Eintritt der Schwangerschaft und nach Ende der Schwangerschaft ausgewertet.)

Die Studienteilnehmerinnen wurden in 2 Kohorten eingeteilt. Die eine Kohorte erhielt keine ERT und die andere erhielt eine ERT zu oben beschriebenen Zeiträumen. Dabei war die ERT-Kohorte klinisch schwerer betroffen.

Zur kardialen Beurteilung wurde mit Hilfe der transthorakalen Echokardiografie (TTE)

der linksventrikuläre Massenindex (LV Masse/Körperoberfläche) mit folgender Formel berechnet: $LV\ Masse/Körperoberfläche\ ((0,8\ x\ (1,04\ x\ ((LVEDD+IVSD+PWd)^3 - LVEDD^3)) + 0,6) / ((Größe\ (cm)\ x\ (Gewicht\ (kg)) / 3600)^{0,5})$ und mit der Elektrokardiografie das Vorliegen von Herzrhythmusstörungen erfasst. LVMI-Werte für Frauen werden wie folgt eingeteilt: Normalbereich (43-95 g/m²), leicht vergrößert (96-108 g/m²), moderat vergrößert (109-121 g/m²) und stark vergrößert ($\geq 122\ g/m^2$). Weiterhin wurde nach dem Vorliegen eines implantierten Herzschrittmachers gefragt. Eine arterielle Hypertonie lag, gemäß der ESC Richtlinien von 2018 (382), ab einem Blutdruck von $>140/90$ vor. Zur Einschätzung der renalen Funktion wurde folgende Parameter erhoben: eGFR (CDK-EPI Formel; eingeschränkt= $<90\ ml/min/1,73\ m^2$ gemäß KDIGO Kriterien von 2020 (383)), Albumin-Kreatinin-Quotient (ACR) aus dem Spontanurin (Albuminurie im schwangerschaftsfreien Intervall = $ACR \geq 30\ mg/g$ oder Albuminausscheidungsrate im Urin $\geq 30\ mg/d$ gemäß der aktuellen KDIGO Kriterien (383)); Protein-Kreatinin-Quotient (PCR) aus dem Spontanurin (Proteinurie im schwangerschaftsfreien Intervall = $PCR \geq 150\ mg/g$ oder Proteinausscheidungsrate im Urin $\geq 150\ mg/d$, gemäß der KDIGO Kriterien (383)). Während der Schwangerschaft wurde eine Proteinurie mit einer $PCR \geq 300\ mg/g$ oder mit einer Proteinausscheidungsrate im Urin $\geq 300\ mg/d$ definiert, gemäß der FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetric) und der deutsch-österreichisch-schweizerischen Leitlinie zu hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (384, 385). Zur Fabry-spezifischen Krankheitsaktivität wurde Globotriaosylsphingosin (Lyso-Gb3) aus EDTA-Plasma herangezogen (normwertig $<2,3\ \mu g/ml$).

Zur Bestimmung der Geno- und Phänotypen wurden folgende Datenbanken verwendet: <http://fabry-database.org>, <https://databases.lovd.nl/shared/variants/GLA/unique>, <http://fabrygenphen.com/menu/main/home>, <http://varsome.com>, <http://ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>. Bei Auswertungen in Bezug auf Mutationsvariante wurden Mutationen, welche als VUS klassifiziert wurden ausgeschlossen. Das Vorliegen folgender Symptome/Charakteristika wurde befragt: Cornea verticillata, Tortuositas vasorum, Angiokeratome, Akroparästhesien, gastrointestinale Beschwerden, Tinnitus, Dyshidrose, Kopfschmerzen, Migräne, Fatigue, Depressionen, Herzrhythmusstörungen, andere Herzbeschwerden (z.B. Palpitationen, atypische Thoraxschmerzen/-beschwerden), welche nicht genauer

definiert wurden und der Einschätzung jeweiliger Studienteilnehmerin unterlag. Zu thromboembolischen Ereignissen gehörten: TIA, Apoplex, TVT, LAE und Herzinfarkt.

Die Einteilung von möglichen Infusionsreaktionen erfolgte in leicht- mittel- und schwergradig, gemäß einer spezifizierten Einteilung von generalisierten Hypersensitivitätsreaktionen bei Enzyersatztherapiegabe nach Brown S.G. (386). Zu leichtgradigen Reaktionen gehörten: generalisierte Erytheme, Urtikaria, periorbitale Ödeme oder Angioödeme. Zu mittelgradigen Reaktionen zählten: Dyspnoe, Stridor, Giemen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel (Präsynkope), abdomineller Schmerz oder Enge in der Brust oder Kehle. Schwergradige Reaktionen entsprachen einer Zyanose oder einem $SpO_2 \leq 92\%$, einer Hypotension (SBP < 90 mmHg bei Erwachsenen), einer Desorientiertheit, einem Kreislaufversagen, einer Bewusstlosigkeit oder einer Inkontinenz.

Zusätzlich wurde die Einnahme folgender Medikamentengruppen dokumentiert: RAAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten); Analgetika (NSAIDs, Opioide); gerinnungshemmenden Wirkstoffe (Antikoagulantien: DOAKS, Vitamin K-Antagonisten, niedermolekulare Heparine und unfraktioniertes Heparin; Thrombozytenaggregationshemmer: Acetylsalicylsäure); Psychopharmaka (Antidepressiva, Antikonvulsiva, Antipsychotika, Psychostimulanzien (z.B. Methylphenidat)); Lipidsenker (Statine); Antiemetika (Antihistaminika, Dopamin-Rezeptor-Antagonisten, Serotonin-Rezeptor-Antagonisten), Antihypertensiva (Calciumantagonisten, periphere alpha1-Blocker, Zentral wirksame Antisymphotonika); Diuretika (Thiaziddiuretika, Schleifendiuretika); Sexualhormonen (Gestagene, Östrogene); Beta-Blocker; Schilddrüsenhormone; Kortikosteroide; Protonenpumpeninhibitoren.

In Abgrenzung zu den durch M. Fabry verursachten Symptomen wurde das Vorhandensein anderer Komorbiditäten erfasst, welche bestehende Symptome ebenfalls erklären können: Gerinnungsstörungen (APC-Resistenz, Antiphospholipidsyndrom etc.); Nierenerkrankungen (primäre (IgA-Nephropathie etc.) und sekundären Glomerulonephritiden, diabetische Nephropathie, hypertensive Nephropathie, Amyloidose u.v.m.); psychische Erkrankungen (Depressionen, Psychosen, Persönlichkeitsstörungen, ADHS etc.); Hauterkrankungen (atopische Dermatitis, Psoriasis, Ekzeme etc.); chronisch entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis Ulcerosa, Zöliakie etc.); entzündliche Gelenkerkrankungen: (z.B.

rheumatoide Arthritis); Kollagenosen (z.B. Lupus Erythematoses); Vaskulitiden (z.B. zerebrale Vaskulitis); arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Hypothyreose, Asthma (bronchiale, allergisches), Hypercholesterinämie, Adipositas, Anämie (z.B. Eisenmangelanämie), Karpaltunnelsyndrom.

Zur klinischen Beurteilung der Neugeborenen wurden folgende Werte aus Mutterpass und U-Heft erfasst: Geburtsmaße: Gewicht (g), Kopfumfang (cm), Körperlänge (cm) (Perzentilen-Zuweisung über Geburtsperzentilen-Rechner (<https://pedz.de>); Eutrophie (10.- 90. Perzentile), Hypotrophie (<10. Perzentile); Hypertrophie (>90. Perzentile); APGAR Score in 1./5./10. Minute (Der APGAR Score ist ein Akronym (Appearance, Puls, Grimace, Activity, Respiration; 10-9 Punkte = normal, 8-5 = grenzwertig, <5 = vitale Bedrohung des Neugeborenen); arterieller pH-Wert aus Nabelschnur (leicht azidotisch: 7,2- 7,29; mittelgradig azidotisch: 7,1-7,19; fortgeschritten azidotisch: 7,0-7,09) und Gestationsalter in SSW p.m. (Frühgeburt = <37 SSW p.m.; übertragene Schwangerschaft = ≥42 SSW p.m.). Als Fehlbildungen wurden alle körperlichen Anomalien gewertet, wie Herzfehler oder Hüftgelenksdysplasie, die bei Geburt oder in den U-Untersuchungen auffällig geworden sind. Zu frühgeburtlichen Komplikationen zählten Komplikationen, die auf eine Frühgeburtlichkeit zurückzuführen sind (bspw. Neugeboreneninfektion, Atemnotsyndrom und andere Ursachen für eine eingeschränkte postnatale Adaptation, wie Komplikationen, die i.R. einer intensivmedizinischen Therapie und Überwachung aufgetreten sind).

Folgende Schwangerschaftskomplikationen wurden erfragt: Proteinurie (nicht näher definiert); Gestationshypertonie (arterielle Hypertonie >140/90 erstmals in der Schwangerschaft), Präeklampsie (Blutdruckwerte ≥140/90 mmHg und eine zusätzliche Organschädigung, wie z.B. Eiweißausscheidung im Urin ≥300mg/24h); HELLP-Syndrom, Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Zervixinsuffizienz, Auffälligkeiten im Ultraschall, Erbrechen, Oligohydramnion, Polyhydramnion, präpartale Blutungen (incl. Abortus imminens), postpartale Blutungen, Gestationsdiabetes, Abort (= Fehlgeburt, lebloses Neugeborenes und Geburtsgewicht = <500g; Frühabort = <16. SSW p.m.; Spontanabort (<20. SSW p.m.)); Infektionen (TORCH).

Die Stillzeit beinhaltete sowohl die Zeit, in welcher vollgestillt als auch teilgestillt worden ist in Monaten.

3.4 Umfrage-Design

Die Studienteilnehmerinnen füllten einen Fragebogen mit dem gleichnamigen Titel der Studie „Schwangerschaftsverlauf bei M. Fabry mit und ohne Enzymersatztherapie“ aus, welcher sich in sechs Teile gliederte: Soziodemographische Daten, gynäkologische Vorgeschichte, Erkrankungsverlauf, Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit. Die Fragen sind in der Tabelle 12 im Anhang zusammengefasst. Der Fragebogen beinhaltete insgesamt 216 Fragen. Je nach Häufigkeit der Schwangerschaften und der Anzahl der Kinder wiederholten sich die jeweiligen Fragen.

3.5 Statistische Analyse

Es fand eine Zuordnung der Patientinnen in 2 Kohorten (Patientinnen, welche keine ERT während des beobachteten Zeitraums und Patientinnen, welche Agalsidase alfa während des beobachteten Zeitraums erhielten) statt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Kategoriale Variablen wurden als Zahlen und relative Häufigkeiten in Prozent angegeben. Kontinuierliche Daten wurden entsprechend ihrer Kohorte mit vergleichenden T-Tests analysiert. Kategoriale Variablen wurden mit dem Pearson's Chi-Quadrat-Test (bei Ausprägungen über zwei) und dem exakten Test nach Fisher (bei Ausprägungen gleich zwei) analysiert. Vergleiche mit zuvor berichteten Literaturwerten bei Frauen mit M. Fabry und Schätzwerten aus der allgemeinen Bevölkerung erfolgten mittels eines nicht parametrischen Tests auf Binomialverteilung. Bei signifikanten Ergebnissen wurde der Phi-Koeffizient für den Zusammenhang zwischen zwei binärer Variablen und der Hedges' Korrekturfaktor für die Effektstärke linearer Variablen bei kleinen Stichproben berechnet. Werte zwischen 0,1-0,3 wurden als schwache, 0,3-0,5 als mittlere und >0,5 als starke Effekte interpretiert. Ergebnisse wurden bei einem p-Wert von <0,05 als signifikant gewertet und das Konfidenzintervall auf 95% festgelegt. Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS Statistics 27.

4.0 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

Aus den 5 teilnehmenden Zentren konnten 78 Frauen mit M. Fabry ermittelt werden,

die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Davon konnten 71 Frauen in die Studie eingeschlossen werden, von denen 132 Schwangerschaften aus den letzten 20 Jahren dokumentiert wurden. 7 Frauen wurden ausgeschlossen, da die Datenmenge zu gering war. Insgesamt 49 Frauen füllten den Fragebogen aus. Davon haben 20 die Onlineversion und 9 einen entsprechenden Papierfragebogen ausgefüllt. Bei 20 Frauen wurde der Fragebogen in Sprechstunden mittels Excel-Tabelle ausgefüllt. Von 69 Frauen konnten Informationen aus den Krankenakten mit entsprechenden Verlaufseinträgen und Laborwerten gesammelt werden und von 35 Frauen lag ein Mutterpass und/oder U-Heft bzw. Äquivalent (z.B. stationärer Geburtsbericht) vor. Es wurden 99 Schwangerschaften von 50 Frauen dokumentiert, welche keine zielgerichtete Therapie während einer Schwangerschaft erhielten und 33 Schwangerschaften von 20 Frauen, die während der Schwangerschaft eine Enzymersatztherapie erhielten. Sowie 36 Patientinnen, die während der 62 Stillzeiten keine und 17 Patientinnen, die während der 26 Stillzeiten eine Enzymersatztherapie erhielten. In Tabelle 2 findet sich eine Übersicht.

Bei 39 Frauen war die Diagnose M. Fabry während 55 Schwangerschaften noch nicht bekannt. Hingegen wurde die Diagnose bei 36 Frauen vor 53 Schwangerschaften bereits gestellt. 16 Frauen mit bekannter Diagnose erhielten während 20 Schwangerschaften keine ERT, entweder weil keine Therapie indiziert oder erwünscht war. Die Patientinnen erhielten in der Schwangerschaft die Präparate Agalsidase alfa (Replagal[®]) und Agalsidase beta (Fabrazyme[®]), die zur kausalen Behandlung des M. Fabry zugelassen sind und deren Einsatz während der Schwangerschaft nicht ausdrücklich kontraindiziert, aber auch nicht empfohlen wird. Keine der Patientinnen erhielt während der Schwangerschaft eine Chaperontherapie mit Migalastat (Galafold[®]), dessen Einsatz in dieser Phase aktuell nicht empfohlen wird. In der Stillzeit erhielten die Patientinnen alle 3 Präparate. 15 Patientinnen erhielten Replagal, 1 Patientin erhielt Fabrazyme und 1 Patientin erhielt Galafold während der Stillzeit.

Bei allen Patientinnen, die eine ERT in der Schwangerschaft und Stillzeit erhielten, erfolgte die Therapieverabreichung gemäß Leitlinie. Das Durchschnittsalter der Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose lag bei 29,7 Jahren (N = 69). Das Alter bei der Umfragerhebung lag durchschnittlich bei 38 Jahren (N = 71). Frauen, welche eine ERT während der Schwangerschaft erhielten, waren bei der Datenerhebung mit einem mittleren Alter von 33 Jahren durchschnittlich 7 Jahre jünger als diejenigen,

welche keiner ERT während der Schwangerschaft erhielten.

Tabelle 2 Anzahl und Prozentangaben (bezogen auf die Studie) der teilnehmenden Fabry-Zentren wie die Verteilung der Patientinnen, Schwangerschaften und Stillzeit mit ERT und ohne.

Fabry-Zentrum	Mainz	Zürich	Hamburg	Müllheim	Köln
Patientinnen	N = 27 (38,0%)	N = 23 (32,4%)	N = 15 (21,1%)	N = 5 (7,0%)	N = 1 (1,4%)
Schwangerschaften	N = 43 (32,6%)	N = 52 (39,4%)	N = 22 (16,7%)	N = 13 (9,8%)	N = 2 (1,5%)
Schwangerschaften mit ERT (Patientinnen)	N = 19 (12)	N = 7 (4)	N = 2 (2)	N = 3 (1)	N = 2 (1)
Stillzeit mit ERT (Patientinnen)	N = 13 (9)	N = 7 (4)	N = 1 (1)	N = 3 (2)	N = 2 (1)
gesamte Anzahl an Schwangerschaften (Patientinnen)	N = 132 (68)				

4.1.1 ERT-Anamnese

Das mittlere Alter beim Start einer Fabry-spezifischen Therapie lag bei 31 Jahren (N = 42). Von 42 Frauen brachen 10 eine Fabry-spezifische Therapie, während des gesamten Krankheitsverlauf, ab (Agalsidase alfa (N = 7), Agalsidase beta (N = 3)). 8 von ihnen zugunsten einer Therapieumstellung und 2 endgültig (Agalsidase alfa (N = 1), Agalsidase beta (N = 1)). Die Therapieumstellung erfolgte in 5 Fällen auf die oral verfügbare Variante Migalastat, in einem Fall auf Agalsidase alfa und in 2 weiteren Fällen auf Agalsidase beta. Gründe für letztere waren Lieferengpässe. Die Patientinnen, welche die Therapie nicht wiederaufnahmen, taten dies aufgrund fehlender/milder Krankheitslast. Allgemein kam es unter der Therapie mit Agalsidase alfa in 20,6% (N = 7/34) zu Nebenwirkungen. 8,8% (N = 3/34) klagten über leichtgradige und 11,8% (N = 4/34) über mittelgradige Nebenwirkungen. Bei 5 Frauen, die Agalsidase beta erhielten, sowie bei 8 Frauen, welche Migalastat einnahmen, traten keine Nebenwirkungen auf.

4.1.2. ERT in der Schwangerschaft

20 Patientinnen erhielten während 32 Schwangerschaften eine ERT (Abb. 3). 19

Patientinnen erhielten Agalsidase alfa und eine Patientin Agalsidase beta. Aus dem Therapie erhaltenen Patientinnenkollektiv erhielten insgesamt 16 Frauen (27 Schwangerschaften) eine ERT (Agalsidase alfa (N = 26), Agalsidase beta (N = 1)) während der gesamten Schwangerschaft. Zwei Patientinnen erhielten die ERT (Agalsidase alfa) erst ab dem 2. Trimenon (3 Schwangerschaften), aufgrund ärztlicher Empfehlung und Angst vor schädlichen Einflüssen auf den Embryo im 1. Trimenon. 3 Patientinnen brachen die ERT (Agalsidase alfa) während der Schwangerschaft ab (13., 23., 38. SSW). Ursächlich waren Infusionssymptome (Übelkeit und Erbrechen) und persönliche Gründe (Unsicherheit/Angst vor schädlichem Einfluss) (Abb. 4).

Die Enzyersatztherapie (Agalsidase alfa) wurde in 4 Schwangerschaften von 3 Frauen während der gesamten Schwangerschaft bewusst, aus Angst vor medikamentös induzierten Komplikationen, pausiert und von 2 Frauen nach der Geburt und während der Stillzeit wiederaufgenommen (Migalastat (N = 1), Agalsidase alfa (N = 2)) (Abb. 4). Nur eine Frau nahm die Therapie bei Beschwerdefreiheit nicht wieder auf. Nebenwirkungen der ERT wurden während der Schwangerschaft überwiegend verneint. Lediglich eine Patientin gab eine leicht- bis mittelgradige allergische Reaktion auf Agalsidase alfa im Rahmen der Schwangerschaft an.

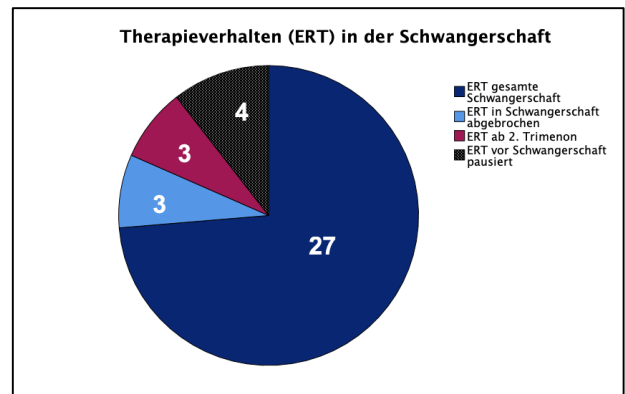
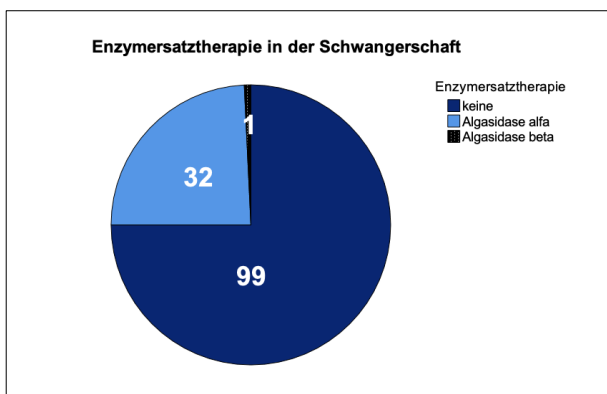


Abbildung 3 (links) Kreisdiagramm: Anzahl der Schwangerschaften mit Enzyersatztherapie und ohne.
Abbildung 4 (rechts) Kreisdiagramm: Therapieverhalten (ERT) in der Schwangerschaft nach Anzahl der Schwangerschaften

4.2 Gynäkologische Vorgeschichte

4.2.1 Alter bei Menarche

Im Mittel waren die Studienteilnehmerinnen (N = 56) bei ihrer Menarche 13,54 Jahre

alt (SD=1,49). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied, zwischen den Frauen, die jemals mit einer Fabry-spezifischen Therapie behandelt und Frauen, die noch nie mit einer Fabry-spezifischen Therapie behandelt wurden ($t(32,49) = -0,89$, $p = 0,38$). In Tabelle 3 sind Angaben aus der Literatur und der Normalbevölkerung aufgeführt.

Tabelle 3 Alter bei Menarche von Frauen mit M. Fabry (Mittelwerte und SD)

	behandelt*	nicht behandelt*	Hughes et al. (behandelt) (32)	Hughes et al. (unbehandelt) (32)	Bouwman et al. (10)	Normalbevölkerung (DE) (394)	p-Wert ^a (ERT vs. keine)
Alter bei Menarche	13,6 (1,52) (N = 35)	13,2 (1,48) (N = 17)	12,8 (N = 74)	13,1 (N = 57)	12 bis 15	12,8	0,38

^a T-Test bei unabhängigen Stichproben * bezogen auf Fabry-spezifische Therapie

4.2.2 Menstruationszyklus und Menstruationsbeschwerden

10,8% (N = 7/54) der Studienteilnehmerinnen gaben einen unregelmäßigen Menstruationszyklus an. 46,2% (N = 30/51) von ihnen gaben Bauch- und/oder Rückenschmerzen an. 10,8% (N = 7/51) der Frauen gaben eine Hypermenorrhoe an. 6,2% (N = 4/49) der Studienteilnehmerinnen litten unter einer verstärkten Migräne während der Menstruation und 3,1% (N = 2/50) gaben Kreislaufbeschwerden im Rahmen der Regelblutung an.

4.2.3 Verhütungsmethoden

Die häufigste Verhütungsmethode bei den untersuchten Frauen war die orale Kontrazeption mit 75,4% (N = 49/59), gefolgt von Kondomen mit 32,3% (N = 21/52). 20% (N = 13/52) verhüteten natürlich. 15,4% verwendeten zur Kontrazeption eine Spirale (N = 10/52), 7,7% einen Ring (N = 5/53), 3,1% ein Hormonimplantat (N = 2/51), 1,5% ein Diaphragma (N = 1/51) und 1,5% eine Dreimonatsspritze (N = 1/51).

4.2.4. Sexuelle Funktionsstörungen (Libidoverlust und Dyspareunie)

26% (N = 13/50) der Frauen gaben an, schon einmal an Libidoverlust und 18% (N = 9/50) an einer Dyspareunie gelitten zu haben oder zu leiden.

4.2.5. Gynäkologische Vorerkrankungen (zum Zeitpunkt der Schwangerschaft) und Voroperationen (vor Schwangerschaft)

9,3% (N = 5/54) der Frauen litten an einer Endometriose. 13,2% (N = 7/53) der Studienteilnehmerinnen gaben das Vorliegen von Ovarialzysten an. 5,8% (N = 3/52) der Frauen litten vor der Schwangerschaft an einer onkologischen Erkrankung der

weiblichen Geschlechtsorgane. In allen Fällen handelte es sich hierbei um Myome. An Voroperationen gaben 7,5% (N = 4/53) einen laparoskopischen Eingriff, 4,0% (N = 2/50) eine Zystektomie des Ovars, 1,9% (N = 1/52) eine Myomektomie und 1,9% (N = 1/52) eine Konisation an.

4.2.6. Anzahl Schwangerschaften

Durchschnittlich waren 65 Frauen der untersuchten Kohorte in ihrem bisherigen Leben 2,17 Mal (SD = 1,08) schwanger und gebären durchschnittlich 1,8 Kinder (SD = 0,88) (Abb. 5). Frauen (N = 42), welche nie eine Fabry-spezifische Therapie erhielten, waren 2,29 Mal (SD = 1,24) schwanger und gebären 1,88 Kinder (SD = 0,97) in ihrem bisherigen Leben. Dabei waren die Frauen (N = 20), welche vor einer Schwangerschaft Agalsidase alfa erhielten 2,05 Mal (SD = 0,61) schwanger und gebären 1,70 Kinder (SD = 0,66). Zwischen den beiden Kohorten ergab sich kein signifikanter Unterschied (Geburt: $t(52,55) = 0,86$, $p = 0,39$; Schwangerschaften $t(59,91) = 1,01$, $p = 0,32$). 2 Patientinnen, welche jeweils vor einer Schwangerschaft regelrecht mit Agalsidase beta (N = 1) und Migalastat (N = 1) behandelt wurden, waren 1 Mal schwanger und gebären 1 Kind.

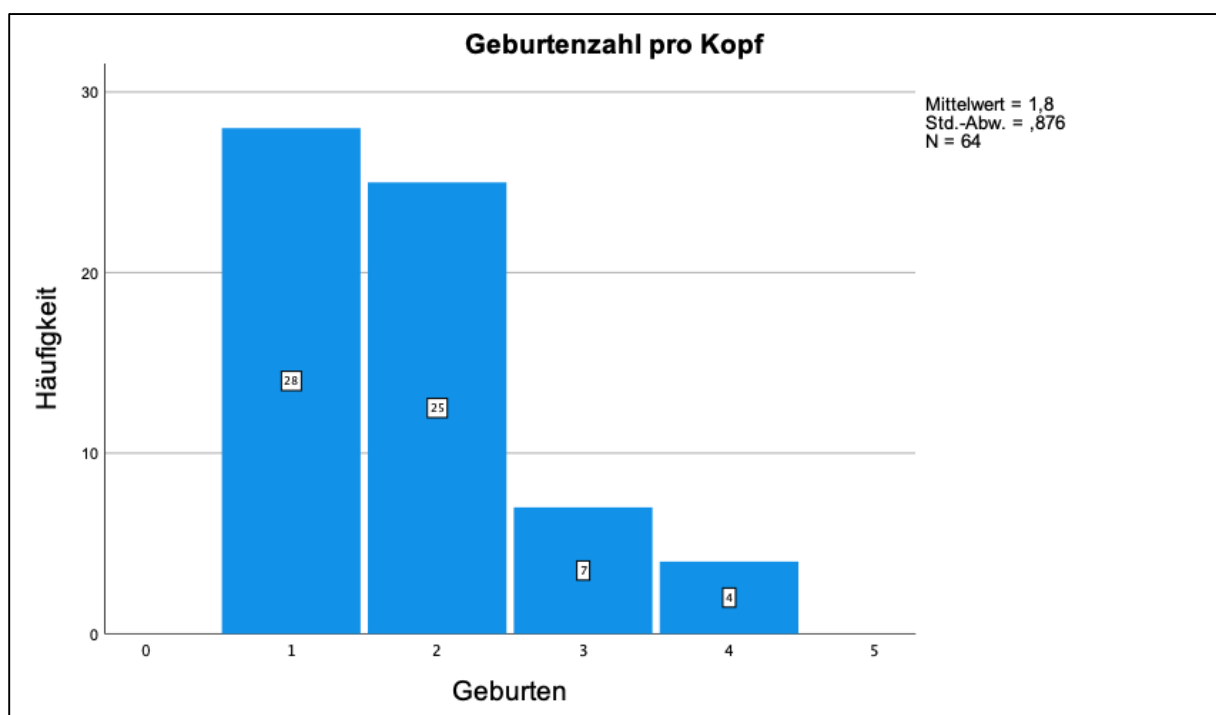


Abbildung 5: Histogramm: Geburtenzahl pro Kopf bei Frauen mit M. Fabry.

4.3. Krankheitsverlauf

Von 71 Frauen konnte während 109 Schwangerschaftsverläufen die Symptomlast

erfasst werden. Darunter wurden labormedizinische Daten u.a. zu Nieren- und Herzfunktion, wie Krankheitssymptome, welche mit M. Fabry assoziiert sind, während 81 Schwangerschaften von 53 Frauen ohne ERT und 28 Schwangerschaften von 20 Frauen mit ERT erhoben. Von den Frauen, die während der Schwangerschaft eine ERT erhielten, erhielten 19 während 26 Schwangerschaften Agalsidase alfa (Replagal[®]) und eine während einer Schwangerschaft Agalsidase beta (Fabrazyme[®]).

4.3.1 Labormedizinische Daten

4.3.1.1. Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR)

Die ACR war zu allen 3 Zeitpunkten von nur 6 Frauen vorhanden. Man konnte eine nicht signifikante Abnahme in der Schwangerschaft ($t(5) = 1,14$, $p = 0,31$) und eine nicht signifikante Zunahme nach der Schwangerschaft beobachten ($t(5) = -1,04$, $p = 0,35$) (Abb. 6). In der behandelten Kohorte ($N = 8$) nahm die ACR nicht signifikant um $0,08 \text{ mg/g}$ ($SD = 29,28$) im Vergleich vor und nach der Schwangerschaft zu ($t(7) = -0,007$, $p = 0,99$) (Abb. 7). In der Schwangerschaft nahm die ACR nicht signifikant um $67,7 \text{ mg/g}$ ($SD = 250,26$) zu ($t(6) = -0,72$, $p = 0,50$) (Abb. 8).

In der unbehandelten Kohorte ($N = 7$) nahm die ACR im Vorher-Nachher-Vergleich um $0,16 \text{ mg/g}$ ($SD = 17,02$) ab ($t(6) = 0,024$, $p = 0,98$) (Abb. 7) und in der Schwangerschaft ($N = 4$) um $3,1 \text{ mg/g}$ ($SD = 8,91$) ab ($t(3) = 0,70$, $p = 0,53$) (Abb. 8). Die Patientin, die Agalsidase beta erhielt, wies vor der Schwangerschaft eine ACR von 230 mg/g und nach der Schwangerschaft von 1039 mg/g auf.

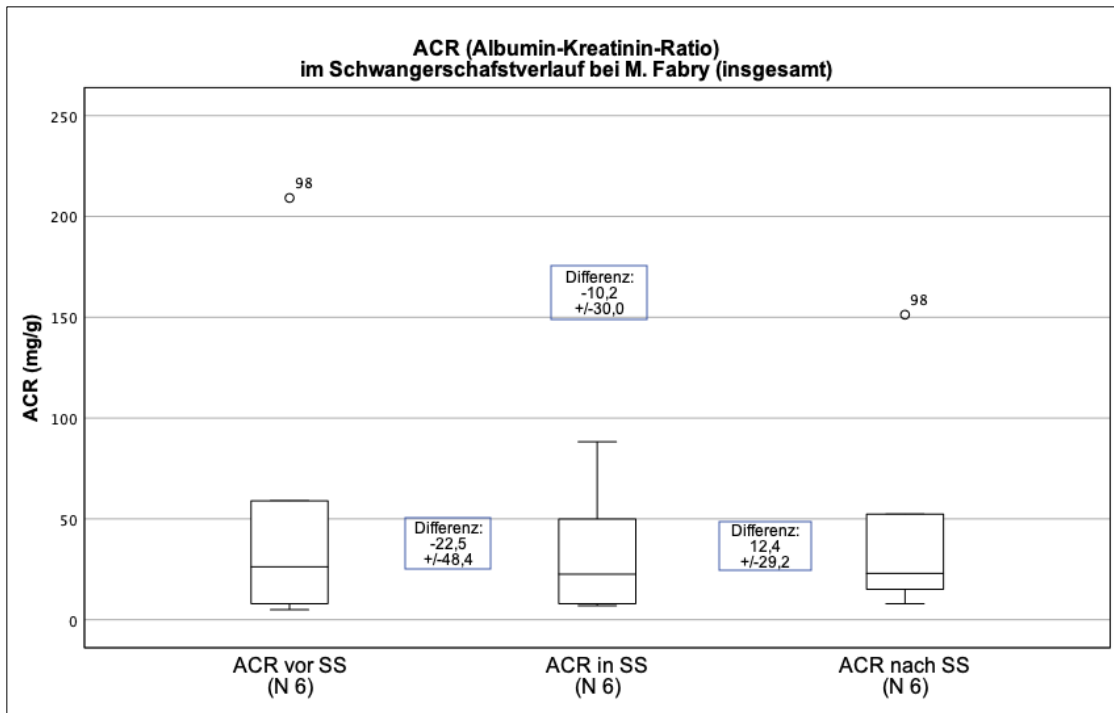


Abbildung 6. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenzen und Standardabweichungen der ACR vor, in und nach der Schwangerschaft für die Gesamtkohorte: 2 Verläufe ohne ERT (vor SS mit ERT (N = 1), vor und nach SS mit ERT); 4 Verläufe mit Agalsidase alfa (vor SS keine ERT (N = 1), nach SS Migalastat (N = 1)). Abbildung zeigt Median, den Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte).

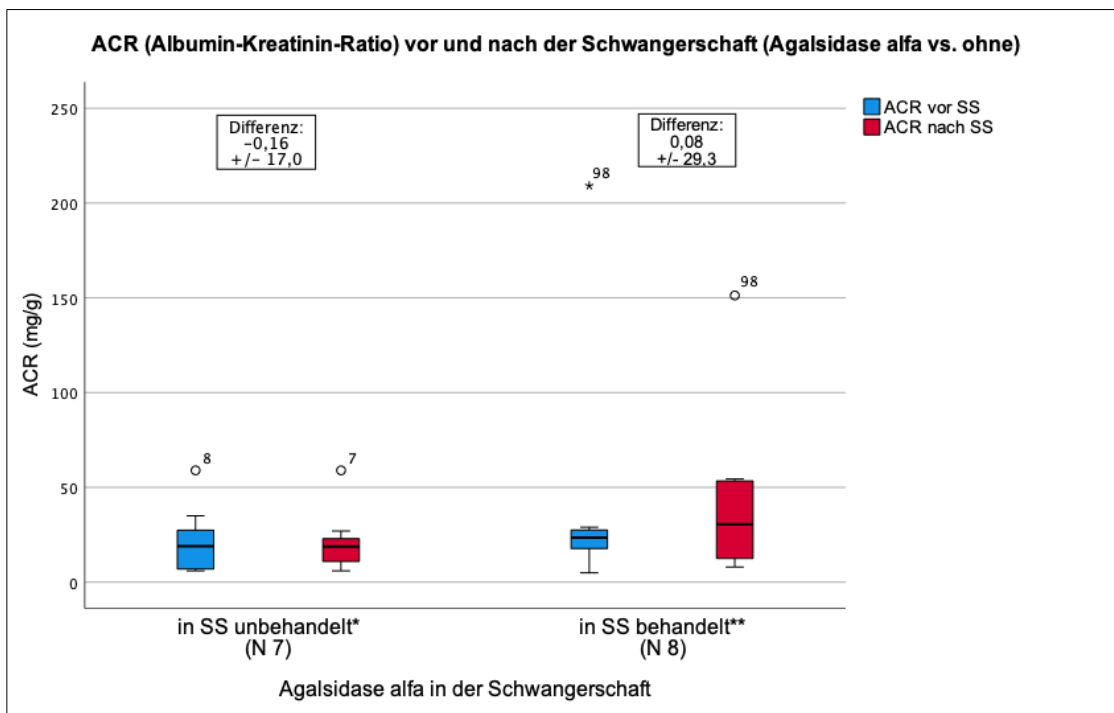


Abbildung 7. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenzen und Standardabweichungen der ACR vor und nach der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne. *Erhielt vor der SS eine ERT (N = 1), erhielten vor und nach der SS eine ERT (N = 2). ** Erhielt vor der SS keine ERT (N = 1), erhielt nach der SS Migalastat (N = 1). Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte und Sternchen).

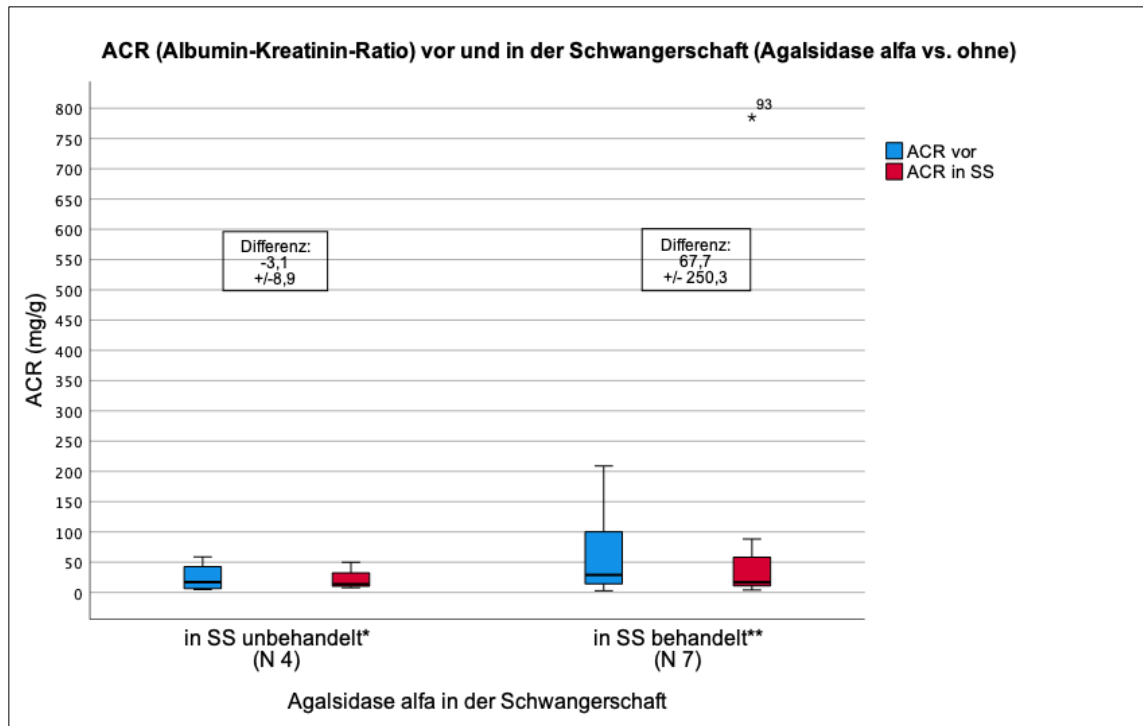


Abbildung 8. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenzen und Standardabweichungen der ACR vor und in der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne. * Erhielt vor der SS eine ERT (N = 1), erhielt vor und nach der SS eine ERT (N = 1). ** Erhielt vor der SS keine ERT, erhielt nach der SS Migalastat (N = 1). Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Sternchen).

4.3.1.2. Protein-Kreatinin-Ratio (PCR)

Die PCR war zu allen 3 Zeitpunkten von nur 6 Frauen verfügbar. Man konnte eine nicht signifikante Zunahme der PCR in ($t(5) = -0,42$, $p = 0,69$) und nach der Schwangerschaft beobachten ($t(5) = -0,06$, $p = 0,95$) (Abb. 9). Im Vorher-Nachher-Vergleich zeigte sich in der unbehandelten Kohorte (N = 2) eine nicht signifikante PCR-Abnahme von durchschnittlich 4,5 mg/g (SD = 30,41) ($t(1) = 0,21$, $p = 0,87$) und in der behandelten Kohorte (N = 6) eine nicht signifikante PCR-Zunahme von durchschnittlich 24,8 mg/g (SD = 48,07) ($t(5) = -1,27$, $p = 0,26$) (Abb. 10). Die Patientin, die Agalsidase beta erhielt, wies vor der Schwangerschaft eine PCR von 319,0 mg/g und nach der Schwangerschaft von 1168,0 mg/g auf.

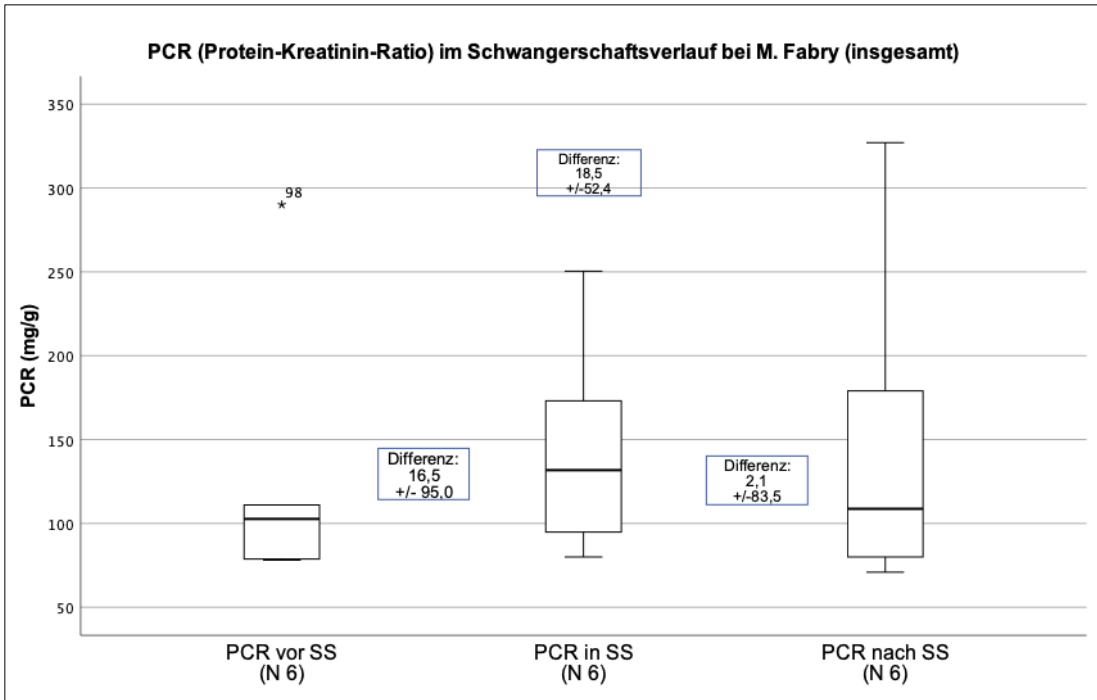


Abbildung 9. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenzen und Standardabweichungen der PCR vor, in und nach der Schwangerschaft für die Gesamtkohorte. 1 Verlauf ohne ERT (vor und nach SS mit ERT); 5 Verläufe mit Agalsidase alfa (1 Verlauf ohne ERT im 1. Trimenon). Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Sternchen).

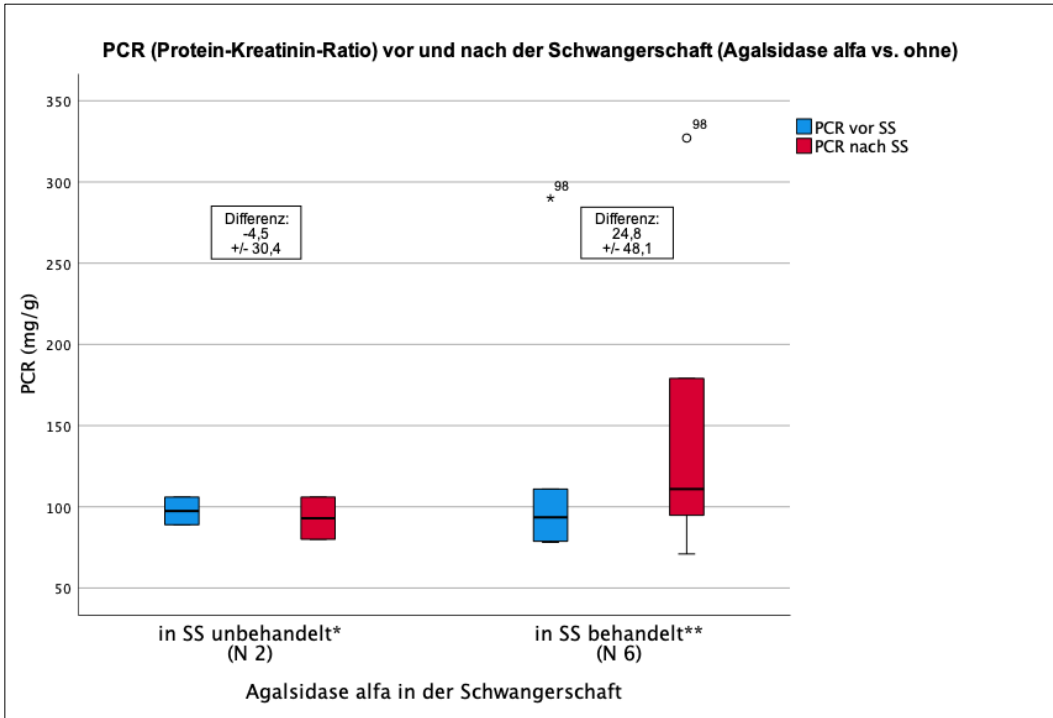


Abbildung 10. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenzen und Standardabweichungen der PCR vor und nach der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne. *Alle erhielten vor und nach der SS eine ERT. **Erhielten durchgängig eine ERT (N = 5), erhielt im 1. Trimenon keine ERT (N = 1). Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte und Sternchen).

4.3.1.3. Nierenfunktion (eGFR)

Werte für die eGFR war zu allen 3 Zeitpunkten für 18 Frauen vorhanden. Man konnte eine signifikante Zunahme um etwa 8,3 ml/min/1.73m² (SD = 13,40) in der Schwangerschaft ($t(17) = -2,62$, $p = 0,018$, $d = 0,60$) und signifikante Abnahme um etwa 13,9 ml/min/1.73m² (SD = 13,30) nach der Schwangerschaft beobachten ($t(17) = 4,43$, $p < 0,001$, $d = 1,02$) (Abb. 11). Die Patientinnen, welche während der Schwangerschaft nicht behandelt wurden (N = 10), zeigten eine nicht signifikante eGFR-Zunahme von 2,2 ml/min/1.73m² (SD = 14,82) im Vergleich zu vor und nach der Schwangerschaft auf ($t(9) = 0,47$, $p = 0,65$). Die Patientinnen (N = 17), welche in der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa behandelt wurden, zeigten eine nicht signifikante eGFR-Abnahme von 3,35 ml/min/1.73m² (SD = 15,01) im Vorher-Nachher-Vergleich ($t(16) = 0,92$, $p = 0,37$) (Abb. 12).

Zudem zeigte sich bei Patientinnen mit Agalsidase alfa (N = 16) eine nicht signifikante Zunahme der eGFR von 7,19 ml/min/1.73m² (SD = 14,57) während der Schwangerschaft im Vergleich zu vor der Schwangerschaft ($t(15) = -1,97$, $p = 0,067$). Bei Patientinnen ohne Agalsidase alfa (N = 9) trat in der Schwangerschaft eine signifikante eGFR-Zunahme von 17 ml/min/1.73m² (SD = 15,17) in der Schwangerschaft auf ($t(8) = 3,36$, $p = 0,01$, $d = 1,07$) (Abb. 13).

Die Patientin, die Agalsidase beta erhielt, zeigte in der Schwangerschaft eine eGFR-Zunahme von 135 auf 136 ml/min/1.73m² und nach der Schwangerschaft einen Abfall auf 128 ml/min/1.73m².

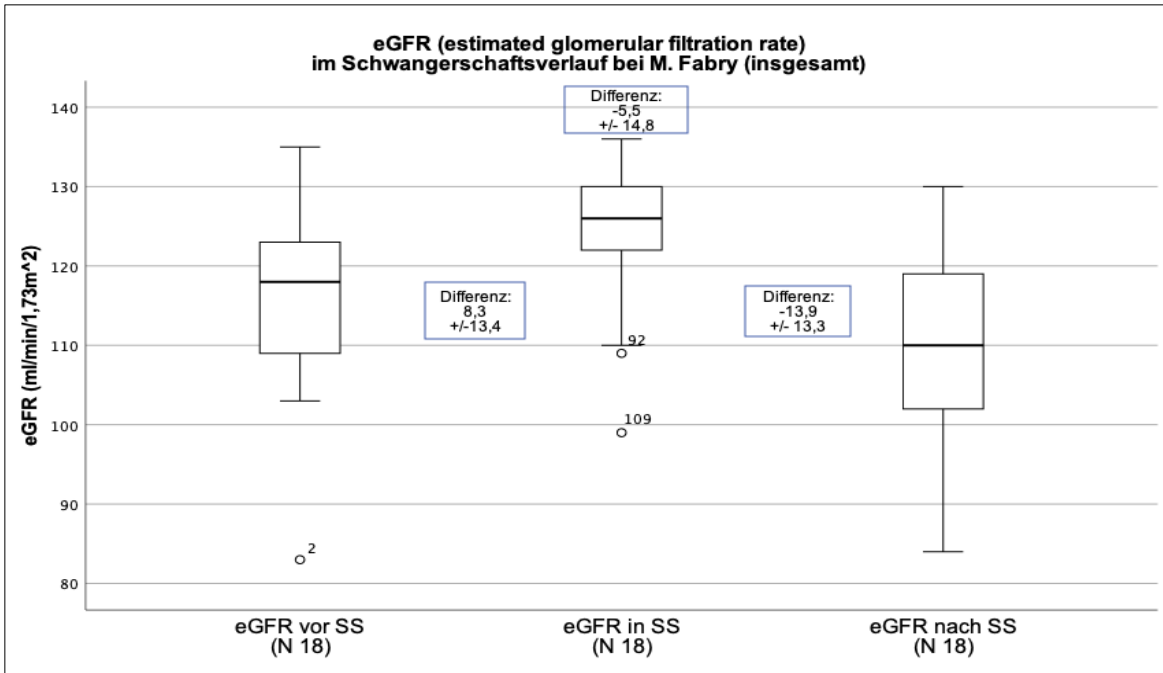


Abbildung 11. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenzen und Standardabweichungen der eGFR vor, in und nach der Schwangerschaft für die Gesamtkohorte. 4 Verläufe ohne ERT (vor SS mit ERT (N = 1), vor und nach SS mit ERT (N = 1)); 5 Verläufe mit Agalsidase alfa (vor SS keine ERT (N = 1), nach SS Migalastat (N = 1), im 1. Trimenon keine ERT (N = 1)); 1 Verlauf mit Agalsidase beta. Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte).

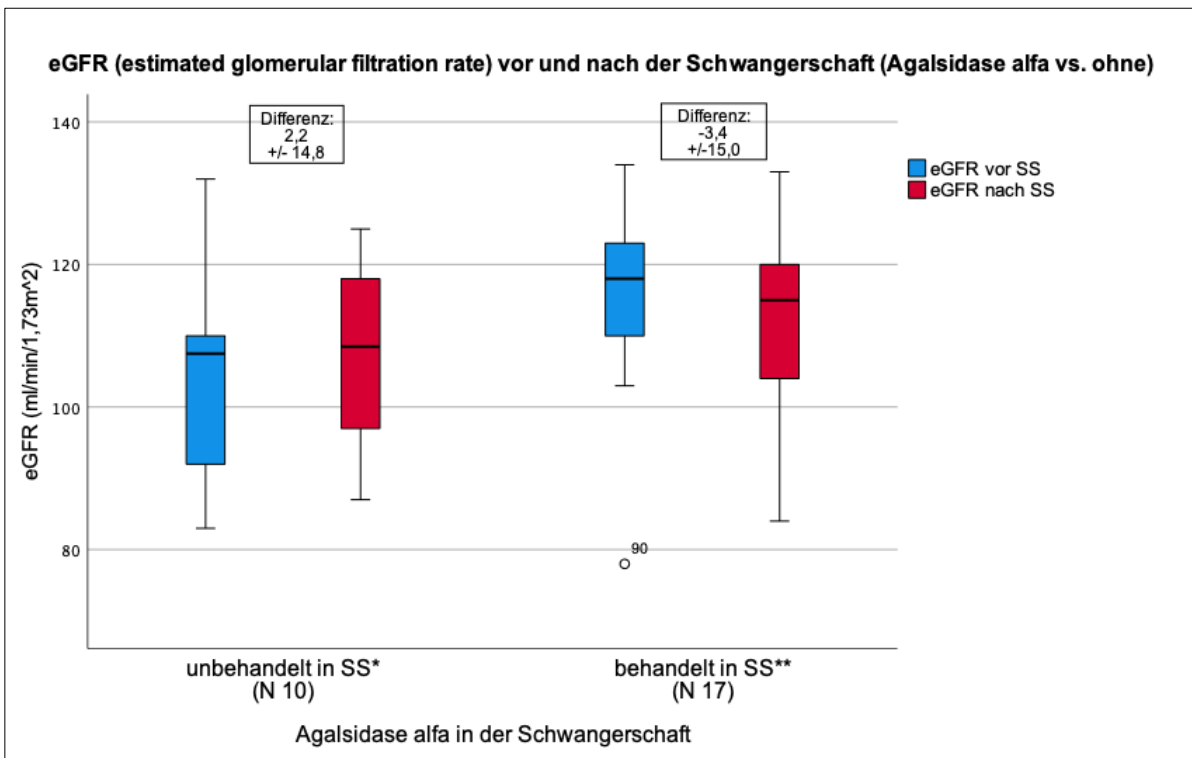


Abbildung 12. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenz und Standardabweichung der eGFR vor und nach der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne. *Erhielt vor der SS eine ERT N = 1), erhielten vor und nach der SS eine ERT (N = 2). **Erhielt vor der SS keine ERT (N = 1), erhielt nach der SS Migalastat (N = 1), erhielt im 1. Trimenon keine ERT (N = 1). Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte).

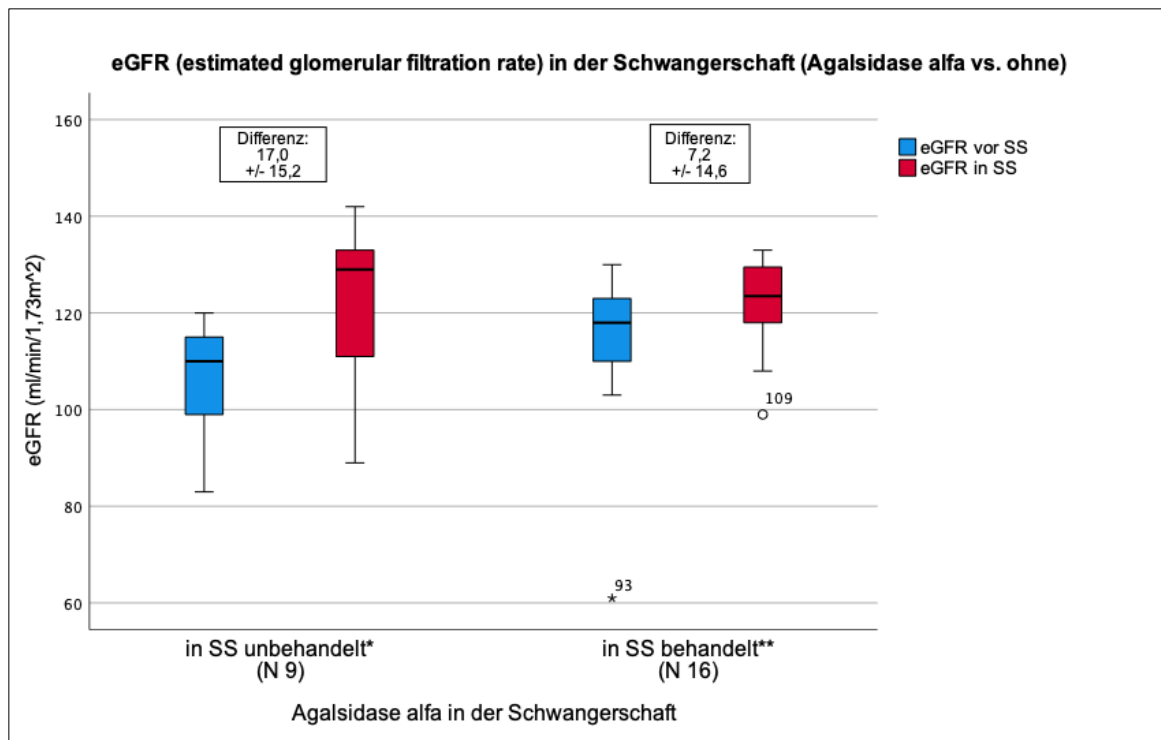


Abbildung 13. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenz und Standardabweichung der eGFR vor und in der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne. *Erhielt vor der SS eine ERT (N = 1), erhielt vor und nach der SS eine ERT (N = 1), erhielt vor und nach der SS Migalastat (N = 1). **Erhielt vor der SS keine ERT (N = 1), erhielt nach der SS Migalastat (N = 1), erhielt im 1. Trimenon keine ERT (N = 1). Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte und Sternchen).

4.3.1.4. Linksventrikulärer Massenindex (LVMI)

LVM-Indizes zu allen 3 Zeitpunkten waren nur von 10 Frauen vorhanden. Man konnte im Gesamtverlauf eine stetige, jedoch nicht signifikante Zunahme beobachten ($t(9) = -1,88, p = 0,93$) (Abb. 14). Die Patientinnen, welche während der Schwangerschaft nicht behandelt wurden (N = 7), zeigten eine nicht signifikante Zunahme von $2,23 \text{ g/m}^2$ (SD = 10,14) des LVMI im Vergleich zu vor und nach der Schwangerschaft auf ($t(6) = -0,58, p = 0,58$). Auch die Patientinnen (N = 11), welche in der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa behandelt wurden, zeigten eine nicht signifikante Zunahme von $3,90 \text{ g/m}^2$ (SD = 18,10) des LVMI im Vorher-Nachher-Vergleich ($t(10) = -0,72, p = 0,49$) (Abb. 15).

Zudem zeigte sich bei Patientinnen mit Agalsidase alfa (N = 7) eine nicht signifikante Zunahme des LVMI von $5,88 \text{ g/m}^2$ (SD = 13,35) während der Schwangerschaft im Vergleich zu vor der Schwangerschaft ($t(6) = -1,17, p = 0,29$). Bei Patientinnen ohne Agalsidase alfa (N = 5) trat eine nicht signifikante Zunahme von $0,02 \text{ g/m}^2$ (SD = 18,41) in der Schwangerschaft auf ($t(4) = -0,002, p = 1,0$). Die Patientin, die

Agalsidase beta erhielt, zeigte während aller Zeitpunkte einen stabilen IVSd von 7mm und eine LVMI Zunahme von 37,14 auf 44,96 g/m².

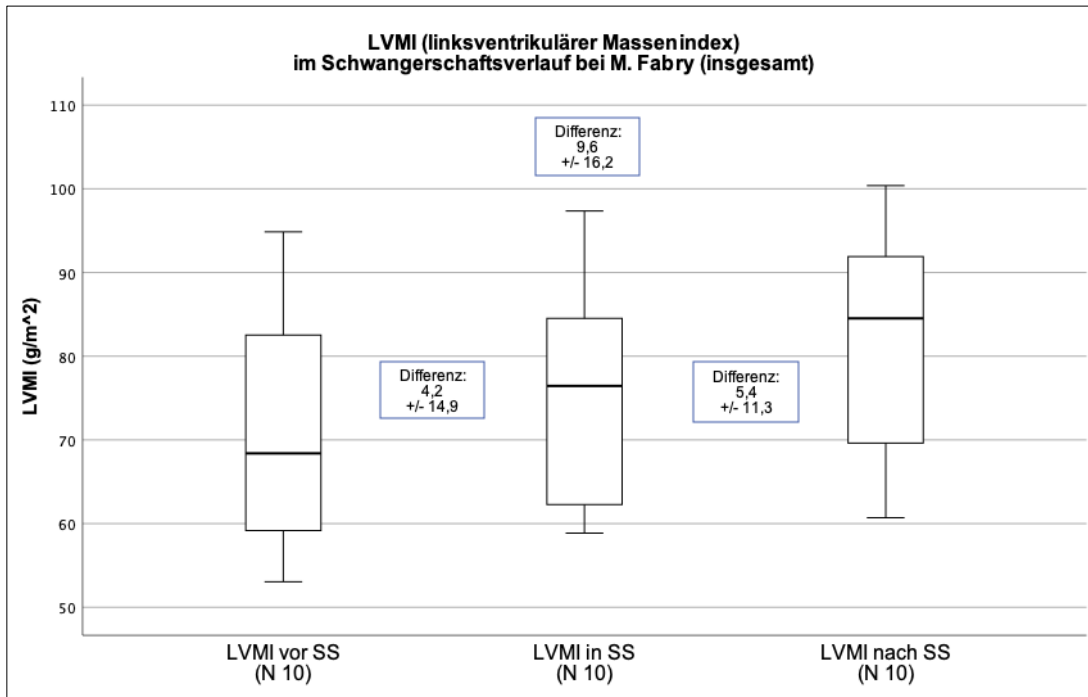


Abbildung 14. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenzen und Standardabweichungen des LVMI vor, in und nach der Schwangerschaft für die Gesamtkohorte. 3 Verläufe ohne ERT (vor SS mit ERT (N = 1), vor und nach SS mit ERT (N = 1)); 7 Verläufe mit Agalsidase alfa (1 Verlauf ohne ERT im 1. Trimenon). Abbildung zeigt Median und Interquartilbereich (Box).

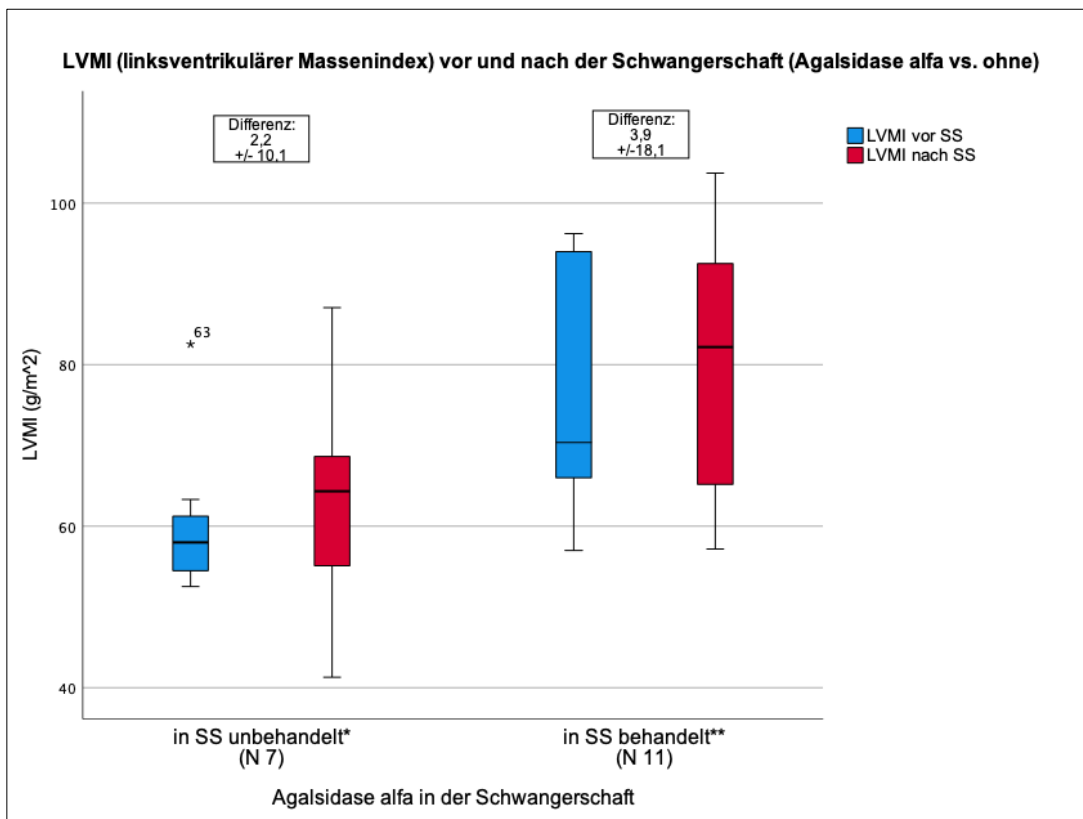


Abbildung 15. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenz und Standardabweichung des LVMI vor und nach der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne. * Erhielt vor der SS eine ERT (N = 1), erhielten vor und nach der SS eine ERT (N = 2). **1 Verlauf ohne ERT im 1. Trimenon. Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Sternchen).

4.3.1.5. Lyso-Gb3

Lyso-Gb3-Konzentrationen (in EDTA-Plasma) zu allen drei beobachteten Zeiträumen waren nur von 6 Schwangerschaften verfügbar (mit ERT (N = 5), ohne ERT (N = 1)). Man konnte höchstens eine nicht signifikante abnehmende Tendenz der Lyso-Gb3-Konzentration in der Schwangerschaft ($t(5) = 1,56$, $p = 0,18$) und eine nicht signifikante zunehmende Tendenz der Lyso-Gb3-Konzentration nach der Schwangerschaft beobachten ($t(5) = -1,56$, $p = 0,18$). Die Patientinnen, welche während der Schwangerschaft nicht behandelt wurden (N = 2), zeigten eine minimale, nicht signifikante Lyso-Gb3-Abnahme von $0,85 \mu\text{g/ml}$ (SD = $1,34$) im Vergleich zu vor und nach der Schwangerschaft ($t(1) = 0,90$, $p = 0,54$) (Abb. 16) und eine minimale nicht signifikante Abnahme von $0,13 \mu\text{g/ml}$ (SD = $0,32$) im Vergleich zu vor und in der Schwangerschaft auf (N = 3) ($t(2) = 0,72$, $p = 0,55$) (Abb. 17). Auch die Patientinnen, welche in der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa behandelt wurden (N = 9), zeigten eine nicht signifikante tendenzielle Lyso-Gb3-Abnahme von $0,23 \mu\text{g/ml}$ (SD = $1,49$) im Vorher-Nachher-Vergleich ($t(8) = 0,46$, $p = 0,66$) (Abb. 16) wie eine nicht signifikante tendenzielle Lyso-Gb3-Abnahme von $0,85 \mu\text{g/ml}$ (SD = $1,08$) während der Schwangerschaft (N = 7) im Vergleich zu vor der Schwangerschaft ($t(6) = 2,08$, $p = 0,08$) (Abb. 17).

Bei der Patientin, die Agalsidase beta erhielt, zeigte sich vor der Schwangerschaft ein Lyso-Gb3-Wert von $6,3$ und nach der Schwangerschaft von $4,0 \mu\text{g/ml}$.

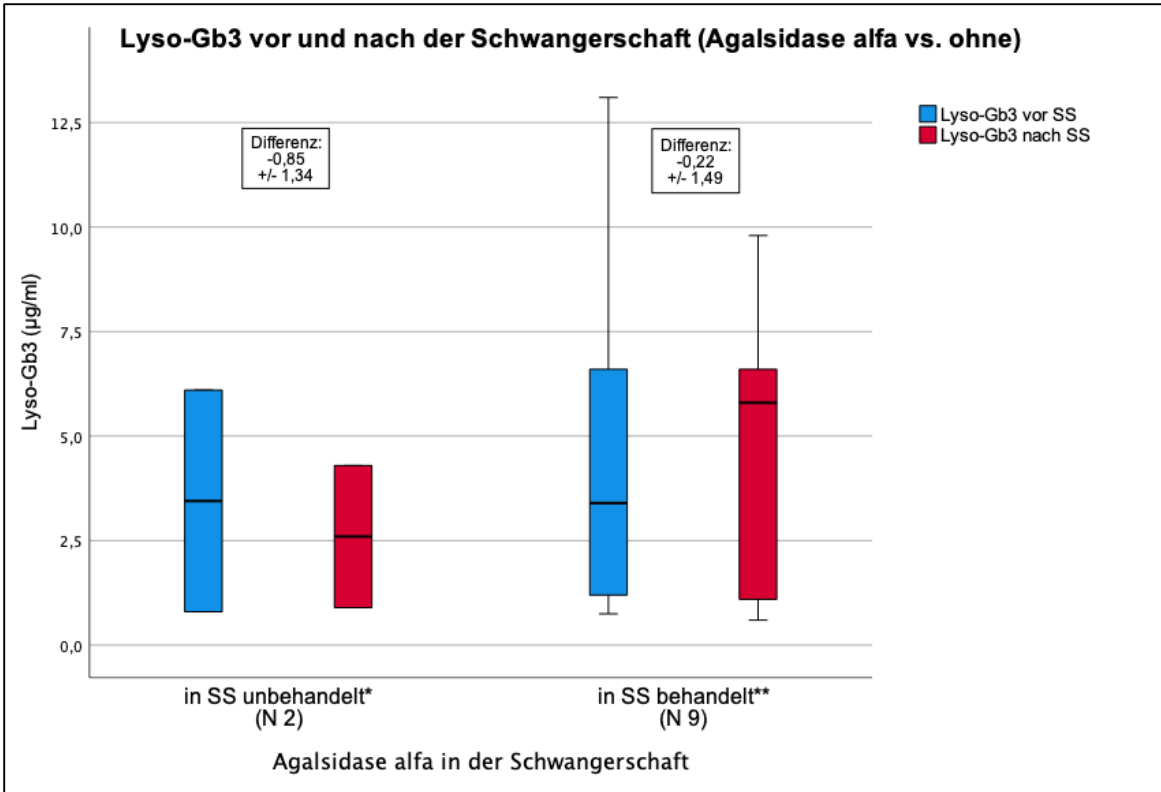


Abbildung 16. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenz und Standardabweichung von Lyso-Abbildung 17Gb3 vor und nach der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne. *Durchgängig ohne ERT. **Erhielt vor der SS keine ERT (N = 1). Abbildung zeigt Median und Interquartilbereich (Box).

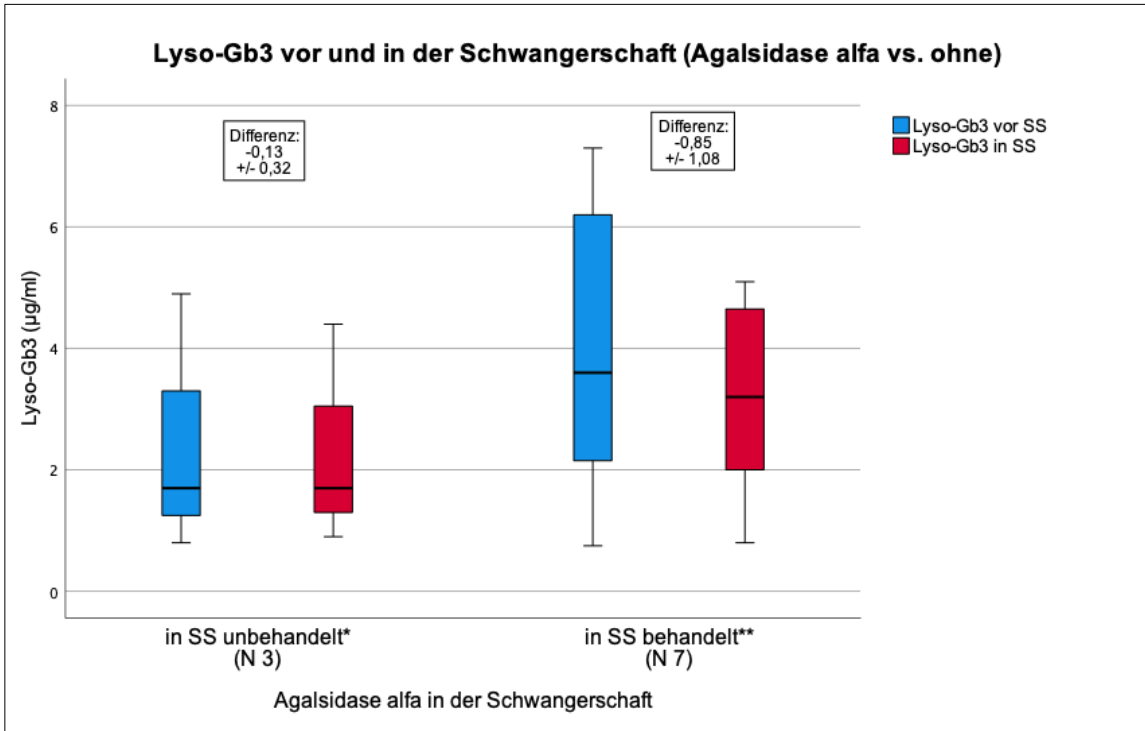


Abbildung 17. Boxplot: Durchschnittliche Werte, Differenz und Standardabweichung von Lyso-Gb3 vor und in der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne. *Erhielt vor und nach der SS Migalastat (N = 1). ** Alle erhielten durchgängig eine ERT. Abbildung zeigt Median und Interquartilbereich (Box).

4.3.2. Symptome im Schwangerschaftsverlauf (Algasidase alfa vs. ohne ERT)

Häufigkeitsangaben zu Symptomen zwischen mit Agalsidase alfa behandelten und unbehandelten Frauen, welche vor der Schwangerschaft bestanden sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Signifikant häufiger betroffen waren Frauen, die eine ERT erhielten, von Akroparästhesien, Kopfschmerzen, Dyshidrose und Depressionen.

In der unbehandelten Kohorte gehörten zu den am häufigsten angegebenen Symptomen, die während der 109 Schwangerschaften auftraten: Akroparästhesien (49,3%), Fatigue (47,5%), gastrointestinale Beschwerden (43,3%), Schwindel (31,3%) und Tinnitus (30,6%) (Tab. 5). In der behandelten Kohorte traten während 32 Schwangerschaften am häufigsten Fatigue (73,9%), Akroparästhesien (68%), Kopfschmerzen (66,7%), gastrointestinale Beschwerden (60%) und Dyshidrose (47,85%) auf (Tab. 5).

Zu den Symptomen, welche sich am häufigsten während der Schwangerschaft verbesserten, gehörten in beiden Kohorten Kopfschmerzen (12,9% unbehandelt; 23,8% mit Agalsidase alfa) und Akroparästhesien (10,4% unbehandelt; 12,0% behandelt). Zu den Symptomen, welche sich in der Schwangerschaft am häufigsten verschlechterten, gehörten in der unbehandelten Kohorte: Fatigue (19,7%), Schwindel (9,0%), Kopfschmerzen (6,5%) und gastrointestinale Beschwerden (6,0%). In der behandelten Kohorte verschlechterten sich insbesondere gastrointestinale Beschwerden (28,0%), Akroparästhesien (20,0%), Fatigue (17,4%) und Schwindel (16,7%). Neu aufgetreten waren während der Schwangerschaft insbesondere Fatigue-Symptome (14,8% unbehandelt; 26,1% behandelt) (Tab. 5).

In der unbehandelten Kohorte gehörten zu den am häufigsten angegebenen Symptomen, die bis zu einem Jahr nach Ende der Schwangerschaft vorlagen: Akroparästhesien (48,4%), Fatigue (42,4%), gastrointestinale Beschwerden (41,5%) und Schwindel (30,7%) (Tab. 5).

In der behandelten Kohorte traten bis zu einem Jahr nach Ende der Schwangerschaft am häufigsten Akroparästhesien (73,3%), gastrointestinale Beschwerden (60,7%), Fatigue (53,6%), Kopfschmerzen (51,9%), Dyshidrose (51,7%) und Tinnitus (42,9%) auf (Tab. 5).

5).

Zu den Symptomen, welche sich am häufigsten bis zu einem Jahr nach Ende der Schwangerschaft verbesserten, gehörten in beiden Kohorten Akroparästhesien (15,6% unbehandelt; 16,7% behandelt), Kopfschmerzen (7,3% unbehandelt; 18,5% behandelt) und gastrointestinale Beschwerden (9,2% unbehandelt; 14,3% behandelt) (Tab. 5).

Zu den Symptomen, welche sich bis zu einem Jahr nach Ende der Schwangerschaft am häufigsten verschlechterten, gehörten in beiden Kohorte Fatigue (13,6% unbehandelt; 14,3% behandelt), Akroparästhesien (10,9% unbehandelt; 16,7% behandelt) und Kopfschmerzen (10,9% unbehandelt; 7,4% behandelt) (Tab. 5).

Neu aufgetreten waren bis zu einem Jahr nach Ende der Schwangerschaft in der unbehandelten Kohorte insbesondere depressive Verstimmungen (6,6%) und in der behandelten Kohorte Schwindel-Symptome (10,3%) (Tab. 5).

Keine der Patientinnen wies im beobachteten Zeitraum eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, einen Herzschrittmacher oder einen abgelaufenen Myokardinfarkt auf.

Tabelle 4 Fabry-spezifische Symptome vor der Schwangerschaft (Anzahl und Prozentangaben der Schwangerschaften)

Symptome	ERT (Agalsidase alfa)		p-Wert ^a
	behandelt	unbehandelt	
Akroparästhesien	79,3% (N = 23/29)	41,8% (N = 28/67)	<0,001
Gastrointestinale Beschwerden	60,7% (N = 17/28)	40,6% (N = 28/69)	0,078
Kopfschmerzen	54,2% (N = 13/24)	23,3% (N = 14/60)	0,010
Migräne	17,9% (N = 5/28)	14,7% (N = 10/68)	0,76
Tinnitus	46,2% (N = 12/26)	31,9% (N = 23/72)	0,24
Schwindel	38,5% (N = 10/26)	24,6% (N = 16/65)	0,21
Dyshidrose	57,1% (N = 16/28)	27,1% (N = 19/70)	0,009
Fatigue	41,7% (N = 10/24)	30,2% (N = 19/63)	0,32
Depressionen	32,0% (N = 8/25)	10,8% (N = 7/65)	0,025
andere Herzbeschwerden	20,8% (N = 5/24)	9,4% (N = 6/64)	0,16
Herzrhythmusstörungen	14,3% (N = 4/28)	4,2% (N = 3/72)	0,094
HCM	3,4% (N = 1/29)	0% (N = 0/76)	0,28

Angiokeratome	71,4% (N = 20/28)	41,3% (N = 31/75)	0,008
CV	78,6% (N = 22/28)	51,5% (N = 34/66)	0,021
Tortuositas vasorum	52,0% (N = 13/25)	32,2% (N = 19/59)	0,14

Tabelle 5 Mit M. Fabry assoziierte Symptome/Manifestationen und ihre Entwicklung während und bis zu einem Jahr nach Ende der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa vs. ohne ERT

Symptome	Entwicklungsqualität	während der Schwangerschaft (Anzahl der Schwangerschaften)		bis zu 1 Jahr nach der Schwangerschaft (Anzahl der Schwangerschaften)		Literaturwerte von Holmes et al. (2015)	Prävalenz in der Normalbevölkerung	p-Wert ^a (behandelt vs. unbehandelt) während der SS	p-Wert ^b (behandelt vs. unbehandelt) bis zu 1 Jahr nach der SS	p-Wert ^c (Vergleich Symptomprävalenz in SS mit Literaturwert)	p-Wert ^d (Vergleich Symptomprävalenz in SS mit Normalbevölkerung)
		behandelt	unbehandelt	behandelt	unbehandelt						
Akroparästhesien	unverändert	36,0% (9/25)	29,9% (20/67)	33,3% (10/30)	18,8% (12/64)			0,19	0,21		
	verbessert	12,0% (3/25)	10,4% (7/67)	16,7% (5/30)	15,6% (10/64)						
	verschlechtert	20,0% (5/25)	6,0% (4/67)	16,7% (5/30)	10,9% (7/64)	31,3% (32/102) ^b				<0,001	
	neu aufgetreten	0% (0/25)	3,0% (2/67)	6,7% (2/30)	3,1% (2/64)						
Gastrointestinale Beschwerden	unverändert	28,0% (7/25)	29,9% (20/67)	35,7% (10/28)	26,2% (17/65)			0,06	0,55		
	verbessert	4,0% (1/25)	6,0% (4/67)	14,3% (4/28)	9,2% (6/65)						
	verschlechtert	28% (7/25)	6,0% (4/67)	7,1% (2/28)	4,6% (3/65)	29,4% (30/102) ^b					<0,001
	neu aufgetreten	0% (0/25)	1,5% (1/67)	3,6% (1/28)	1,5% (1/65)						
Kopfschmerzen	unverändert	33,3% (7/21)	3,2% (2/62)	25,9% (7/27)	3,6% (2/55)			<0,002	<0,02		
	verbessert	23,8% (5/21)	12,9% (8/62)	18,5% (5/27)	7,3% (4/55)						
	verschlechtert	9,5% (2/21)	6,5% (4/62)	7,4% (2/27)	10,9% (6/55)	19,7% (12/61) ^b					0,0012
	neu aufgetreten	0% (0/21)	1,6% (1/62)	0% (0/27)	1,8% (1/55)						
Migräne	unverändert	3,8% (1/26)	4,2% (3/71)	6,9% (2/29)	7,8% (5/64)			0,47	0,25		
	verbessert	7,7% (2/26)	7,0% (5/71)	6,9% (2/29)	1,6% (1/64)						
	verschlechtert	7,7% (2/26)	1,4% (1/71)	0% (0/29)	4,7% (3/64)						
	neu aufgetreten	0% (0/26)	0% (0/71)	3,4% (1/29)	0% (0/64)						
Tinnitus	unverändert	43,4% (10/23)	23,6% (17/72)	35,7% (10/28)	24,2% (16/66)			2,16	0,37		
	verbessert	0% (0/23)	5,6% (4/72)	3,6% (1/28)	1,5% (1/66)						
	verschlechtert	0% (0/23)	0% (0/72)	0% (0/28)	3,0% (2/66)						
	neu aufgetreten	0% (0/23)	1,4% (1/72)	3,6% (1/28)	1,5% (1/66)						
Schwindel	unverändert	25,0% (6/24)	10,4% (7/67)	20,7% (6/29)	12,9% (8/62)			0,2	0,56		
	verbessert	4,2% (1/24)	4,5% (3/67)	10,3% (3/29)	6,5% (4/62)						
	verschlechtert	4,2% (1/24)	9,0% (6/67)	3,4% (1/29)	6,5% (4/62)						
	neu aufgetreten	0% (0/24)	7,5% (5/67)	10,3% (3/29)	4,8% (3/62)						
Dyshidrose	unverändert	34,8% (8/23)	23,9% (17/71)	41,4% (12/29)	25,4% (17/67)			<0,05	<0,05		
	verbessert	4,4% (1/23)	4,2% (3/71)	3,4% (1/29)	0% (0/67)						
	verschlechtert	8,7% (2/23)	0% (0/71)	6,9% (2/29)	1,5% (1/67)						
	neu aufgetreten	0% (0/23)	0% (0/71)	0% (0/29)	0% (0/67)						
Fatigue	unverändert	26,1% (4/23)	11,5% (7/61)	35,7% (10/28)	20,3% (12/59)			0,16	0,55		
	verbessert	4,3% (1/23)	1,6% (1/61)	3,6% (1/28)	6,8% (4/59)						
	verschlechtert	17,4% (4/23)	19,7% (12/61)	14,3% (4/28)	13,6% (8/59)						
	neu aufgetreten	26,1% (6/23)	14,8% (9/61)	0% (0/28)	1,7% (1/59)						
Depression/Ängstlichkeit	unverändert	13,0% (3/23)	6,0% (4/67)	6,9% (2/29)	6,6% (4/61)			0,45	0,47		
	verbessert	8,7% (2/23)	3,0% (2/67)	10,3% (3/29)	1,6% (1/61)						
	verschlechtert	4,3% (1/23)	1,5% (1/67)	3,4% (1/29)	3,3% (2/61)						
	neu aufgetreten	4,3% (1/23)	3,0% (2/67)	6,9% (2/29)	6,6% (4/61)	17,1% (7/41) ^c	10-15% ^c (395)	0,35	0,09	0,002	0,167-0,01
andere Herzbeschwerden	unverändert	17,4% (4/23)	6,1% (4/66)	18,5% (5/27)	5,2% (3/58)						
	verbessert	0% (0/23)	1,5% (1/66)	0% (0/27)	0% (0/58)						
	verschlechtert	0% (0/23)	0% (0/66)	0% (0/27)	1,7% (1/58)						
	neu aufgetreten	0% (0/23)	0% (0/66)	3,7% (1/27)	0% (0/58)						
Herzrhythmusstörungen*	unverändert	16,7% (4/24)	2,8% (2/72)	6,7% (2/30)	2,9% (2/68)			<0,02	0,2		
	verbessert	0% (0/24)	0% (0/72)	3,3% (1/30)	0% (0/68)						
	verschlechtert	4,2% (1/24)	0% (0/72)	3,3% (1/30)	0% (0/68)						
	neu aufgetreten	0% (0/24)	0% (0/72)	3,3% (1/30)	1,5% (1/68)						
HCM	unverändert	3,8% (1/26)	0% (0/79)	3,2% (1/31)	0% (0/71)						
	neu aufgetreten	0% (0/26)	0% (0/79)	0% (0/31)	1,4% (1/71)						

^a nach Pearsons Chi-Quadrat-Test

^b bezogen auf Symptomverschlechterung während der Schwangerschaft

^c bezogen auf postpartale Depressionen

^d Test auf Binomialverteilung

* Herzrhythmusstörungen: ektope atriale Tachykardie, Bradykardie, Blockbild

4.3.3 Symptomverlauf unter Algasidase beta

Die Patientin, welche Agalsidase beta erhielt, gab vorbestehende Akroparästhesien, gastrointestinale Beschwerden, Dyshidrose, Fatigue, depressive Symptome, Migräne

und Herzrhythmusstörungen an, welche sich sowohl in als auch nach der Schwangerschaft nicht veränderten (N = 1/1).

4.3.4 Thrombotische und thromboembolische Ereignisse (TIA, Apoplex, TVT)

4.3.4.1 TIA

Aus der unbehandelten Kohorte gab jeweils eine Patientin während der Schwangerschaft (N = 1/78, 1,3%) und bis zu einem Jahr nach der Schwangerschaft eine TIA an (N = 1/71, 1,4%). Bis zu einem Jahr vor der Schwangerschaft trat keine TIA auf (N = 0/75). In der behandelten Kohorte ereigneten sich im beobachteten Zeitraum keine TIA (N = 29-32).

4.3.4.2 Apoplex

In der unbehandelten Kohorte ereignete sich bis zu einem Jahr vor der Schwangerschaft bei einer Studienteilnehmerin ein Apoplex (N = 1/77, 1,3%). In der behandelten Kohorte ereignete sich bis zu einem Jahr nach der Schwangerschaft (N = 1/32, 3,1%) ein Apoplex. Während der Schwangerschaft trat bei keiner Patientin ein Schlaganfall auf (N = 0/107).

4.3.4.3 Tiefe Beinvenenthrombose (TVT)

In der unbehandelten Kohorte trat bis zu einem Jahr vor der Schwangerschaft (N = 1/74, 1,4%) und bis zu einem Jahr nach der Schwangerschaft jeweils bei einer Patientin (1,4%) eine TVT (N = 1/70) auf. Während der Schwangerschaft trat keine TVT auf (N = 0/77). In der behandelten Kohorte trat im gesamten untersuchten Zeitraum keine TVT auf (N = 27-32). Eine Lungenarterienembolie trat in keinem Fall auf.

Unter Agalsidase beta ereignete sich im untersuchten Zeitraum kein thromboembolisches Ereignis (N = 1/1).

4.4 Schwangerschaft

4.4.1 Konzeption

In der unbehandelten Kohorte traten 5,6% (N = 4/72) der Schwangerschaften mittels künstlicher Befruchtung ein und in der mit Agalsidase alfa behandelten Kohorte wurden 3,6% (N = 1/28) der Schwangerschaften über eine künstliche Befruchtung erzielt. Von letzteren traten 2 Schwangerschaften mittels Insemination und 3 Schwangerschaften bei einer Frau mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion

(ICSI) ein. Keine der beiden Kohorten nutzte signifikant häufiger ein künstliches Befruchtungsverfahren (OR, 0,63; 95% CI, 0,07- 5,89, $p = 1,0$). Die Schwangerschaft unter Agalsidase beta trat natürlich ein (N = 1/1) (Abb. 18).

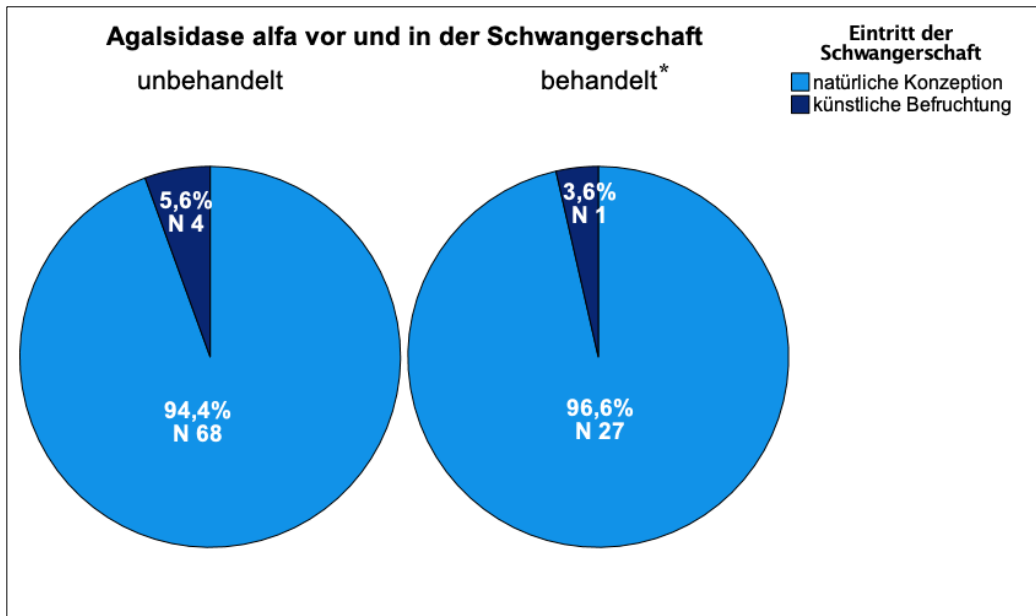


Abbildung 18. Kreisdiagramm: Anzahl und Prozentangaben (innerhalb Kohorte) der Schwangerschaften und ihren Eintritt nach Therapie mit Agalsidase alfa und ohne. *3 Schwangerschaften aus der behandelten Kohorte erhielten Agalsidase alfa erst im 2. Trimenon.

4.4.2 Zwillingschwangerschaft

1,9% (N = 2/107) der beobachteten Schwangerschaften waren Zwillingschwangerschaften. Jeweils 2 Frauen mit einer Gemini-Schwangerschaft, von der eine durch eine künstliche Befruchtung (ICSI) eintrat.

4.4.3 Gewichtszunahme

Der Großteil beider Kohorten (N = 82) wies eine Gewichtszunahme von 10-15 kg während der Schwangerschaft mit jeweils über 35% auf. Die unbehandelten Kohorte (N = 38) wies vor der Schwangerschaft einen durchschnittlichen BMI von 22,6 (SD = 3,16) und die mit Agalsidase alfa behandelten Kohorte (N = 18) von 24,0 (SD = 2,65) auf ($t(39,35) = -1,74$, $p = 0,09$). Mehr unbehandelte Frauen nahmen weniger Gewicht in der Schwangerschaft zu als behandelte Frauen ($p = 0,89$). Zwischen 5-10 kg Gewichtszunahme wurde von 30,6% (N = 19) aus der unbehandelten Kohorte und von 21,1% (N = 4) aus der behandelten Kohorte angegeben, während 17,7% (N = 11) aus der unbehandelten Kohorte und 26,3% (N = 5) aus der behandelten Kohorte 15-20 kg Gewicht während der Schwangerschaft zunahmen (Abb. 19).

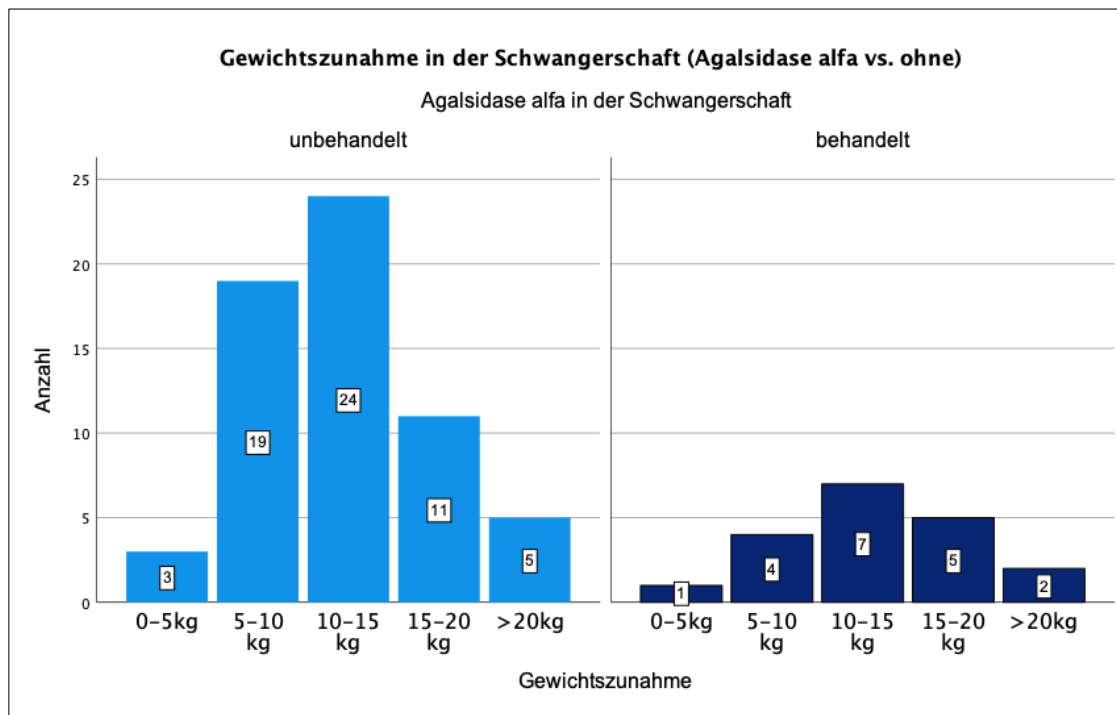


Abbildung 19. Balkendiagramm: Gewichtszunahme in der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne ERT.

4.4.4 Komplikationen in der Schwangerschaft

Für die Komplikationen: Proteinurie, Gestationshypertonie, Präeklampsie, Frühgeburt, Spontanabort, präpartale/postpartale Blutung, Gestationsdiabetes, Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Zervixinsuffizienz, Auffälligkeiten im Ultraschall, Erbrechen, Oligohydramnion und Polyhydramnion zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der in der Schwangerschaft mit Agalsidase alfa behandelten und unbehandelten Kohorte. Zur Entwicklung einer Eklampsie oder eines HELLP-Syndroms kam es in keinem Fall.

Im Vergleich zu Literaturwerten traten die Komplikationen: Proteinurie, arterielle Hypertonie, Frühgeburt und postpartale Blutung in dieser Untersuchung weniger häufig auf ($p < 0,05$). Spontanaborte traten signifikant häufiger auf als in der Untersuchung von Hughes et al. ($p < 0,001$) (32).

Im Vergleich zu Prävalenzangaben aus der Bevölkerung traten die Komplikationen: Proteinurie, vorzeitige Wehen, präpartale Blutungen und Polyhydramnion signifikant häufiger auf ($p < 0,05$). Eine Gestationshypertonie, eine Plazentainsuffizienz und ein Oligohydramnion traten in der Untersuchung je nach Prävalenzangabe signifikant häufiger auf. Nähere Angaben sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Von relevanten

Infektionen, neben einer vaginalen Enterococcus faecalis-Infektion, welche voraussichtlich einen vorzeitigen Blasensprung bedingte, wurde nicht berichtet. In einem Fall wurde bei einer unstillbaren, postpartalen Blutung eine Hysterektomie (3. Gravida, 2. Para) durchgeführt.

4.4.4.1 Abort

27,3% (N = 15/55) der Frauen gaben an, einen Abort und 5,5% (N = 3/55) der Frauen bereits 2 Aborte erlitten zu haben. Einen Schwangerschaftsabbruch nahmen 5,8% (N = 3/52) der Studienteilnehmerinnen schon einmal vor. (Diese Angaben geben Häufigkeiten auch außerhalb des untersuchten Zeitraums von 20 Jahren an.) In der unbehandelten Kohorte traten in 17,1% (N = 17/99) der Schwangerschaften Aborte (Spontanabort (N = 13), Tubargravidität (N = 3)) und in der behandelten Kohorte in 12,5% (N = 4/32) der Schwangerschaften Aborte (Spontanabort (N = 3), Tubargravidität (N = 1)) auf (Abb. 20). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten bezüglich Aborthäufigkeit und Risiko (OR, 0,69; 95% CI, 0,18- 2,55; p = 0,78).

Die Fehlgeburten traten innerhalb der mit Agalsidase alfa behandelten Kohorte nur bei den Frauen auf, bei welchen während der gesamten Schwangerschaft Agalsidase alfa verabreicht wurde. Laut Literatur sind 12-15% aller Schwangerschaften in der Normalbevölkerung Fehlgeburten (387, 388). In der gesamten Studienkohorte waren 15,6% aller Schwangerschaften betroffen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,276).

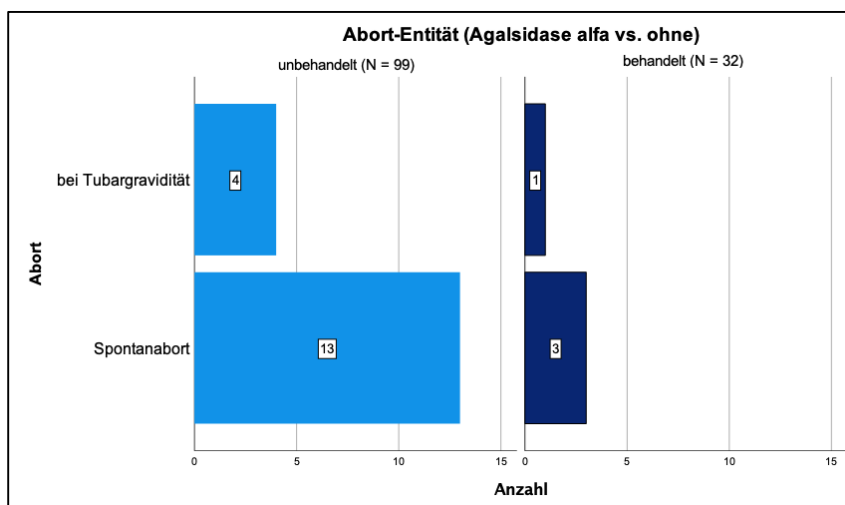


Abbildung 20. Balkendiagramm: Abort-Entität nach Schwangerschaften mit und ohne Agalsidase alfa (*bei Chromosomenaberration).

4.4.4.2 Gestationshypertonie

Bei 5,6% (N = 4/71) der Schwangerschaften aus der behandelten Kohorte und bei 3,8% (N = 1/26) der Schwangerschaften aus der mit Agalsidase alfa behandelten Kohorte trat eine arterielle Hypertonie während der Schwangerschaft neu auf, wovon 3 Fälle aus der behandelten Kohorte sich in eine Präeklampsie entwickelten. Zwischen den beiden Kohorten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (OR, 0,67; 95% CI, 0,07-6,29; p = 1,0). Im Vergleich zur Normalbevölkerung, in der die Prävalenz einer Gestationshypertonie mit 4-12% angegeben wird (389), liegt die Prävalenz der Studienkohorte bei 5,1%. Ein signifikanter Unterschied lag je nach Prävalenzangabe vor (p = 0,36-0,018).

4.4.4.3 Proteinurie

Während der Schwangerschaft trat in 19,0% (N = 19/100) der Gesamtkohorte eine Proteinurie auf. In 10,4% (N = 10/96) der Fälle trat diese in der Schwangerschaft neu auf, während bei 9,4% (N = 9/96) eine Proteinurie bereits vorbekannt war. Nach der Schwangerschaft persistierte die Proteinurie in 55,6% (N = 10/18) der Fälle und bildete sich in 44,4% (N = 8/18) der Fälle wieder zurück. Von den 10 Fällen, in denen eine Proteinurie in der Schwangerschaft neu auftrat, waren 80% (N = 8/10) schwangerschaftsassoziiert und bildeten sich nach der Schwangerschaft wieder zurück, in 20% (N = 2/10) persistierte jedoch die Proteinurie und blieb als manifestes Krankheitssymptom bestehen. In zwei Fällen (2,4%) manifestierte sich die Proteinurie erstmals im Jahr nach der Schwangerschaft (N = 2/84).

Vor der Schwangerschaft lag eine Proteinurie in der behandelten Kohorte mit 32% (N = 8/25) signifikant häufiger vor als mit 4,5% (N = 3/67) in der unbehandelten Kohorte (p < 0,01). Während der Schwangerschaft wies allerdings die unbehandelte Kohorte mit 20,5% (N = 15/73) nicht signifikant häufiger eine Proteinurie auf, als die behandelte Kohorte mit 11,5% (N = 3/26) (OR, 0,50; 95% CI, 0,13-1,91; p = 0,386). Betrachtete man die Eiweißausscheidung bis zu einem 1 Jahr nach der Schwangerschaft, lag wiederum in der behandelten Kohorte signifikant häufiger eine Proteinurie mit 31,0% (N = 9/29) vor als in der unbehandelten Kohorte mit 6,5% (N = 4/62) (p < 0,01).

Im Vergleich zu Prävalenzangaben (3,8%) schwangerer Frauen aus der US-amerikanischen Normalbevölkerung von 2012 (375) trat eine Proteinurie während der Schwangerschaft bei Fabry-Patientinnen dieser Studie (19%) signifikant häufiger

auf ($p < 0,01$).

Tabelle 6 Schwangerschaftskomplikationen bei an M. Fabry erkrankten Frauen mit Agalsidase alfa vs. ohne ERT

Schwangerschafts- -komplika-tionen	Anzahl der Schwangerschaften		Literaturwerte von Holmes et al. (2015) ^a , Bowman et al. ^b , Hughes et al (2018) ^c	Prävalenz in der Allgemein- bevölkerung	p-Wert ^d (behandelt vs. unbehandelt)	p-Wert ^e (Vergleich mit Literaturwert)	p-Wert ^e (Vergleich mit Bevölkerung)	OR (95% CI) (behandelt vs. unbehandelt)
	behandelt	unbehandelt						
			37,2% (38/102) ^a			<0,001^a		
Proteinurie	11,5% (3/26)	20,5% (15/73)	34% (11/32) ^b	3-4% (383)	0,39	<0,001^b	<0,001	0,5 (0,13-1,91)
arterielle Hypertonie	3,8% (1/26)	5,6% (4/71)	34% (11/32) ^b	4-12% (398)	1	<0,001^b	0,36-0,018	0,67 (0,07-6,29)
Präeklampsie	0% (0/26)	4,2% (3/72)	4,9% (5/102) ^a	2-5% (398, 399)	0,56	0,28 ^a	0,32-0,27	0,73 (0,64-0,82)
Frühgeburt	11,5% (3/26)	12,3% (9/73)	18,8%(16/85) ^a 19%(6/32) ^b	8-9% (400)	1	0,043^b	0,14	0,93 (0,23-3,73)
Spontanabort	12,5% (4/32)	16,2% (16/99)	11,8% (11/102) ^a 25% (8/32) ^b	12-15% (396, 397)	0,78	0,006^b	0,28	0,69 (0,21-2,22)
postpartale Blutung	0% (0/26)	2,8% (2/72)	1,98% (2/101) ^c	k.A.	1	0,004^b	k.A.	0,73 (0,65-0,82)
Gestationsdiabete s	3,8% (1/26)	4,2% (3/72)	9,4% (3/32) ^b	8,7% (400)	1	0,057 ^a	0,061	0,92 (0,09-9,26)
Plazenta- insuffizienz	3,8% (1/26)	in 2,8% (2/72)	k.A.	0,79-0,96% (400)	1	0,53	0,04-0,07	1,4 (0,12-16,12)
Vorzeitige Wehen	7,7% (2/26)	11,1% (8/72)	k.A.	0,92-2,71% (400)	1	k.A.	<0,001	0,67 (0,13-3,37)
Vorzeitiger Blasensprung	11,5% (3/26)	9,7% (7/72)	k.A.	8,0-11,3% (400)	0,72	k.A.	0,27-0,43	1,21 (0,29-5,08)
Zervixinsuffizienz	7,7% (2/26)	0% (0/72)	k.A.	0,95-1,56% (400)	0,068	k.A.	0,24-0,47	k.A.
Auffälligkeiten im Ultraschall	11,5% (3/26)	5,6% (4/72)	k.A.	k.A.	0,38	k.A.	k.A.	2,22 (0,46-10,66)
Erbrechen	16,7%(4/20)	14,2% (10/60)	k.A.	50% (401)	0,749	k.A.	<0,001	1,20 (0,34-4,26)
Oligohydramnion	0% (0/26)	1,4% (1/72)	k.A.	0,52-0,8% (400)	1,0	k.A.	0,40- 0,002	0,99 (0,96-1,01)
Polyhydramnion	0% (0/26)	2,8% (2/72)	k.A.	0,3% (400)	1,0	k.A.	0,036	0,97 (0,94-1,01)
Blutungen (präpartal)	11,5% (3/26)	5,6% (4/72)	k.A.	1,31-1,74% (400)	0,378	k.A.	<0,001-0,002	2,22 (0,46-10,66)

^d exakter Test nach Fischer ^e Test auf Binomialverteilung

4.4.5 Genussmittel-/Medikamentenanamnese

Vor einer Schwangerschaft wurde in 30,6% (N = 38/124) der Fälle geraucht und

während der Schwangerschaft wurde in 1,8% (N = 2/110) der Fälle geraucht. Alle Studienteilnehmerinnen verneinten einen Alkohol- oder Drogenkonsum während der Schwangerschaft. Bei 31,4% (N = 32/102) der Schwangerschaften wurden Medikamente eingenommen (Tab. 7).

Tabelle 7 Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft

Medikamente	N	Summe
RAAS-Blocker	106	0
Diuretika	106	0
Gerinnungshemmer	106	7
Analgetika	106	3
Psychopharmaka	105	1
β-Blocker	106	1
Schilddrüsenhormone	106	9
Antihypertensiva	106	1
Lipidsenker	106	0
Kortikosteroide	106	2
Antiemetika	106	3
Protonenpumpeninhibitoren	106	0
Sexualhormone	106	1

4.5 Geburt

4.5.1 Geburtsmodus

Insgesamt wurden 29,4% der Kinder per Sectio caesarea geboren (N = 30/102). Laut dem statistischen Bundesamt betrug die Prävalenz von Kaiserschnitten 2021 in Deutschland 30,9% (390). Sodass sich kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeitsrate zwischen Normalbevölkerung und Frauen mit M. Fabry zeigte ($p = 0,42$). In der unbehandelten Kohorte wurde die Schwangerschaft in 29,9% (N = 23/77) durch eine Sectio caesarea und in 71,1% durch eine Spontangeburt (N = 54/77) beendet. Vergleichbar häufig wurde die Schwangerschaft in der mit Agalsidase alfa behandelten Kohorte in 29,2% (N = 7/24) durch eine Sectio caesarea (29,2%) und in 71,8% (N = 17/24) durch eine Spontangeburt beendet (OR, 0,97, 95% CI, 0,35- 2,65, $p = 1,0$) (Abb. 21).

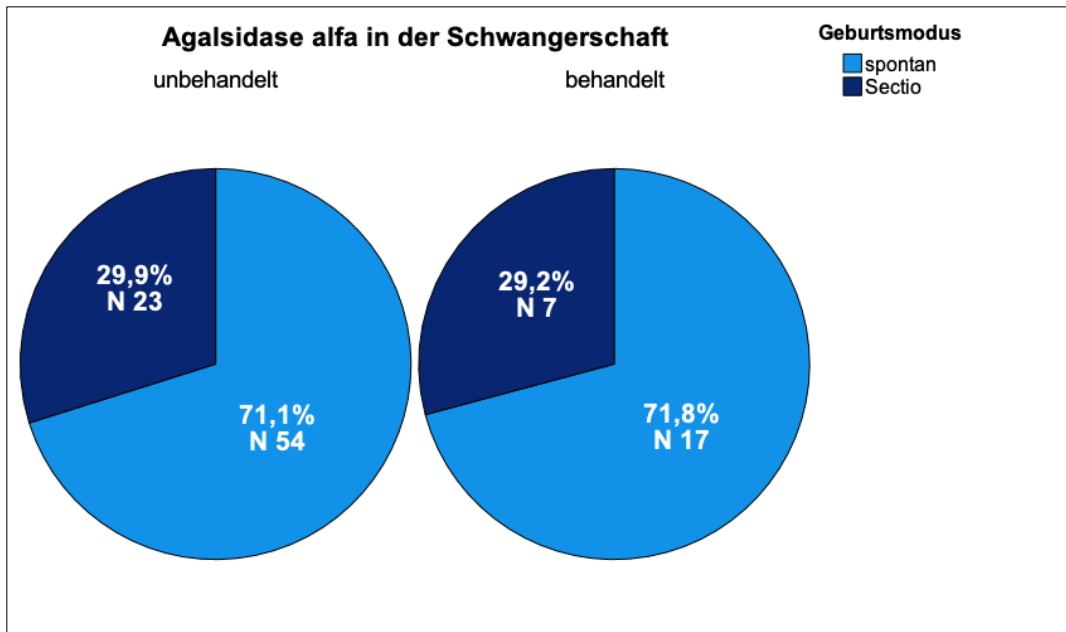


Abbildung 21. Kreisdiagramm: Häufigkeits- und Prozentangaben (innerhalb Kohorte) der Geburtsmodi von Schwangerschaften mit Agalsidase alfa und ohne ERT.

4.5.2 Frühgeburt und Gestationsalter (SSW)

In der unbehandelten Kohorte traten in 12,3% (N = 9/73) der Schwangerschaften Frühgeborene und in 87,7% (N = 64/73) der Schwangerschaften Reifgeborene auf (davon ein übertragenes (≥ 42 . SSW)). Unter Agalsidase alfa traten in 11,5% (N = 3/26) der Schwangerschaften Frühgeborene und in 88,5% (N = 23/26) der Schwangerschaften Reifgeborene auf (Abb. 22). Dabei traten die 3 Frühgeburten nur in der Gruppe auf, in welcher Agalsidase alfa in der gesamten Schwangerschaft verabreicht wurde. Unter Agalsidase beta trat keine Frühgeburt auf (N = 1/1). Es ergab sich bezüglich der Häufigkeit an Frühgeburten zwischen beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied (OR, 0,93, 95% CI, 0,23- 3,7, p = 1,0).

Auch hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer mit Agalsidase alfa vs. ohne ERT ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Schwangerschaft betrug in der unbehandelten Kohorte (N = 70) im Mittel 38,44 Wochen (SD = 2,71) und in der behandelten (N = 25) Kohorte 38,43 Wochen (SD = 2,56) ($t(40,31) = 0,1$, p = 0,99) (Abb. 23). In der deutschen Normalbevölkerung waren bis 2019 unverändert 8-9% aller Schwangerschaften Frühgeburten (391). In der Studienpopulation waren 12% aller Schwangerschaften betroffen. Der Unterschied fiel statistisch nicht signifikant aus (p = 0,14).

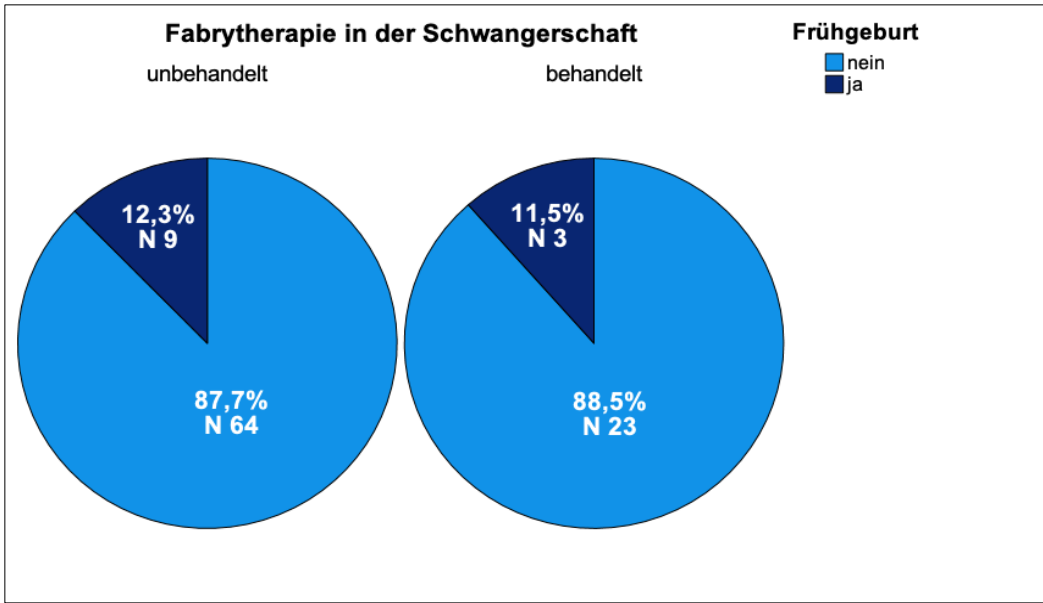


Abbildung 22. Kreisdiagramm: Häufigkeiten und prozentualer Anteil (innerhalb Kohorte) an Frühgeburten in Schwangerschaften mit Agalsidase alfa und ohne.

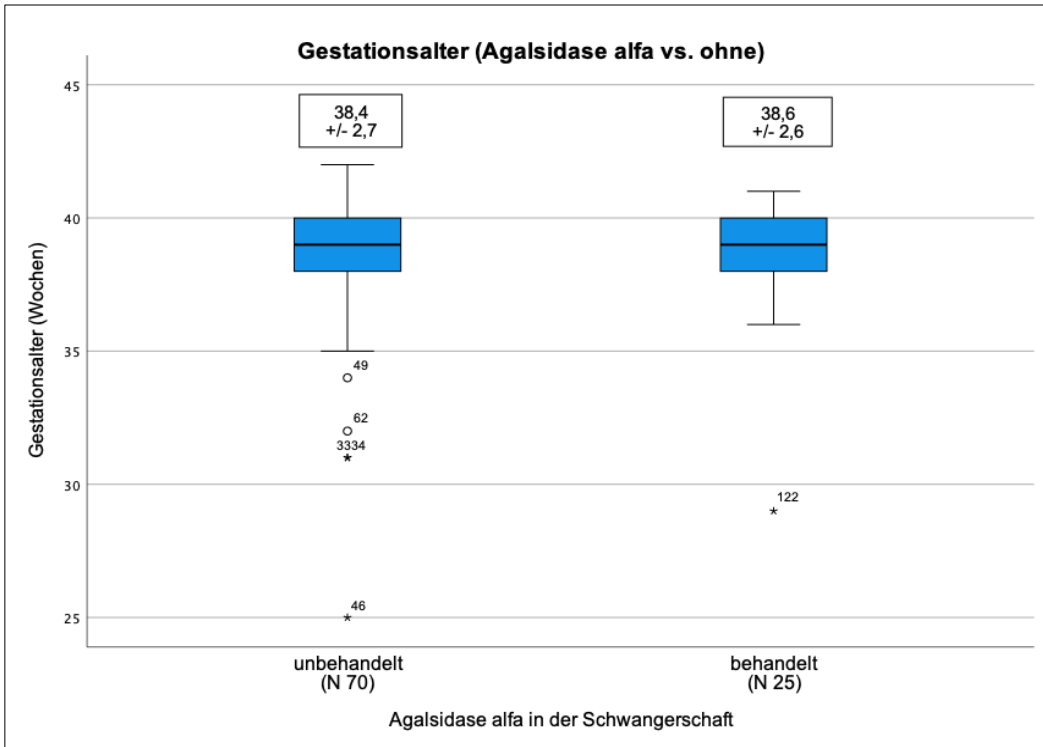


Abbildung 23. Boxplot: Gestationsalter (SSW) mit Agalsidase alfa in der Schwangerschaft oder ohne ERT. Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte und Sternchen).

4.5.3 Geschlecht

Von 109 Kindern waren 51,4% (N = 56) Jungen und 48,6% (N = 53) Mädchen.

4.5.4 Geburtsmaße

Der durchschnittliche Kopfumfang des Kindes bei Geburt lag unter Agalsidase alfa (N = 17) in der 33,8. Perzentile (SD = 22,16) und unter Therapieabwesenheit (N = 48) in der 52,10. Perzentile (SD = 27,18). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen des Kopfumfangs bei Geburt mit Agalsidase alfa und ohne ERT, wobei der Kopfumfang unter ERT durchschnittlich 18,28 Perzentilen kleiner war ($t(34,27) = 2,75, p = 0,01$). Insgesamt handelte es sich in beiden Gruppen um Perzentilen im Normbereich (Abb. 25).

Der Großteil beider Kohorten wies normalgewichtige Neugeborene, in Bezug auf ihr Gestationsalter und Geschlecht, auf. Aus der unbehandelten Kohorte waren 81,2% (N = 56/69) der Neugeborenen eutroph. 13% (N = 9/69) waren hypotroph und 5,8% (N = 4/69) waren hypertroph. Aus der behandelten Kohorte waren 95,7% (N = 22/23) der Neugeborenen eutroph und 4,3% (N = 1/23) waren hypotroph (Abb. 24).

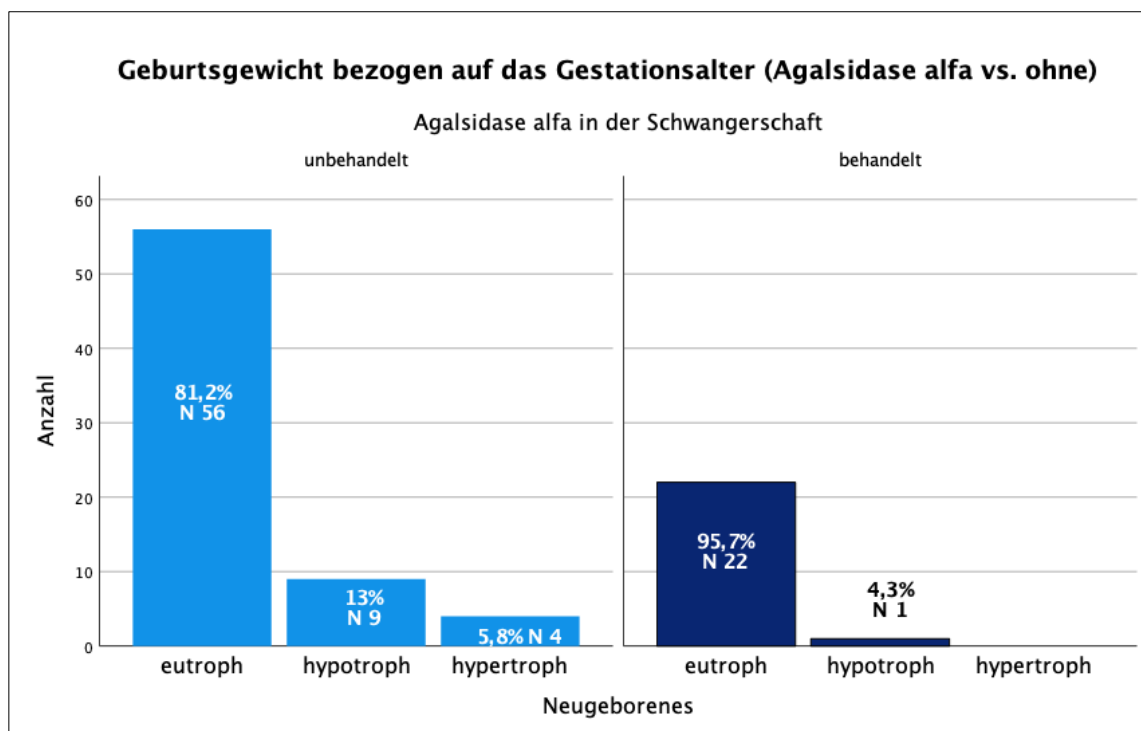


Abbildung 24. Balkendiagramm: Einteilung des Geburtsgewichts nach Gestationsalter und Geschlecht zwischen Schwangerschaften mit Agalsidase alfa und ohne ERT.

Das durchschnittliche Gewicht des Kindes bei Geburt lag in der unbehandelten Kohorte (N = 69) in der 44,08. Perzentile (SD = 26,73) und in der Agalsidase alfa-Kohorte (N = 23) in der 44,57. Perzentile (SD = 24,80). Somit zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied mit einer mittleren Differenz von 0,50 Perzentilen ($t(40,38) =$

-0,08, $p = 0,94$) (Abb. 25).

Die durchschnittliche Körperlänge des Kindes bei Geburt lag in der unbehandelten Kohorte (N = 64) in der 37,50. Perzentile (SD = 24,97) und in der Agalsidase alfa-Kohorte (N = 23) in der 46,52 Perzentile (SD = 28,57). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Körperlänge bei Geburt mit Agalsidase alfa und ohne ERT, wobei die Körperlänge unter Agalsidase alfa durchschnittlich 9,02 Perzentilen größer war ($t(34,82) = -1,34$, $p = 0,19$) (Abb. 25).

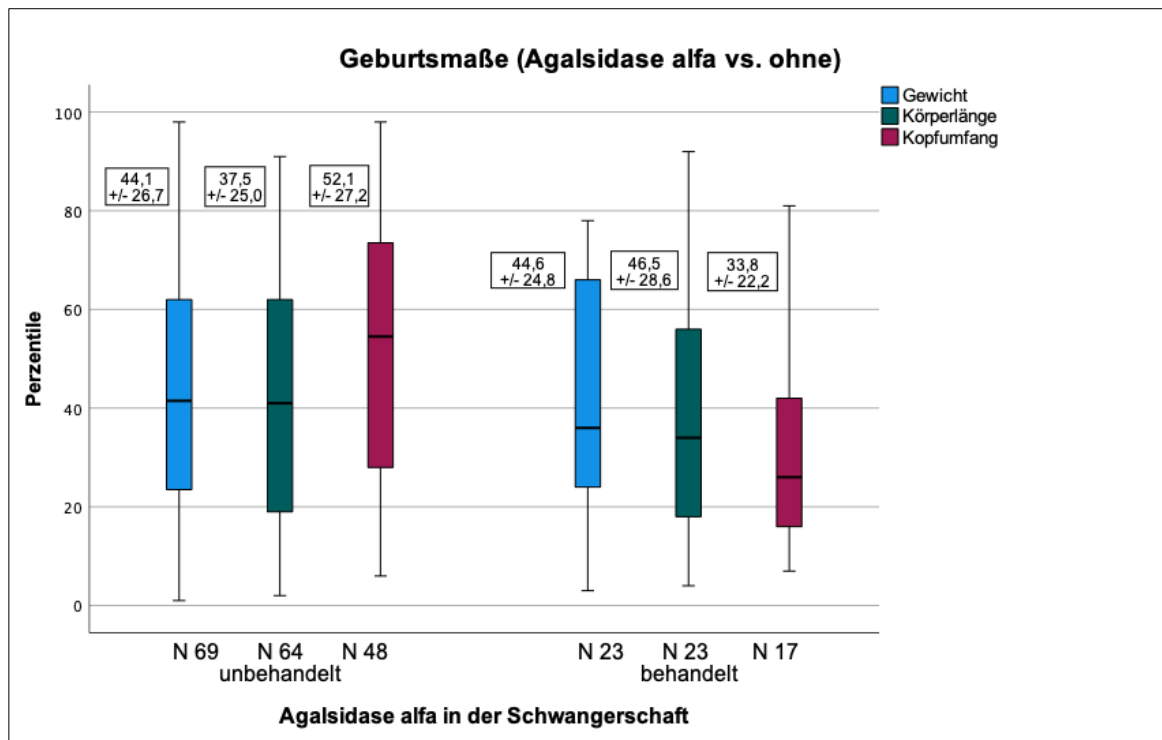


Abbildung 25. Boxplot: Geburtsmaße in Perzentilen nach Agalsidase alfa in der Schwangerschaft und ohne. Abbildung zeigt Median und Interquartilbereich (Box).

Die APGAR-Werte (1./5./10. min) unterschieden sich zwischen der behandelten und unbehandelten Kohorte nicht signifikant voneinander. Der APGAR-Wert in der 1. Minute nach Geburt lag in der unbehandelten Kohorte (N = 30) durchschnittlich bei 8,4 Punkten (SD = 1,61) und in der Agalsidase alfa-Kohorte (N = 14) durchschnittlich bei 8,5 Punkten (SD = 1,35) ($t(30,17) = -0,22$, $p = 0,83$). Der APGAR-Wert in der 5. Minute nach Geburt lag in der unbehandelten Kohorte (N = 48) durchschnittlich bei 9,6 Punkten (SD = 0,77) und in der Agalsidase alfa-Kohorte (N = 18) durchschnittlich bei 9,78 Punkten (SD = 0,65) ($t(35,92) = -0,92$, $p = 0,36$). Der APGAR-Wert in der 10. Minute nach Geburt lag in der unbehandelten Kohorte (N = 48) durchschnittlich bei 9,86 Punkten (SD = 0,41) und in der Agalsidase alfa-Kohorte (N = 18)

durchschnittlich bei 9,94 Punkten (SD = 0,24) ($t(35,19) = -1,08$, $p = 0,28$) (Abb. X). Die Werte für den arteriellen Nabelschnur-pH unterschieden sich zwischen der behandelten und unbehandelten Kohorte nicht signifikant voneinander. Der arterielle Nabelschnur-pH-Wert lag in der unbehandelten Kohorte (N = 41) bei durchschnittlich 7,29 (SD = 0,10) und in der Agalsidase alfa-Kohorte (N = 12) bei 7,30 (SD = 0,06) ($t(13,48) = -0,31$, $p = 0,76$). Die Durchschnittswerte lagen im Normbereich (Azidose: $pH < 7,2$) (Abb. 26).

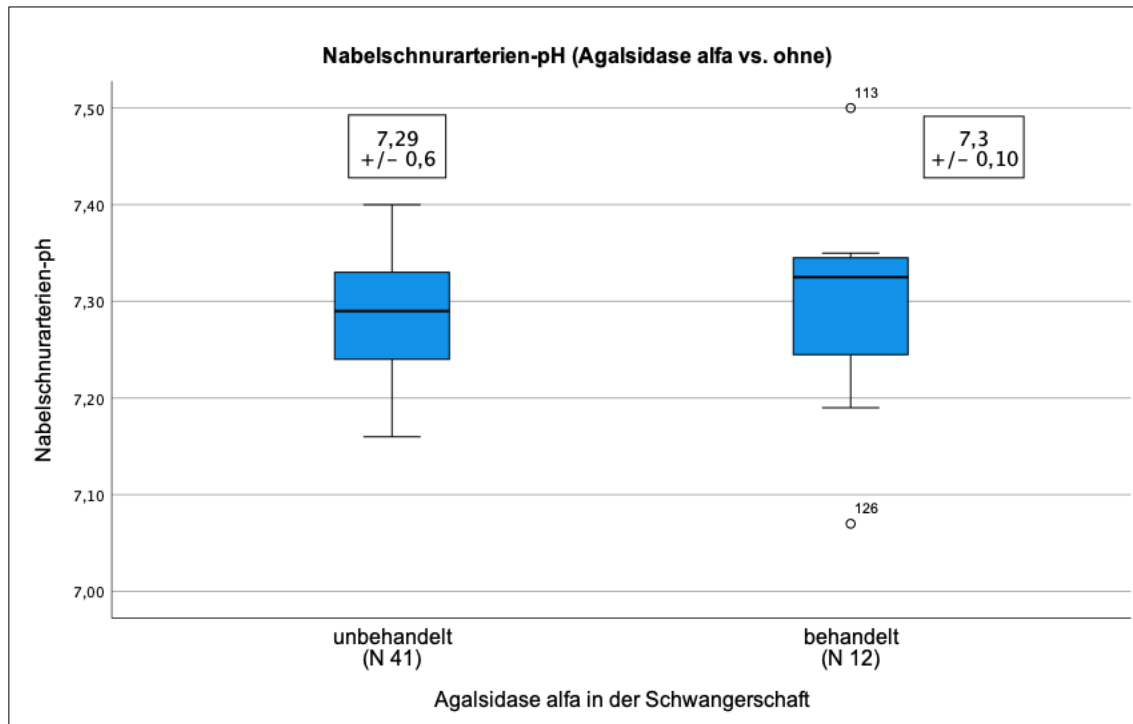


Abbildung 26. Boxplot: Nabelschnurarterien-pH aufgeteilt nach Agalsidase alfa in der Schwangerschaft und ohne ERT. Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte).

4.5.5 Pränatale und Postnatale Erkrankungen

In der unbehandelten Kohorte traten in 1,4% pränatale Erkrankungen auf. Hier handelte es sich im Wesentlichen um einen intrauterinen Schlaganfall (1,4%, N = 1/74) (wird in Abschnitt 5.4.5 prä- und postnatale Erkrankungen näher beleuchtet). In 13,5% (N = 10/74) der Schwangerschaften traten postnatalen Erkrankungen auf: andere (5,4% (N = 4/74) = juvenile Arthritis (N = 2), ADHS (N = 1), postnatale Hypoxygenation/Anpassungsstörung (N = 1)), globale Entwicklungsstörung/Autismus-Spektrum-Störungen (2,7%, N = 2/74), frühgeburtliche Komplikationen (1,4%, N = 1/74) und Neugeboreneninfektion (4,1%, N = 3/74). In der Agalsidase alfa-Kohorte traten in 11,5% (N = 3/26) der Schwangerschaften postnatalen Erkrankungen auf: frühgeburtliche Komplikationen

(7,7%, N = 2/26) und Neugeboreneninfektion (3,8%, N = 1/26). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten für prä- und postnatale Erkrankungen ($p = 0,41$) (Abb. 27).

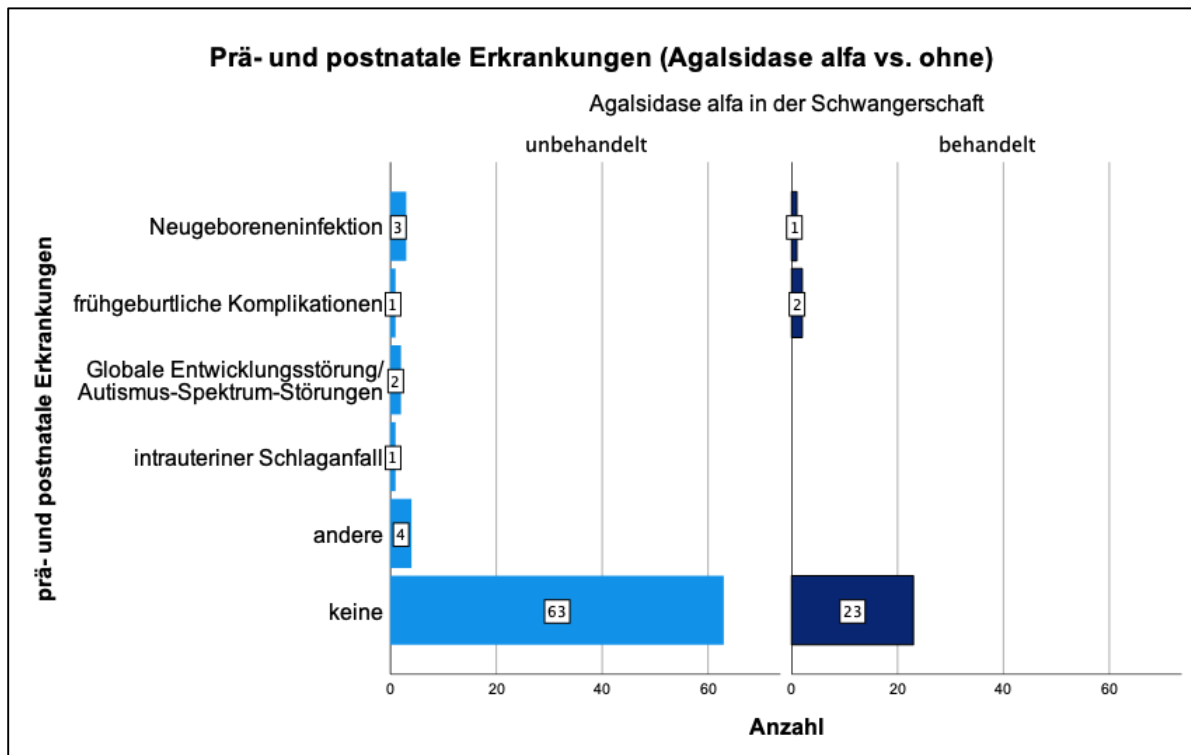


Abbildung 27. Balkendiagramm: Anzahl an prä- und postnatalen Erkrankungen der Kinder nach Schwangerschaft mit Agalsidase alfa und ohne.

4.5.6 Fehlbildungen

In der unbehandelten Kohorte traten in 6,8% (N = 5/73) der Schwangerschaften Fehlbildungen auf: Hüftgelenksdysplasie (2,7%, N = 2/73), Herzfehler (ASD, PFO) (1,4%, N = 1/73) und andere (2,7%, N = 2/73) (= Schädelasymmetrie und Dakryostenose (N = 1); LWS-Halbwirbel (N = 1)). In der Agalsidase alfa-Kohorte traten in 7,7% (N = 2/26) der Schwangerschaften angeborene Herzfehler (ASD, PFO) auf (Abb. 28). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Fehlbildungen zwischen beiden Kohorten ($p = 0,266$).

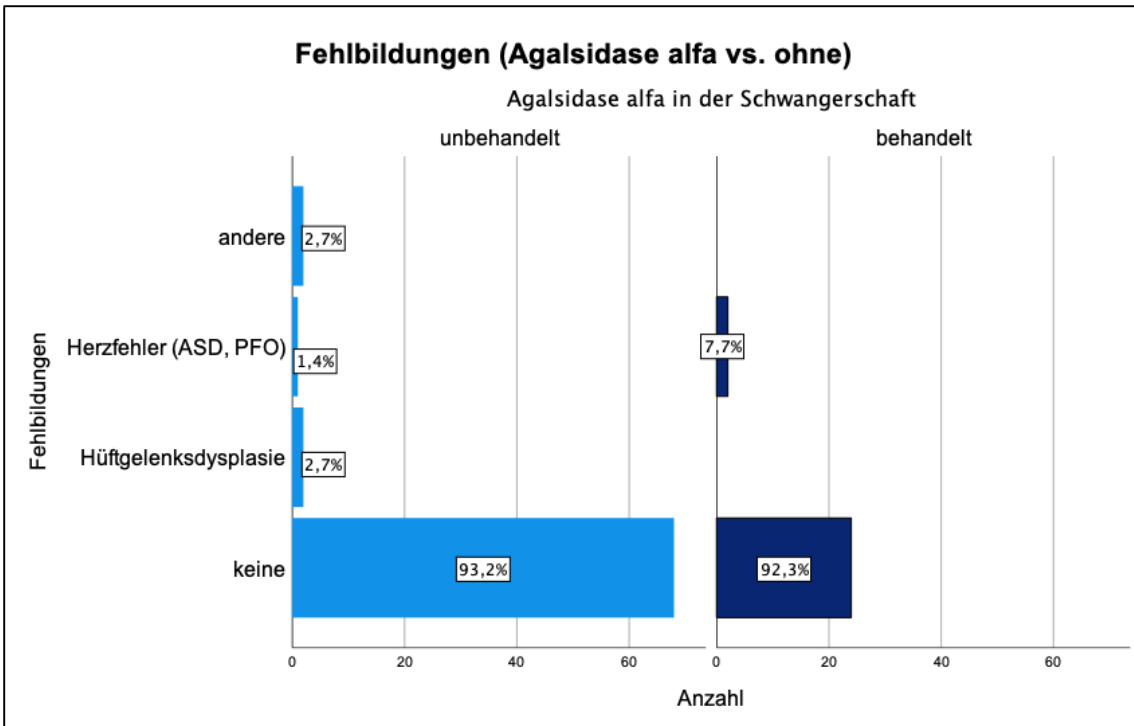


Abbildung 28. Balkendiagramm: Prozentuale Häufigkeiten von Fehlbildungen der Kinder nach Schwangerschaft mit ERT (Agalsidase alfa) und unbehandelt.

4.5.7 Fabry-Erkrankung des Kindes

Von 113 Kindern konnte bei 29,2% (N = 33: N = 11 weiblich, N = 22 männlich) eine Fabry-Erkrankung nachgewiesen und bei 20,7% (N = 28: N = 12 weiblich, N = 16 männlich) ausgeschlossen werden. Bei 38,5% (N = 52: N = 30 weiblich, N = 18 männlich) war zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch keine genetische Diagnostik erfolgt. Dabei wurden 56,6% (N = 30) der Mädchen und 32,1% (N = 18) der Jungen noch nicht getestet (Abb. 29).

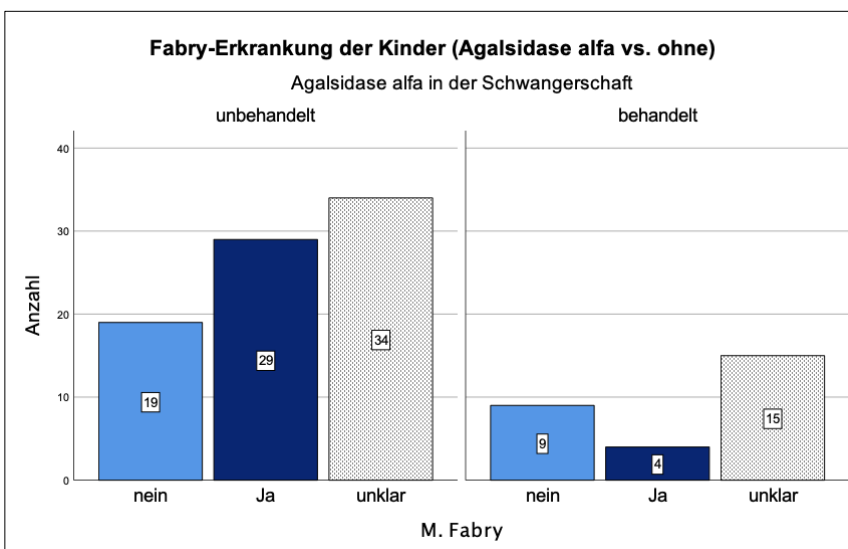


Abbildung 29. Balkendiagramm: Anzahl gesicherter Fabry-Diagnosen der Kinder aufgeteilt nach Schwangerschaften mit und ohne Agalsidase alfa.

4.6 Stillzeit

In der Stillzeit wurde in 26 Fällen (17 Frauen) eine Fabry-spezifische Therapie verabreicht: 24mal wurde Agalsidase alfa, einmal Agalsidase beta und einmal Migalastat verabreicht (Abb. 30). 8,8% (N = 6/68) der Kohorte, welche keine ERT während der Schwangerschaft erhielt, und 11,5% (N = 3/26) der Kohorte, welche Agalsidase alfa erhielt, stillte nicht (p = 0,70).

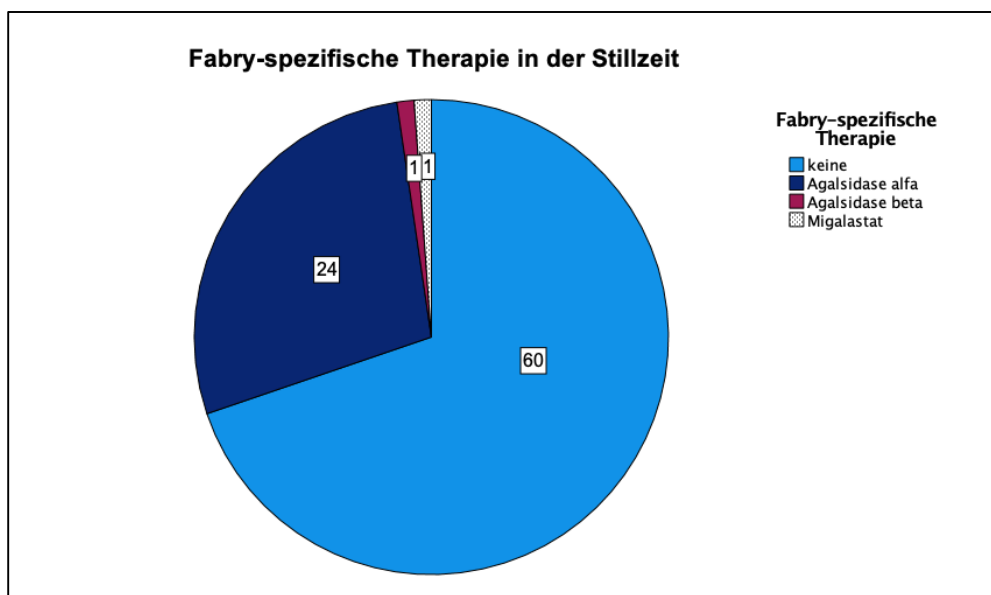


Abbildung 30. Kreisdiagramm: Überblick über die Häufigkeiten der Fabry-spezifischen Therapie in der Stillzeit.

Die durchschnittliche Stilldauer betrug bei denen, welche eine ERT (Agalsidase alfa) (N = 16) während der Schwangerschaft erhielten, 6,90 Monate (SD = 3,85) und bei denen, welche keine ERT während der Schwangerschaft erhielten (N = 55), 10,38 Monate (SD = 6,21). Es zeigte sich einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Stilldauer mit Agalsidase alfa und ohne ERT während der Schwangerschaft, wobei die Stilldauer mit Agalsidase alfa durchschnittlich 3,48 Monate kürzer war ($t(39,88) = 2,72$, $p = 0,01$, $d = 0,60$) (Abb. 31).

Die durchschnittliche Stilldauer betrug bei denen, welche eine ERT (Agalsidase alfa) während der Stillzeit erhielten (N = 17) 7,72 Monate (SD = 3,48) und bei denen, welche keine ERT während der Stillzeit erhielten (N = 54) 10,19 Monate (SD = 6,41). Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Stilldauer mit Agalsidase alfa und ohne ERT während der Stillzeit, wobei die Stilldauer mit

Agalsidase alfa durchschnittlich 2,47 Monate kürzer war ($t(50,98) = 2,03, p < 0,05, d = 0,42$).

Die Patientin, die Agalsidase beta erhielt, gab eine Stilldauer von 24 Monaten an. Die Stilldauer der Patientin unter Migalastat ist nicht bekannt.

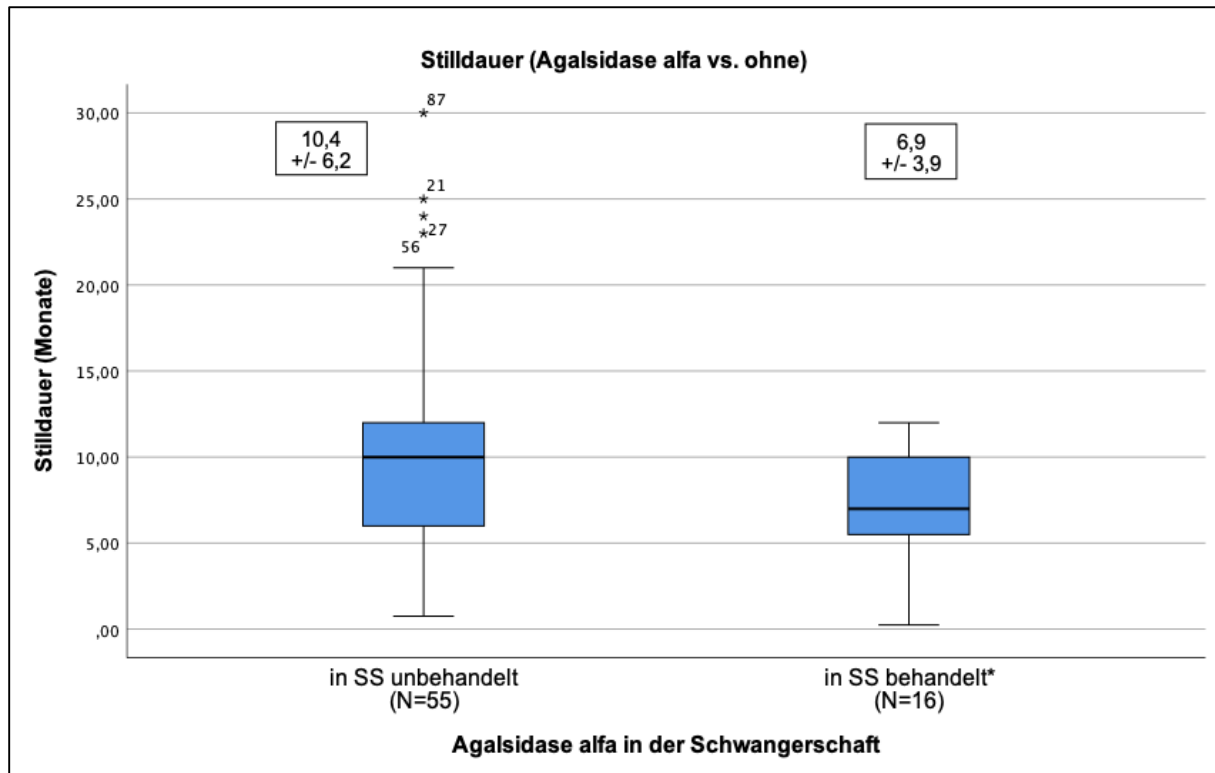


Abbildung 31. Boxplot: Stilldauer zwischen Frauen mit Agalsidase alfa und ohne (während der Schwangerschaft und Stillzeit). * Eine Patientin erhielt Agalsidase alfa nur in der Stillzeit, aber nicht während der Schwangerschaft. Abbildung zeigt Median, Interquartilbereich (Box) und Ausreißer (Punkte).

4,2% (N = 1/24) der Kohorte, die Agalsidase alfa während der Stillzeit erhielten, gaben als Komplikationen des Stillens eine verzögerte Laktation von 5 Tagen an. Unter Therapie mit Agalsidase beta (N = 1) und Migalastat (N = 1) traten keine Komplikationen auf.

Aus der Kohorte, die in der Stillzeit keine ERT erhielt, gaben 4,3% (N = 3/70) Komplikationen während der Stillzeit an. Eine Patientin erlitt eine TVT während der Stillzeit (3 Monate postpartum) und wurde anschließend mit einem niedermolekularen Heparin behandelt, eine andere Patientin eine Wochenbettdepression mit mutmaßlich konsekutivem Abbruch des Stillens nach 1 Woche. Eine Patientin gebar Zwillinge in der 31. SSW und konnte, bei zu geringer Muttermilchproduktion, nur 3 Wochen stillen (Abb. 32).

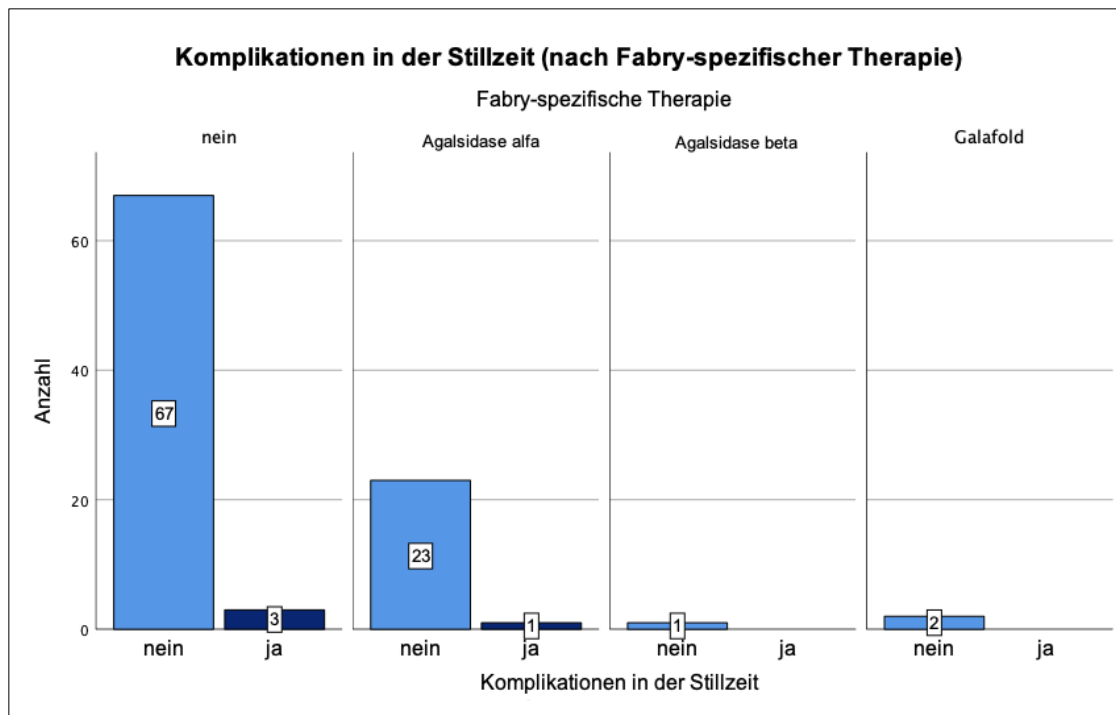


Abbildung 32. Balkendiagramm: Häufigkeiten von Komplikationen in der Stillzeit nach Fabry-spezifischen Therapien in der Stillzeit.

4.6.1 Genussmittel-/Medikamentenanamnese

Während des Stillens wurde in 7,4% (N = 7/95) der Fälle Alkohol konsumiert und in 3,0% (N = 3/99) geraucht. Die Einnahme von Drogen wurde in der Stillzeit von allen Studienteilnehmerinnen verneint. In 21,6% (N = 21/97) der Fälle wurde zum Zeitpunkt des Stillens Medikamente eingenommen: Schilddrüsenhormone (N = 10), Gerinnungshemmer (N = 7), Analgetika (N = 1), Psychopharmaka (als Co-Analgetikum) (N = 1), β -Blocker (N = 1), Asthmaspray (Kortikosteroid/ Formeterol) (N = 2).

4.7 Mutationsvarianten und Phänotypen

In Tabelle 8 sind die Mutationen der Studienteilnehmerinnen aufgelistet. Zudem findet sich eine Zuordnung zu Phänotyp und Genotyp aus der Literatur, wie Lyso-Gb3-Referenzwerte nach Anzahl der Patientinnen und Anzahl der Schwangerschaften mit ERT.

Tabelle 8 Mutationen, Phänotypen und ERT-Status während der Schwangerschaft bei Frauen mit M. Fabry

DNA Austausch (cDNA)	Aminosäuren-Austausch	Genotyp ^a LVD ^b NIH (ClinVar) ^c Varsome	Phänotyp ^a fabry-database.org ^b fabrygenphen.com	Patientinnen (N)	Lyso-Gb3> Referenzwert (N)	Frauen mit ERT in der SS (N)	Mutation
c.581C>A	p.Thr194Asn	VUS ^b		1	1/1	0/1	Missense

c.581C>T	p.Thr194Ile	pathogen ^a	nicht klassisch ^a	6	3/3	0/6	Missense
c.337T>C	p.Phe113Leu	pathogen ^a	nicht klassisch ^a	4		0/3	Missense
c.950T>C	p.Ile317Thr	pathogen ^a	klassisch ^{a/b}	2		0/2	Missense
c.644>G	p.Asn215Ser	pathogen ^{a/c}	nicht klassisch ^b	1		0/1	Missense
c.1024C>T	p.Arg342*	pathogen ^a	klassisch ^{a/b}	2	2/2	2/2	Nonsense
c.188G>A	p.Cys63Tyr	pathogen ^a	klassisch ^b	1	1/1	1/1	Missense
c.439G>A	p.Gly147Arg	pathogen ^a	klassisch ^{a/b} nicht klassisch ^b	1	1/1	1/1	Missense
c.708G>C	p.Trp236Cys	pathogen ^a	klassisch ^{a/b}	1	1/1	1/1	Missense
c.679C>T	p.Arg227Ter	pathogen ^a	klassisch ^{a/b}	1		0/1	Nonsense
c.119C>T	p.Pro40Leu	pathogen ^a	klassisch ^a	1		0/1	Missense
c.1184G>C	p.Gly395Ala	pathogen ^a	nicht klassisch ^{b/a}	1		0/1	Missense
c.937G>T	p.Asp313Tyr (D313Y)	benigne / VUS ^a	klassisch ^a	5	0/2	0/5	Missense
c.959A>T	p.Asn320Ile	pathogen ^a	klassisch ^a klassisch/ nicht klassisch ^a	3	2/2	1/3	Missense
c.786G>C	p.Trp262Cys	pathogen ^a	klassisch ^b	1	1/1	1/1	Missense
c.1033T>C	Ser345Pro	pathogen ^a	klassisch ^b	2		0/2	Missense
c.98A>6	p.Asp33Gly	VUS/pathogen ^a		1		0/1	Missense
c.334C>T	p.Arg112Cys	pathogen ^a	klassisch ^{a/b}	1		1/1	Missense
c.427G>A	p.Ala143Thr	likely benigne ^a	nicht klassisch ^{a/b}	4	0/1	2/4	Missense
c.901C>T	p.Arg301Ter	pathogen ^a	klassisch ^{a/b}	5	2/2	1/5	Nonsense
c.1277_1278del	p.Lys426fs	VUS ^b		1	1/1	1/1	Deletion
c.1021G>A	p.Glu341Lys	pathogen ^a	klassisch ^{a/b}	1	0/1	0/1	Missense
c.352C>T	p.Arg118Cys	pathogen/VUS/ benigne ^a	nicht klassisch ^{a/b}	1	0/1	1/1	Missense
c.640-3C>G	?	pathogen ^a		1		1/1	Spleißmutation
c.902G>A	p.Arg301Gln	pathogen ^b	nicht klassisch ^a	3		0/3	Missense
c.376A>G	p.Ser126Gly	likely benigne ^a	nicht klassisch/VUS ^{a/b}	1	0/1	1/1	Missense
c.739 T>C	p.Ser247Pro	pathogen ^a	klassisch ^b	1		0/1	Missense
c.34del24	?		klassisch(403)	1	1/1	1/1	Deletion
c.1221delA	p.Asn408Ile fs*10		klassisch/nicht klassisch ^b	1		0/1	Deletion
c.335G>A	p.Arg112His	pathogen/likely pathogen ^b	nicht klassisch ^b	1		0/1	Punktmutation
c.467>A	p.Ala156Asp	pathogen/VUS ^{b/c}	klassisch(404)	1	1/1	0/1	Punktmutation
c.440G>A	p.Gly147Glu	likely pathogen/VUS ^{b/c}	klassisch ^{a/b}	1		0/1	Missense
c.125T>C	p.Met42Thr	likely pathogen/VUS ^a	klassisch ^{a/b}	1		1/1	Missense
c.704C>A	p.Ser235Tyr	pathogen(405)	klassisch ^b	1	1/1	0/1	Missense
c.928T>6	p.Leu310Val	likely benigne ^a	nicht klassisch(406)	1	0/1	0/1	Missense
c.812G>A	p.Gly271Asp	likely benigne/ VUS ^{a/c}		1		0/1	Missense
c.638A>T	p.Lys213Met	VUS ^{b/c}	nicht klassisch(407)	1	0/1	0/1	Missense
c.72G>A	p.Gln24= p.Leu230_Val23	benigne ^a		2	1/1	0/2	synonyme Substitution
c.689_697del	2del	VUS ^{b/c}		1	1/1	0/1	Deletion
c.11687dupT	k.A.	k.A.	k.A.	1	1/1	1/1	Duplikation
c.744-745 del TA fs Ter254	k.A.	k.A.	k.A.	1	1/1	1/1	Deletion

c.1154T>A c.1168-<T Stop bei AS397 c.35_58del12 4bp	p.Ile385Asn k.A. k.A.	k.A. k.A. k.A.	k.A. k.A. k.A.	1 1 1	1/1 1/1	0/1 0/1 1/1	k.A. k.A. Deletion
--	---------------------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------	-----------------------	------------------------------

4.8 Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Phänotyp/Genotyp

Es zeigten sich für die untersuchten Zielgrößen: Proteinurie, Gestationshypertonie, Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehen und Blasensprung, Zervixinsuffizienz, Blutungen (in SS), Ultrascallauffälligkeiten, Geburtsmodus, gesundes Outcome des Kindes, Frühgeburt, Abort, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsgewicht in Bezug auf Gestationsalter, postnatale Erkrankungen, Stillquote, Komplikationen in der Stillzeit und Stilldauer keine signifikanten Unterschiede weder zwischen Genotyp noch Phänotyp der Patientinnen (Tab. 9). Lediglich ein Gestationsdiabetes trat in Schwangerschaften von Frauen mit benignen Mutationsvarianten signifikant häufiger auf (OR, 10,77, 95% CI, 1,05-110,2, p = 0,043). Dabei handelte es sich um einen statistisch schwachen Effekt (w = 0,267).

Tabelle 9 Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Genotyp und Phänotyp der Patientinnen

Schwangerschafts- outcome	Genotyp		Phänotyp		p-Wert (Genoty p)	OR (95% CI) (Genotyp)	p-Wert (Phänotyp)	OR (95% CI) (Phänotyp)
	Pathogen (N)	Variante (N)	Klassisch (N)	nicht-klassisch (N)				
Proteinurie	11/62 (17,7%)	3/20 (15,0%)	10/37 (27,0%)	5/17 (29,4%)	1,0 ^a	0,82 (0,20-3,28)	1,0 ^a	1,13 (0,32-4,01)
Gestationshypertonie	3/61 (4,9%)	1/20 (5,0%)	2/36 (5,6%)	1/18 (5,6%)	1,0 ^a	1,02 (0,1-10,37)	1,0 ^a	1,0 (0,09-11,82)
Präeklampsie	2/62 (3,2%)	0/20 (0%)	2/36 (5,6%)	0/19 (0%)	1,0 ^a	0,97 (0,93-1,01)	0,54 ^a	0,94 (0,87-1,02)
Plazentainsuffizienz	2/62 (3,2%)	1/20 (5,0%)	2/36 (5,6%)	1/19 (5,3%)	1,0 ^a	1,58 (0,14-18,39)	1,0 ^a	0,94 (0,08-11,14)
vorzeitige Wehen	7/62 (11,3%)	1/20 (5,0%)	5/36 (13,9%)	1/19 (5,3%)	0,67 ^a	0,41 (0,05-3,58)	0,65 ^a	3,4 (0,04-3,19)
vorzeitiger Blasensprung	6/62 (9,7%)	3/20 (15,0%)	3/36 (8,3%)	4/19 (21,1%)	0,68 ^a	1,65 (0,37-7,30)	0,22 ^a	2,93 (0,58-14,77)
Zervixinsuffizienz	2/62 (3,2%)	0/20 (0%)	2/36 (5,6%)	0/19 (0%)	1,0 ^a	0,97 (0,93-1,01)	0,54 ^a	0,94 (0,87-1,02)
Gestationsdiabetes	1/62 (1,6%)	3/20 (15,0%)	0/36 (0%)	2/19 (10,5%)	0,043^a	10,77 (1,05-110,2)	0,14 ^a	1,12 (0,96-1,30)
Blutungen (in SS)	4/62 (6,5%)	1/20 (5,0%)	4/36 (11,1%)	1/19 (5,3%)	1,0 ^a	0,76 (0,08-7,25)	0,65 ^a	0,44 (0,05-4,29)
Ultrascallauffälligkeiten	3/62 (4,8%)	3/20 (15,0%)	3/36 (8,3%)	2/19 (10,5%)	0,15 ^a	3,47 (0,64-18,79)	1,0 ^a	1,29 (0,20-8,50)
Sectio	18/67 (26,9%)	8/19 (42,1%)	8/37 (21,6%)	9/23 (39,1%)	0,26 ^a	1,98 (0,69-5,71)	0,24 ^a	2,33 (0,74-7,33)
gesundes Outcome	70/85 (82,4%)	19/25 (76,0%)	38/46 (82,6%)	27/31 (87,1%)	0,56 ^a	0,68 (0,23-1,99)	0,75 ^a	1,42 (0,39-5,20)
Frühgeburt	7/63 (11,1%)	3/19 (15,8%)	4/37 (10,8%)	3/19 (15,8%)	0,69 ^a	1,50 (0,35-6,47)	0,68 ^a	1,55 (0,31-7,75)
Abort	14/71 (19,7%)	4/21 (19,0%)	8/46 (17,4%)	3/31 (9,7%)	0,25 ^b		0,19 ^b	
eutrophes Neugeborenes	47/59 (79,7%)	15/17 (88,2%)	29/36 (80,6%)	14/18 (77,8%)	0,52 ^b		0,88 ^b	
postnatale Erkrankungen	7/64 (11,0%)	6/20 (30%)	5/36 (13,9%)	3/21 (14,3%)	0,23 ^b		0,44 ^b	
Stillquote	51/58 (87,9%)	19/20 (95%)	29/34 (85,3%)	16/17 (94,1%)	0,67 ^a	2,61 (0,30-22,62)	0,65 ^a	2,76 (0,30-25,71)
Komplikationen in Stillzeit	4/61 (6,6%)	0/20 (0%)	3/36 (8,3%)	0/18 (0%)	0,57 ^a	0,93 (0,87-1,0)	0,54 ^a	0,92 (0,83-1,01)
Stilldauer (Monate)	8,43 (5,19) (N 42)	11,31 (6,57) (N 18)	7,00 (4,87) (N 22)	9,9 (7,04) (N 15)	0,11 ^c		0,18 ^c	

Gestationsalter (SSW)	38,30 (2,99) (N 60)	39,20 (1,80) (N 19)	38,61 (2,86) (N 36)	38,0 (3,54) (N 19)	0,12 ^c	0,52 ^c
Geburtsgewicht (Perzentile)	43,60 (27,56) (N 59)	38,77 (23,22) (N 17)	42,14 (26,97) (N 36)	36,72 (25,1) (N 18)	0,48 ^c	0,47 ^c

Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen zwischen Phänotyp und Genotyp nach Anzahl und prozentualer Anteil der Schwangerschaften. Von numerischen Daten wird der Mittelwert und SD angegeben. ^a exakter Test nach Fisher. ^b Pearsons Chi-Quadrat-Test. ^c T-Test bei unabhängigen Stichproben.

4.9 Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Fabry-Erkrankung des Kindes

Es zeigten sich für die untersuchten Zielgrößen: Frühgeburt, Proteinurie, Gestationshypertonie, Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehen und Blasensprung, Zervixinsuffizienz, Geburtsmodus, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Geburtsgewicht in Bezug auf Gestationsalter keine signifikanten Unterschiede zwischen an M. Fabry erkrankten und gesunden Kindern (Tab. 10).

Tabelle 10 Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Fabry-Erkrankung des Kindes

Schwangerschaftsoutcome	Fabry-Erkrankung des Kindes (N)		p-Wert	OR (95% CI)
	M. Fabry	gesund		
Frühgeburt	4/30 (13,3%)	4/24 (16,7%)	1,0 ^a	0,77 (0,17-3,46)
Proteinurie	6/28 (21,4%)	6/26 (23,1%)	1,0 ^a	0,91 (0,25-3,28)
Gestationshypertonie	0/28 (0%)	1/25 (4,0%)	0,47 ^a	0,96 (0,89-1,04)
Präeklampsie	0/29 (0%)	1/25 (4,0%)	0,46 ^a	0,96 (0,89-1,04)
Plazentainsuffizienz	0/29 (0%)	2/25 (7,1%)	0,21 ^a	0,92 (0,82-1,03)
vorzeitige Wehen	3/29 (10,3%)	4/25 (16,0%)	0,69 ^a	0,61 (0,12-3,01)
vorzeitiger Blasensprung	3/29 (10,3%)	2/25 (7,1%)	1,0 ^a	1,33 (0,20-8,65)
Zervixinsuffizienz	0/29 (0%)	1/25 (3,6%)	0,46 ^a	0,96 (0,89-1,04)
Sectio	8/31 (25,8%)	9/27 (33,3%)	0,57 ^a	0,70 (0,22-2,16)
eutrophes Neugeborenes	28/29 (96,6%)	17/22 (77,3%)	0,076 ^b	
Gestationsalter (SSW)	37,9 (4,14) (N = 30)	38,5 (1,60) (N = 23)	0,45 ^c	
Geburtsgewicht (Perzentile)	47,4 (22,71) (N = 29)	47,6 (22,84) (N = 22)	0,99 ^c	

Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen nach Fabry-Erkrankung des Kindes in Anzahl und Prozenten. Von numerischen Daten wird der Mittelwert und SD angegeben. ^a exakter Test nach Fisher. ^b Pearsons Chi-Quadrat-Test. ^c T-Test bei unabhängigen Stichproben.

4.10 Komorbiditäten

In Tabelle 11 sind alle Vorerkrankungen aufgelistet, an welchen die Studienpatientinnen neben der Fabry-Krankheit litten.

Tabelle 11 Komorbiditäten im Schwangerschaftsverlauf

Komorbiditäten	N	Summe
Gerinnungsstörung	106	4
Diabetes mellitus	106	0
Nierenerkrankung	106	2
Hypothyreose	106	12
Asthma (bronchiale/allergisches)	106	7
Hypercholesterinämie	106	3
Adipositas	106	6
Septumdefekt/Herzfehler/Herzklappenvitium	106	4
psychische Erkrankungen	106	3
Hauterkrankungen	106	9
Multiple Sklerose	106	2
chron. entzündl. Darmerkrankung	106	2
entzündl. Gelenkerkrankung	106	0
Anämie	106	5
Karpaltunnelsyndrom	106	2
Kollagenosen	106	1
Vaskulitiden	106	1
Hereditäre Kardiomyopathie	106	0

5.0 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen in ihren entsprechenden Abschnitten mit bestehender Literatur verglichen und interpretiert. Anschließend findet eine Kontextualisierung der Ergebnisse und eine Erörterung über spezifische Limitationen dieser Studie statt. Verglichen werden Frauen, welche im untersuchten Zeitraum mit einer ERT behandelt und welche die nicht behandelt wurden. Dahingehend ist zu beachten, dass behandelte Frauen von einem schwereren Krankheitsverlauf betroffen waren als unbehandelte.

5.1 Gynäkologische Vorgeschichte

5.1.1 Alter bei Menarche

Bei den von uns untersuchten Frauen trat die Menarche durchschnittlich im Alter von 13-14 Jahren ein. In einer Fall-Kontrollstudie von Bouwman et al. ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter beim Einsetzen der Menarche in der M. Fabry-Gruppe und der Kontrollgruppe ($p = 0,72$). Der Großteil dieser Studie gab ein Alter zwischen 12-15 Jahre an (10). Wie auch in der Untersuchung von Hughes et al. war der Zeitpunkt zum Einsetzen der Menarche unauffällig. Dieser unterschied sich zudem nicht relevant zwischen Fabry-Patientinnen mit und ohne ERT. Das

durchschnittliche Alter, in dem die erste Menstruationsblutung eintrat, lag in der behandelten Kohorte bei 12,8 Jahren (N = 74) und in der unbehandelten Kohorte bei 13,1 Jahren (N = 57) (32). In unserer Studie lag das Durchschnittsalter in der Kohorte, welche jemals eine Fabry-spezifische Therapie erhielt, bei 13,6 Jahren (N = 35) und in der therapienaiven Kohorte bei 13,2 Jahren (N = 17). In der Allgemeinbevölkerung setzt die erste Menstruationsblutung bei den meisten Mädchen zwischen 11 und 14 Jahren ein. Sodass man abschließend von keiner Störung der Pubertätsentwicklung bei weiblichen Fabry-Erkrankten, unabhängig von mutmaßlicher Krankheitsschwere, ausgehen kann.

5.1.2 Menstruationszyklus und Menstruationsbeschwerden

10,8% (N = 7/54) unserer Studienteilnehmerinnen gaben einen unregelmäßigen Menstruationszyklus und 84,3% (N = 43/51) Beschwerden während ihrer Menstruation an. Davon wurden überwiegend Bauch- und/oder Rückenschmerzen angegeben.

In einer Befragung von Bouwman et al. traten bei 65% (N = 26/40) der Frauen mit M. Fabry prämenstruelle und bei 67% (N = 24/35) menstruelle Beschwerden auf, welche nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe auftraten (10).

Menstruationsbeschwerden sind in der Bevölkerung weit verbreitet, inwiefern Frauen mit M. Fabry stärker von diesen betroffen sind, ist mittels weiterer Studien zu eruieren.

5.1.3 Sexuelle Funktionsstörungen (Libidoverlust und Dyspareunie)

In unserer Studie waren 26% (N = 13/50) der Frauen von einer verminderten Libido und 18% (N = 9/50) von einer Dyspareunie (schmerzhafter Geschlechtsverkehr) betroffen. In einer Untersuchung von Bouwman et al. waren mit 60% (N = 27/45) der M. Fabry-Patientinnen, welche über einen Libidoverlust klagten, signifikant mehr Frauen betroffen als in der Kontrollgruppe mit 23% (N = 9/31) (10). In der Allgemeinbevölkerung werden Libidostörungen mit 20-43% bei Frauen in einem Alter von 20-65 Jahren angegeben (392-394) und 10-20% der Frauen empfänden genitopelvine Schmerzen bei penetrativem Sex (395). Die Interpretation von sexuellen Funktionsstörungen beruht stark auf individueller Wahrnehmung, unterliegt großen Schwankungen und hängt von multiplen Faktoren ab. Zudem ist die Auskunft darüber nach wie vor mit Scham behaftet. Weiterhin sind konkurrierende Ursachen auszuschließen, bspw. eine Endometriose, an der 9,3% (N = 5/54) der Frauen unserer Untersuchung litten, wobei nur zwei von ihnen eine Dyspareunie angaben.

Zur genaueren Einschätzung wären detaillierte Fragebögen nötig. Zumindest wies unser Studienkollektiv vergleichsweise keine höhere Rate an sexuellen Beschwerden auf als die, der allgemeinen Bevölkerung und zeigte sich unter diesem Aspekt unauffällig.

5.1.4 Fertilität

Diese Studie beschäftigte sich nicht direkt mit der Frage nach der Fertilität bei M. Fabry oder dem Einfluss einer ERT auf diese. Über die Geburtenziffer und Konzeption sind jedoch indirekte Schlüsse zu ziehen.

Durchschnittlich waren 70 Frauen der untersuchten Kohorte in ihrem bisherigen Leben 2,13 Mal (2000-2023) schwanger und gebaren durchschnittlich 1,8 Kinder. Zwischen ERT behandelten (Algasidase alfa) und unbehandelten Frauen (vor einer Schwangerschaft) zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl von Schwangerschaften ($p = 0,32$) und Geburten ($p = 0,39$). Unter der Therapie mit Agalsidase beta als auch Migalastat (vor einer Schwangerschaft), war jeweils eine Patientin 1-mal schwanger und gebar 1 Kind. In einer Befragung von Holmes et al. waren die an M. Fabry erkrankten Frauen 2,49 Mal schwanger (2014)(375) und in einer Studie von Laney et al. (2015) gebaren 230 Frauen durchschnittlich 1,8 Kinder (381). In Deutschland lag die Fertilitätsrate (Geburten pro Kopf) im Jahr 2022 bei durchschnittlich 1,46 Kindern (396).

Die Konzeption erfolgte in über 90% in beiden Kohorten auf natürlichem Wege. 4 von 72 (5,6%) Schwangerschaften aus der unbehandelten Kohorte und 1 von 28 (3,6%) Schwangerschaften aus der mit Agalsidase alfa behandelten Kohorte traten über ein künstliches Verfahren ein. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 1,0$). In allen Fällen war das Versagen eines natürlichen Schwangerschaftseintritts anderweitig erklärbar (Z.n. Adnexitis, Z.n. Operationen am Uterus). Die Schwangerschaft unter Agalsidase beta trat ebenfalls natürlich ein. 2021 sind in Deutschland etwa 21.000 Schwangerschaften über eine künstliche Befruchtung (IVF) (IVF Register) von 700-800.000 Geburten eingetreten, was 2,7% ausmacht. Die prozentuale Anzahl an künstlichen Befruchtungen ist mit Einbezug misslungener Schwangerschaften niedriger zu schätzen.

Dass der M. Fabry mit einer verminderten Fertilität einhergeht, wird bislang nicht vermutet (263, 379, 381). In einer Befragung von Bouwman et al. gaben 13% ($N = 5/40$) der Frauen mit M. Fabry und 2,6% ($N = 1/39$) der Frauen aus der Kontrollgruppe Fertilitätsprobleme an. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant

(10). Inwiefern die Fabry-spezifischen Therapien diese einschränken, ist noch nicht abschließend geklärt. Die Produktinformation von Replagal[®] (Agalsidase alfa) konnte an männlichen Raten keinen Effekt auf die Fertilität beobachten (324). Zu Fabrazyme[®] (Agalsidase beta) liegen keine Studien mit der Frage nach Einflüssen auf die Fertilität vor (325). Auswirkungen von Galafold[®] (Migalastat) auf die Fertilität beim Menschen sind bisher unklar. Tierexperimentell wurde bei männlichen Ratten eine vorübergehende und nach 4 Wochen vollständig reversible Infertilität beobachtet (371).

Zusammenfassend kann aus unauffälliger Geburtenzahl und überwiegend auf natürlichem Wege einsetzender Konzeption, welche als indirektes Maß für die Fertilität gesehen werden können, eine verminderte Fertilität bei M. Fabry ohne oder mit ERT nicht angenommen werden.

5.2 Krankheitsverlauf in der Schwangerschaft

5.2.1 Labormedizinische Daten nach Organsystemen

In unserer Untersuchung konnten wir keine signifikanten Unterschiede in den renalen und kardialen Parametern im Schwangerschaftsverlauf zwischen mit ERT behandelten und unbehandelten Frauen feststellen. Diese Ergebnisse deckten sich mit den Ergebnissen einer Untersuchung von Hughes et al. aus dem Jahr 2018 (32). Im Folgenden werden entsprechende Parameter (wenn möglich) nach ihrem zugehörigen Organ im Detail dargestellt.

5.2.1.1 Niere

Der M. Fabry geht mit einer renalen Akkumulation von Sphingoglykolipiden einher und kann sich als zunächst mit einer Proteinurie und im späteren Krankheitsverlauf durch eine Niereninsuffizienz manifestieren, weshalb eine Untersuchung der Niere während der Schwangerschaft in Bezug auf potentielle Komplikationen besonderer Beachtung bedarf.

Wichtig für die Interpretation der Daten ist, dass mit der Schwangerschaft physiologische Veränderungen einhergehen. So kann die GFR in der Schwangerschaft 30% bis 50% zunehmen (397). Folglich sind die Normwerte für die GFR in der Schwangerschaft höher. Kreatininwerte weisen dementsprechend niedrigere Referenzwerte auf (398) und können bis auf 0,4-0,5 mg/dl sinken (399, 400).

Wichtig in Abgrenzung zu M. Fabry ist eine physiologische Proteinurie von 260-300 mg/24h in der Schwangerschaft (401-403), welche durch die GFR Zunahme bedingt ist. Grenzwerte für die Albuminausscheidung sind noch nicht einheitlich festgelegt. Eine physiologisch erhöhte Albuminurie bei Schwangeren bestehe laut einigen Autoren jedoch nicht. Während einer normal verlaufenden Schwangerschaft bleibt die Albuminausscheidung unverändert, die Proteingesamtausscheidung steigt jedoch an. Im Wesentlichen ist dies durch eine Zunahme der Durchlässigkeit der glomerulären Basalmembran durch noch unbekannte Mechanismen bedingt (404, 405). Laut Waugh et al. gilt jedoch eine ACR erst von >80 mg/g in der Schwangerschaft als erhöht (406). Nach der KDIGO werden ACR-Werte außerhalb einer Schwangerschaft von >30 mg/g als Albuminurie gewertet (383).

5.2.1.1.1 Proteinurie (PCR) und Albuminurie (ACR)

Im Folgenden wird das Auftreten einer Proteinurie in der Schwangerschaft bei M. Fabry anhand gewonnener und bestehender Daten diskutiert. Unsere Daten setzten sich zusammen aus einer Befragung zu einer Proteinurie im Schwangerschaftsverlauf (ohne Grenzwerte) und einem Vergleich von uns zur Verfügung stehender Protein- bzw. Albumin-Werte aus dem Urin von Frauen mit und ohne ERT im Schwangerschaftsverlauf (mit Grenzwerten).

Unabhängig von der Schwangerschaft konnte aus bestehender Literatur bisher kein eindeutig positiver Effekt auf die Entwicklung einer Proteinurie/Albuminurie durch eine ERT verzeichnet werden (33).

In unserer gesamten Studienkohorte waren 19% (N = 19/100) der Schwangerschaften von einer Proteinurie betroffen. Die Prävalenz war im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 3-4% signifikant höher ($p < 0,001$). In einer retrospektiven Studie von Holmes et al. waren 37,2% (N = 38/102) der untersuchten Schwangerschaften (375) und in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie von Bouwman et al. 34% (N = 11/32) der Schwangerschaften von einer Proteinurie betroffen (10). Die in der Literatur angegebenen Prävalenzen waren signifikant höher als in unserer Untersuchung ($p < 0,001$).

Inwiefern die Proteinurie bei Fabry-Patientinnen einer Schwangerschaft vorausgeht oder eine Neigung zu schwangerschaftsinduzierter Proteinurie besteht, ist noch nicht vollständig geklärt. Durch Holmes et al. wurde erstmals eine größere Fallzahl nach dem Vorliegen einer vorbestehenden Proteinurie befragt. 17 von 41 Frauen waren in der Schwangerschaft von einer Proteinurie betroffen, bei 7 (17,1%) Frauen war diese

vorbestehend und bei 10 (24,4%) Frauen trat eine Proteinurie neu auf. Folglich könnte man darauf rückschließen, dass die erhöhte Prävalenz einer Proteinurie von Frauen mit M. Fabry sowohl durch die Manifestation des Krankheitsbildes selbst, unabhängig von einer Schwangerschaft, als auch durch eine erhöhte Neuinzidenz während der Schwangerschaft bedingt war. Inwiefern die Schwangerschaft als Trigger zu verstehen oder lediglich die Nierenmanifestation zufällig mit ihr kollidiert und sich ohnehin etabliert hätte, geht aus der Untersuchung nicht hervor, da keine Nachverfolgung vorgenommen wurde.

In unserer Studie traten in 10,4% (N = 10/96) der Fälle eine Proteinurie in der Schwangerschaft neu auf, während bei 9,4% (N = 9/96) eine Proteinurie bereits vorbekannt war. Nach der Schwangerschaft persistierte die Proteinurie in 55,6% (N = 10/18) der Fälle und bildete sich in 44,4% (N = 8/18) der Fälle wieder zurück.

Demzufolge trat von den Fällen, in denen eine Proteinurie in der Schwangerschaft neu auftrat, die Proteinurie in 80% (N = 8/10) schwangerschaftsassoziiert auf, mit konsekutiver Rückbildung postpartal, persistierte jedoch in 20% (N = 2/10) und blieb als manifestes Krankheitssymptom bestehen. Verglich man beide Kohorten untereinander, lag bereits vor der Schwangerschaft ein signifikanter Unterschied im Auftreten einer Proteinurie vor ($p < 0,01$). In der unbehandelten Kohorte waren 4,5% (N = 3/67) und in der ERT behandelten Kohorte 32% (N = 8/25) von einer Proteinurie betroffen. Während der Schwangerschaft wies allerdings die unbehandelte Kohorte mit 20,5% (N = 15/73) nicht signifikant häufiger eine Proteinurie auf, als die behandelte Kohorte mit 11,5% (N = 3/26).

Betrachtete man die Eiweißausscheidung bis zu einem 1 Jahr nach der Schwangerschaft, lag wiederum in der behandelten Kohorte signifikant häufiger eine Proteinurie mit 31,0% (N = 9/29) vor, als in der unbehandelten Kohorte mit 6,5% (N = 4/62) ($p < 0,01$).

Exploriert man die einzelnen Fälle genauer hinsichtlich ihres individuellen Therapie-Verhaltens, fällt auf, dass In 9 Fällen, in welchen eine Proteinurie vorbekannt war, 6 davon unter ERT waren, in einem Fall die ERT während der Schwangerschaft pausiert wurde und 3 Verläufe ohne ERT waren. Die Proteinurie blieb sowohl in als auch nach der Schwangerschaft bestehen (bei einem Fall nach der Schwangerschaft unbekannt). In 3 Fällen (alle 3 mit ERT) war eine Proteinurie ebenfalls vorbekannt, regredierte jedoch in der Schwangerschaft. Davon trat in 2 Fällen eine Proteinurie innerhalb eines Jahres nach der Schwangerschaft erneut auf und in einem Fall trat

die Proteinurie bis dato nicht wieder ein.

In 2 von 84 Fällen (beide durchgehend unter ERT) trat eine Proteinurie erst innerhalb eines Jahres nach der Schwangerschaft neu auf. Davon bildete sich die Proteinurie in einem Fall wieder zeitnah zurück und blieb in dem anderen Fall bestehen.

In unserer Kohortenstudie wurde der Proteingehalt aus Spontanurin gemessen und gegenüber Kreatinin ins Verhältnis gesetzt. Eine Methode, die wenig aufwändig ist, sich bewährt hat und zudem in der Leitlinie zu hypertensiven Schwangerschafts-Erkrankungen als Screening-Verfahren empfohlen wird (399).

Insgesamt konnte im Schwangerschaftsverlauf ein durchschnittlich diskreter und nicht signifikanter Anstieg der PCR sowohl in als auch nach der Schwangerschaft beobachtet werden. Im Median reduzierte sich die PCR nach der Schwangerschaft wieder. Die ACR nahm nicht signifikant in der Schwangerschaft ab und nahm nach der Schwangerschaft nicht signifikant (unter dem Vor-Schwangerschaftsniveau) zu. Vor der Schwangerschaft lagen in der ERT erhaltenen Kohorte erwartungsgemäß signifikant höhere PCR und ACR Werte vor, die im Durchschnitt einer Proteinurie bzw. Albuminurie entsprachen und mit den Antworten aus dem Fragebogen korrespondierten. Während und nach der Schwangerschaft konnten zwischen den beiden Kohorten jedoch keine signifikanten Unterschiede für jeweilige Zeitpunkte nachgewiesen werden. In der behandelten Kohorte zeigte sich die ACR sowohl in der Schwangerschaft (N = 7) als auch im Vorher-Nachher-Vergleich (N = 8) im Median stabil und grenzwertig erhöht. Auch in der unbehandelten Kohorte blieben die ACR Werte (N = 4-7) im Wesentlichen stabil, lagen jedoch durchschnittlich im Normbereich. In der behandelten Kohorte nahm die PCR im Durchschnitt leicht, jedoch nicht signifikant im Vorher-Nachher-Vergleich zu.

In einer Studie von Hughes et al. wurde ebenfalls der Vergleich der Proteinausscheidung von vor einer Schwangerschaft zu nach einer vorgenommen. Es wurde die Proteinurie mittels 24-h-Sammelurin bei einer ERT behandelten und unbehandelten Kohorte gemessen. Anschließend wurde die Differenz der Werte vor der Schwangerschaft und der nach der Schwangerschaft berechnet. In der ERT-Kohorte konnte eine Abnahme der Proteinurie mit $107,9 \pm 339$ mg/24h (N = 10) und in der ERT-naiven Kohorte eine Zunahme von $14,7 \pm 54,1$ mg/24h (N = 9) beobachtet werden. Der Unterschied fiel statistisch nicht signifikant aus (32). Zusammengefasst kann man durchaus von einem erhöhten Risiko einer Proteinurie

in der Schwangerschaft bei M. Fabry ausgehen, wie von einer potentiellen Verstärkung dieser in der Schwangerschaft bei bestehender Manifestation. Patientinnen, welche eine ERT während des Schwangerschaftsverlaufs erhielten, wiesen insgesamt größere Schwankungen der Proteinurie auf als Frauen ohne ERT. Dennoch ist die Relevanz einer isolierten Proteinurie in diesem Zusammenhang zu diskutieren. Beispielsweise war in einer Studie von Deegan et al. bei Frauen mit M. Fabry eine Proteinurie nicht mit einem schnelleren eGFR-Abfall assoziiert. Es konnte sogar eine gegenteilige (positive) Korrelation beobachtet werden (28). Man weiß jedoch von Nierenerkrankungen im Allgemeinen, dass eine anhaltende unselektive Proteinurie mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist (bspw. bei einer fortgeschrittenen diabetischen Nephropathie) (407).

5.2.1.1.2 Nierenfunktion (eGFR)

Im Nachfolgenden wird die Nierenfunktion im Schwangerschaftsverlauf zwischen ERT behandelten und nicht behandelten Frauen diskutiert. Unabhängig von der Schwangerschaft konnte in mehreren klinischen Studien eine Stabilisierung der eGFR bei M. Fabry unter einer ERT nachgewiesen werden (33). In der Gesamtkohorte (N = 18) konnte ein physiologischer Verlauf der durchschnittlichen Nierenfunktion mit einer signifikanten Zunahme der eGFR in der Schwangerschaft ($p = 0,018$) und einer signifikanten Abnahme der eGFR nach der Schwangerschaft ($p < 0,001$) innerhalb beider Kohorten beobachtet werden. In der unbehandelten Kohorte konnte eine signifikante Zunahme der eGFR von durchschnittlich $17,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (N = 9) ($p = 0,01$) beobachtet werden. Im Gegensatz dazu nahm die eGFR in der behandelten Kohorte mit durchschnittlich $7,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (N = 16) nicht signifikant zu ($p = 0,067$). Es zeigte sich zu keinem der 3 Zeiträume zwischen den beiden Kohorten ein signifikanter Unterschied der Nierenfunktion. Zudem bestand kein signifikanter Unterschied der eGFR im Vergleich zu vor und nach der Schwangerschaft, sowohl zwischen den beiden als auch innerhalb der jeweiligen Kohorten. Gleiche Ergebnisse wurden von Hughes et al. berichtet (32).

In unserer Kohorten-Studie litten nur zwei der Patientinnen an einer eingeschränkten Nierenfunktion (CDK Stadium II).

Folgend wird auf den Verlauf der eGFR der beiden Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Agalsidase alfa näher eingegangen. Bei einer Patientin lag während der 1. Schwangerschaft ein adäquater eGFR Anstieg und während der 2. Schwangerschaft ein nur inadäquater Anstieg der Nierenfunktion vor. Eine andere

Patientin mit vorbekannter mesangioproliferative IgA-Glomerulonephritis, wies eine stabile Nierenfunktion und einen suffizienten Anstieg dieser unter Agalsidase alfa auf.

Bei einer Patientin mit Agalsidase alfa ohne vorbekannter Niereninsuffizienz, konnte sogar ein paradoxer eGFR-Abfall beobachtet werden (eGFR zu jedem Zeitpunkt mind. >90 ml/min).

Unter Agalsidase beta konnte kein suffizienter eGFR-Anstieg beobachtet werden (N = 1). In einem Fallbericht von Madsen et al. stieg die eGFR bei einer moderat eingeschränkten Nierenfunktion unter Agalsidase beta jedoch um ca. 50% an (370). Insgesamt waren die Zeitpunkte der Blutentnahme in dieser Studie nicht genau festgelegt, sodass der Verdacht einer weniger suffizienten Nierenfunktionssteigerung in der Schwangerschaft bei M. Fabry oder unter ERT, durch eine engmaschigere und SSW-adaptierte Kontrolle untersucht werden müsste.

Zur Einschätzung der Nierenfunktion bei Schwangeren sollte Kreatinin im Serum zur Berechnung der GFR und bei speziellen Fragestellungen die 24- Stunden-Kreatinin-Clearance im Sammelurin herangezogen werden, so die deutsch-österreichisch-schweizerische S2k Leitlinie zu Nierenerkrankungen und Schwangerschaft. In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2019 von Lopes van Balen et. al wird ebenfalls eine GFR Berechnung mittel $eGFR_{Krea}EPI$ - Formel empfohlen (397). Für größer angelegte prospektive Studien wäre eine GFR Bestimmung in der Schwangerschaft mittels $eGFR_{Krea}EPI$ insbesondere für einen Vergleich mit Werten vor und nach der Schwangerschaft vermutlich weiterhin die Methode der Wahl.

5.2.1.2 Herz

Im Rahmen von M. Fabry kann es zu einer linksventrikulär betonten, hypertrophen Kardiomyopathie kommen (180, 183). Der LVMI hat sich als Parameter entsprechend etabliert. Während der Schwangerschaft erfolgt eine Anpassung des Herzzeitvolumens und des Blutdrucks, eine Zunahme der Herzmuskelmasse sollte jedoch nicht auftreten.

5.2.1.2.1 Linksventrikulärer Massenindex (LVMI)

Im Folgenden wird der linksventrikuläre Massenindex in der Schwangerschaft bei M. Fabry anhand gewonnener und bestehender Daten diskutiert. Unsere Daten setzten sich zusammen aus der Befragung zum Vorliegen einer HCM im Schwangerschaftsverlauf (ohne Grenzwerte) und dem Vergleich von uns zur

Verfügung stehender echokardiographischer Werte von Frauen mit und ohne ERT im Schwangerschaftsverlauf (mit Grenzwerten).

Der durchschnittliche LVMI nahm in der Gesamt-Kohorte (N = 10), während der drei festgelegten Untersuchungszeiträume, geringfügig, jedoch nicht signifikant, zu. In der Schwangerschaft wie im Vorher-Nachher-Vergleich nahm der LVMI sowohl in der behandelten als auch in der unbehandelten Kohorte leicht und nicht signifikant zu. Die durchschnittlichen LVMI-Werte lagen in beiden Kohorten zu jedem Zeitpunkt im Normbereich (44-88 g/m²). In der FOS Register Studie von Hughes et al. wurde der linksventrikuläre Massenindex (LVMI) ebenfalls vor und nach einer Schwangerschaft, zwischen einer mit Agalsidase alfa therapierten Kohorte und einer ERT-naiven Kohorte, verglichen. Die Durchschnittswerte des Massenindex waren dabei in beiden Kohorten zu beiden Zeitpunkten normwertig. In der ERT Kohorte nahm der LVMI durchschnittlich 3,8 +/- 13,0 g/m² und in die ERT-naive Kohorte durchschnittlich 0,7 +/- 8,9 g/m² ab (32). Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten bezüglich des linksventrikulären Massenindex im Vorher-Nachher-Vergleich zeigte wie in unserer Studie keine Signifikanz (32).

In dieser Studie konnte in der Schwangerschaft sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten Fabry-Patientinnen eine langsame Progredienz der linksventrikulären Masse, vermutlich im Rahmen der Grunderkrankung, beobachtet werden. Lediglich bei einer ERT-naiven Studienteilnehmerin konnte eine HCM nach der Schwangerschaft neu beobachtet werden, deren Werte vor und während der Schwangerschaft nicht bekannt waren und somit in der Berechnung nicht repräsentiert wurden. Unabhängig von einer Schwangerschaft konnte eine Verbesserung bzw. Stabilisation der LVMI unter einer ERT in mehreren Studien nachgewiesen werden (24, 175, 288, 291, 295-298).

Informationen zum Einfluss einer ERT auf eine kardialen Fibrose während der Schwangerschaft konnten durch diese Untersuchung nicht gewonnen werden, da in der Studienkohorte, bei Ausschluss einer HCM in der Echokardiografie, häufig kein MRT des Herzens als zusätzliches Diagnostikum veranlasst wurde, obwohl eine kardiale Fibrose bei Frauen mit M. Fabry auch ohne simultane HCM auftreten kann (188). Untersuchungen mit wiederholten MRT-Aufnahmen des Herzens zur Beurteilung einer kardialen Fibrose im Schwangerschaftsverlauf wären daher erstrebenswert.

5.2.1.3 Lyso-Gb3

Eine Korrelation der Lyso-Gb3-Konzentrationen (in Trockenblut und Serum) mit der Krankheitsschwere konnte in Voruntersuchungen nachgewiesen werden (81, 83). Die Bestimmung von Lyso-Gb3 wird in der Praxis der von Gb3 seit einigen Jahren bevorzugt. Weshalb das Monitoren der Werte im Schwangerschaftsverlauf vermutlich die valideste Aussage bezüglich Stabilisierungseffekte von Fabry-spezifischen Therapien liefern kann. Limitierend war die kleine Fallzahl und die seit wenigen Jahren erst eingeführte Bestimmung von Lyso-Gb3.

Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Weder im Vergleich zwischen den Kohorten innerhalb der jeweiligen 3 Zeiträume, noch im Vorher-Nachher-Vergleich zwischen den beiden Kohorten, noch im Vorher-Nachher-Vergleich innerhalb der einzelnen Kohorten. Unter ERT (Agalsidase alfa) konnte eine nicht signifikante Lyso-Gb3-Abnahme in der Schwangerschaft und eine nicht signifikante Lyso-Gb3-Zunahme nach der Schwangerschaft, bzw. eine nicht signifikante Abnahme im Vorher-Nachher-Vergleich (Agalsidase alfa und beta) beobachten werden. Lyso-Gb3-Werte im Schwangerschaftsverlauf ohne ERT sind nur bei 2 Verläufen dokumentiert. Hierbei zeigte sich im Vorher-Nachher-Vergleich bei einer Patientin, welche Normwerte aufwies, keine Veränderung und bei einer Patientin mit Werten im pathologischen Bereich eine nicht signifikante Abnahme. In der Schwangerschaft zeigte sich bei therapierten Frauen (N = 2) und bei einer Patientin, die vor der Schwangerschaft mit Migalastat behandelt wurde, unveränderte Werte.

5.2.2 Symptomlast

Die Angaben zu Fabry-spezifischen Symptomen während der Schwangerschaft sind sehr heterogen. Ob sich Symptome während und bis zu einem Jahr nach der Schwangerschaft verbessern oder verschlechtern, scheint keinem Muster zu entsprechen, so dass aus unserer Analyse man zum Schluss kommen kann, dass bestehende Symptome in beide Richtungen veränderlich sind. Der Grad der Einflussgrößen Schwangerschaft und/oder Krankheit ist nicht abschätzbar, sodass wir nicht nur, wie von Holmes und Mitarbeiter (375) empfohlen, über eine Möglichkeit der Symptomverschlechterung aufklären sollten, sondern über eine individuelle Entwicklung der Symptome mit der Möglichkeit einer Verschlechterung als auch Verbesserung, um unnötige Angst zu vermeiden. Zudem wurde das Ausmaß der Beschwerdezunahme, weder durch uns, noch durch Holmes et al. über detaillierte

Fragebögen erhoben.

Der hormonelle Einfluss und physiologische Anpassungsmechanismen in der Schwangerschaft können unabhängig von der Fabrykrankheit Symptome verursachen oder verstärken. Zu häufigen Symptomen generell in der Schwangerschaft gehören Erbrechen und Übelkeit (408), leichte Ödeme (insb. der Beine), Obstipation (409) und Müdigkeit (410).

In Fallberichten von Schwangerschaften mit ERT wurde von keiner Progression der Erkrankung und ihrer Symptome berichtet (14, 29-31, 370, 373). Teilweise wurde von einer Regression einer Proteinurie (Start einer ERT innerhalb einer Schwangerschaft) (31) und abnehmender Akroparästhesien wie gastrointestinaler Symptome (Abbruch einer ERT in 4. SSW) berichtet (15). In einer Studie von Holmes et al. zählten zu den am häufigsten angegebene Fabry-Symptomen, welche sich in der Schwangerschaft verschlechterten: Proteinurie, Akroparästhesien, Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden (375).

Zu den am häufigsten verschlechterten Symptomen in der Schwangerschaft gehörten in unserer Untersuchung: Akroparästhesien, gastrointestinale Beschwerden und Fatigue, welche sich zwischen den Kohorten nicht signifikant unterschieden. Neu aufgetretene Symptome in der Schwangerschaft begrenzten sich vor allem auf das Symptom Fatigue. Nennenswert ist, dass Fatigue-Symptome während der Schwangerschaft in der Normalbevölkerung weit verbreitet sind (410).

Grundsätzlich lag bei Frauen mit ERT ein schwererer Krankheitsverlauf vor, weshalb diese unabhängig von der Schwangerschaft häufiger von erfassten Symptomen betroffen waren als Frauen ohne ERT.

5.2.2.1 Akroparästhesien

In einer Studie von Holmes et al. wurde in 31,3% (N = 32/102) der Schwangerschaften von einer Verschlechterung bestehender Akroparästhesien berichtet. In einer Studie von Hughes et al. nahm der BPI (brief pain inventory) -severity score und -interference score nach der Schwangerschaft in der ERT Kohorte mit 0,6 +/- 2,1 und 0,7 +/- 2,7 (N = 16) etwas mehr zu, während die ERT-naive Kohorte einen stabileren BPI-score mit 0.0 +/- 2,7 und 0,2 +/- 1,4 (N = 10) aufwies. Jedoch war die Zunahme nicht signifikant. Die Frauen mit ERT wiesen grundsätzlich höhere Schmerz-Scores auf als die Frauen ohne ERT (32). Dem mag ein schwererer Phänotyp zugrunde liegen, welcher jedoch in dieser Studie nicht erfasst wurde. Grundsätzlich wurde die ERT als Surrogat-Parameter für einen schwereren

Krankheitsverlauf angenommen.

Aus unserer Studiengesamtheit waren 9,8% (N = 9/92) der Schwangerschaften von einer Verschlechterung der bestehenden Akroparästhesien betroffen, bzw. 18% (N = 9/50) von denen, welche an der Symptomatik litten. Von einer Verbesserung waren 10,9% (N = 10/92) aus der Studiengesamtheit, bzw. 20% (N = 10/50) der Symptomleidenden betroffen, während 31,5% (N = 29/92) der Gesamtkohorte bzw. 58% (N = 29/50) der Betroffenen keine Veränderung wahrnahm.

Dabei wurde in Schwangerschaften mit ERT (20,0%) signifikant häufiger von einer Verschlechterung der neuropathischen Schmerzen berichtet, als in Schwangerschaften ohne ERT (6%). Hingegen waren prozentual mehr Schwangerschaften der unbehandelten Kohorte (10,4%) von einer Verbesserung bestehender Akroparästhesien als Schwangerschaften der behandelten Kohorte (12%) betroffen. Geht man davon aus, dass der ERT-Einsatz als Surrogatparameter für einen schweren Verlauf fungiert, könnte man vermuten, dass schwerere Verläufe eher zu einer Verschlechterung der Akroparästhesien in der Schwangerschaft tendieren. Insgesamt wurden während 4 Schwangerschaftsverläufen regelmäßig Analgetika eingenommen. In 3 Verläufen wurde auf Paracetamol, Ibuprofen und Novaminsulfon und in einem Verlauf zusätzlich auf Carbamazepin zurückgegriffen. Die Patientin, welche Carbamazepin ungeachtet der Teratotoxizität einnahm, litt an einer Exazerbation vorbestandener, jedoch kontrollierter, Schmerzkrisen während der Schwangerschaft. Die Patientin erhielt in den ersten 4 Monaten der Schwangerschaft Agalsidase alfa, brach die Therapie jedoch bei Infusionssymptomen (Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen) ab. Die merkliche Zunahme der Schmerzen begann etwa einen Monat nach Konzeption. Im etwa 6. Monat erfolgte eine Hospitalisierung wegen unkontrollierbarer Schmerzen. Tramadol und Paracetamol i.v. brachten nur unzureichende Linderung. Die Patientin nahm bereits vor der Schwangerschaft Carbamazepin 200 mg ein, worunter die Schmerzen kontrolliert vorlagen. Während der Schwangerschaft wurde die Dosis sukzessive auf bis zu 1000 mg/tgl. unter Eigenregie erhöht, begleitet von Ibuprofen 1600 mg/tgl.. Das Kind wurde in der 38+1 SSW spontan und gesund geboren. Dieses Fallbeispiel zeigt die potenzielle Gefahr einer unkontrollierten Verschlechterung von Schmerzen bei M. Fabry während der Schwangerschaft auf und betont die Dringlichkeit einer adäquaten Schmerztherapie und Aufklärung. Fraglich bleibt, inwiefern die ERT einen positiven Effekt hätte erzielen können, da

einerseits die Zunahme der Schmerzen bereits unter Therapie stattfand, andererseits die Hospitalisierung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte, bei dem die ERT seit 2 Monaten pausiert wurde. Zumal In der Literatur kontrovers diskutiert wird, inwiefern die ERT eine Linderung von Schmerzen bewirken kann (129, 175, 285, 290, 304). In einer Analyse (FOS Datenbank) wurden geographische Unterschiede hinsichtlich der Schmerzempfindlichkeit beschrieben. Nordeuropäische Frauen weisen demnach einen höheren FOS-MSSI auf als Frauen aus dem südlichen Teil Europas (411, 412). Dahingehend wäre zur Beurteilung einer Beschwerdezunahme eine ethnische Zuordnung der Frauen erforderlich.

5.2.2.2 Gastrointestinale Beschwerden

In einer retrospektiven Studie von MacDermont et al. waren 60% der Frauen (5, 6) und in einer FOS Datenregister-Studie von Mehta et al 50% der Frauen von gastrointestinalen Beschwerden betroffen (50). Diese Häufigkeitsangaben fanden sich auch in unserer Kohortenstudie wieder. Bei 60,7% (N = 17/28) der Schwangerschaften mit ERT und bei 40,6% (N = 28/69) der Schwangerschaften ohne ERT waren gastrointestinale Beschwerden vorbestehend.

In einer Untersuchung von Holmes et al. verschlechterten sich die gastrointestinalen Beschwerden während der Schwangerschaft bei einem Teil der Fabry-Patientinnen. Während 29,4% (N = 28/102) der Schwangerschaften wurde eine Verschlechterung der Obstipation und während 27,5% (N = 30/102) eine Verschlechterung der Diarrhö angegeben. Während der Schwangerschaft wurde in unserer Untersuchung in 12,0% (N = 11/92) der Schwangerschaften eine Verschlechterung der gastrointestinalen Beschwerden angegeben. Von den Frauen, welche bereits vor der Schwangerschaft an gastrointestinalen Beschwerden litten, gaben aus der behandelten Kohorte 46,7% (N = 7/15) gleichbleibende, wie weitere 46,7% (N = 7/15) zunehmende Beschwerden an. In einem Fall wurde eine Abnahme angegeben (6,7%). In der unbehandelten Kohorte blieb die Symptomatik bei 68,9% (N = 20/29) stabil, während die Zu- und Abnahme der Beschwerden mit 13,8% (N = 4/29) gleichermaßen stattfand.

Da Obstipation und Meteorismus, unabhängig von M. Fabry, zu den häufigsten Beschwerden in der Schwangerschaft gehören und durch eine hormonell bedingte Darmatonie erklärt werden (409), ist eine entsprechende Verschlechterung der Symptome zu erwarten. Für eine genauere Beurteilung und in Abgrenzung zur Normalbevölkerung wäre das Erfragen von Häufigkeit und Intensität erforderlich. Unabhängig von der Schwangerschaft, konnte in mehreren Untersuchungen ein

positiver Effekt von der ERT auf gastrointestinale Symptome beobachtet werden (129, 213, 215). Inwiefern die ERT einen stabilisierenden oder überhaupt einen Einfluss auf gastrointestinale Beschwerden während der Schwangerschaft nimmt, bleibt offen. Auch hier zeigte die ERT Kohorte eine häufigere, wenngleich nicht signifikante, Beschwerdezunahme als die unbehandelte Kohorte ($p = 0,064$).

5.2.2.3 Kopfschmerzen/Migräne

In einer Untersuchung von Bouwman et al. wurde die Prävalenz von Kopfschmerzen bei M. Fabry Patientinnen mit 60% ($N = 36/62$) angegeben, wobei diese nicht signifikant häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe. In der von uns durchgeführten Studie waren bei 32,1% ($N = 27/84$) der Schwangerschaften Kopfschmerzen vorbestehend und damit etwa halb so viele betroffen. Dabei waren Kopfschmerzen bei Schwangerschaften unter ERT mit 54,2% ($N = 13/24$) signifikant häufiger vorbestehend, als Schwangerschaften ohne Therapie mit 23,3% ($N = 14/60$). Doch wie verhält sich das Symptom Kopfschmerzen bei M. Fabry während der Schwangerschaft und welchen Einfluss nimmt die Enzymersatztherapie? In einer retrospektiven Befragung von Holmes et al. waren 22,5% ($N = 23/102$) der Schwangerschaften bei M. Fabry (4 mit ERT), von verstärkten Kopfschmerzen begleitet (375), während nur 7,2% ($N = 6/83$) der Schwangerschaften aus unserem gesamten Studienkollektiv von einer Verschlechterung der Kopfschmerzen betroffen war. Damit waren die untersuchten Schwangerschaften in der Studie von Holmes et al. signifikant häufiger betroffen als in unserer Studie ($p = 0,0012$). Dabei waren mit 9,5% ($N = 2/21$) aus der ERT-Kohorte etwas mehr Schwangerschaften als aus der unbehandelten Kohorte mit 6,5% ($N = 4/62$) betroffen. Ein Großteil beider Gruppen gab stabile bzw. sich verbessernde Kopfschmerzen an. Auch im postpartalen Verlauf verzeichneten wir eine heterogene Symptomentwicklung. Insgesamt waren Schwangerschaften von Frauen mit ERT vor, während und nach einer Schwangerschaft signifikant häufiger von Kopfschmerzen begleitet als solche ohne ERT.

Migräne kann sich unabhängig von M. Fabry während einer Schwangerschaft sowohl verschlechtern als auch verbessern. Bei Frauen mit Migräne zeigte sich in mehreren Studien, dass sich Migräne, insbesondere die ohne Aura, während der Schwangerschaft häufig verbessert (413, 414), sich das Risiko für thromboembolische Ereignisse und Präeklampsie im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung jedoch erhöht (413). Bei Migräne mit Aura kann die Symptomatik

unverändert bleiben oder sich verschlechtern (414). Östrogene werden derzeit als Einflussfaktor verantwortlich gemacht. Zwischen den beiden Kohorten ergab sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten oder der Entwicklung der Migräne während und nach der Schwangerschaft. Insgesamt fiel eine breite Variation der Symptomentwicklung auf. Inwieweit M. Fabry die Kopfschmerzsymptomatik verändern kann oder die ERT einen positiven Einfluss nehmen kann, bleibt ungewiss.

5.2.2.4 Depressionen/Ängstlichkeit

Mit 27,6% (N = 8/25) der Schwangerschaften aus der ERT-Kohorte waren depressiven Symptomen signifikant häufiger vorbestehend, als 10,8% (N = 7/65) der Schwangerschaften von Frauen, welche keine Fabry-spezifische-Therapie erhielten ($p < 0,05$). Während der Schwangerschaft variierte die depressive Symptomatik in beiden Kohorten, ohne signifikante Unterschiede aufzuweisen. Es wurden gleichermaßen stabile, wie sich verbessernde als auch sich verschlechternde Verläufe beobachtet.

Nach der Schwangerschaft traten in 6,6% (N = 4/61) der Schwangerschaftsverläufe der unbehandelten Kohorte und in 6,9% (N = 2/29) der, der ERT-Kohorte, Zeichen einer Depression neu auf und verschlechterte sich bei bestehender Symptomatik in 3,3% (N = 2/61) der Schwangerschaften aus der unbehandelten-Kohorte und in 3,4% (N = 1/29) aus der ERT-Kohorte. Insgesamt waren etwa 10% der Schwangerschaften von depressiven Symptomen im postpartalen Verlauf betroffen: 10,3% (N = 3/29) der Schwangerschaften aus der behandelten Kohorte und 9,8% (N = 6/61) der Schwangerschaften aus der unbehandelten Kohorte.

In der Allgemeinbevölkerung wird die postpartale Depression mit 10-15% (415) angegeben, wobei diese eine hohe Dunkelziffer aufweist. In Abgrenzung dazu tritt ein so genannter „Baby-Blues“ bei bis zu 50% der Frauen auf, welcher sich in postpartaler Traurigkeit und Affektlabilität bemerkbar macht (416). In einer Studie von Holmes et al. waren 17,1% (N = 7/41) der Frauen von einer postpartalen Depression/Ängstlichkeit betroffen. Insgesamt zeigte sich die Häufigkeit an depressiven Symptomen nach einer Schwangerschaft in unserer Studienkohorte unterhalb der Prävalenzen in der Bevölkerung und dem Literaturwert bezüglich anderer Fabry-Patientinnen. Zudem unterschied sich die Häufigkeit zwischen den beiden Kohorten nicht signifikant ($p = 0,47$). Somit wären sowohl ein stabilisierender

als auch ein ausbleibender Effekt der Enzymersatztherapie auf die Psyche in der Schwangerschaft denkbar.

5.2.2.5 Weitere Symptome während und nach der Schwangerschaft

Die Symptome Fatigue, depressive Verstimmung und Schwindel gelten als unspezifisch. Eine Schwangerschaft stellt für Frauen ein sehr individuelles Erlebnis dar und geht mit einer unterschiedlich starken psychischen Belastung einher. Ein Vergleich dieser Beschwerden mit einer Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung ist für eine adäquate Einordnung unerlässlich.

Während der Schwangerschaft entwickelten sich die befragten Symptome der an M. Fabry erkrankten Frauen sehr unterschiedlich. Frauen berichteten sowohl von stabilen und abnehmenden als auch zunehmenden und neu aufgetretenen mit M. Fabry assoziierten Symptomen. Die beiden Kohorten (ERT vs. unbehandelt) zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf folgende Symptome: Tinnitus, Schwindel, Fatigue und andere Herzbeschwerden (Palpitationen, atypische Thoraxschmerzen/-beschwerden etc.). Signifikant häufiger traten in der ERT-behandelten Kohorte Dyshidrose und Herzrhythmusstörungen auf.

Auch im postpartalen Verlauf zeigte sich die Entwicklung der Symptome (Schwindel, Fatigue, Herzrhythmusstörungen, Tinnitus, Dyshidrose und andere Herzbeschwerden) zwischen ERT-behandelter und unbehandelten Frauen von einer breiten Variation betroffen, jedoch ohne signifikanten Unterschiede zwischen beider Kohorten.

5.3 Schwangerschaft und mögliche Komplikationen

5.3.1 Gewichtszunahme

Die in der Schwangerschaft empfohlene Gewichtszunahme ist abhängig vom BMI. Normalgewichtige Frauen sollen laut Empfehlungen des IOM (Institutes of Medicine) zwischen 12 und 16 kg zunehmen (417). Der mittlere BMI bewegte sich vor der Schwangerschaft in beiden Kohorten im normalgewichtigen Bereich (20-25), wobei der BMI in der ERT behandelten Kohorte mit 24 Punkten (N = 18) etwas höher lag als der, der unbehandelten Kohorte, mit 22,6 Punkten (N = 38).

Über 35% der Patientinnen aus beiden Kohorten nahmen die bei Normalgewicht empfohlenen 10-15 kg zu. Aus der unbehandelten Kohorte nahmen mehr Frauen weniger Gewicht in der Schwangerschaft zu als aus der behandelten Kohorte. Die

Gewichtszunahme zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede. In einer Untersuchung von Hoffmann et al. lag der BMI bei Fabry-Patientin:innen durchschnittlich höher als in der Normalbevölkerung (314). Eine übermäßige Gewichtszunahme während der Schwangerschaft konnte in beiden Kohorten nicht beobachtet werden.

5.3.2 Gestationsalter

8-9% aller Schwangerschaften endeten in der deutschen Normalbevölkerung bis 2022 mit abnehmender Tendenz zu früh (391). In unserer Studienpopulation lag die Frühgeburtlichkeitsrate mit 12% (N = 99) aller Schwangerschaften leicht, aber nicht signifikant höher ($p = 0,14$). Vorausgegangene Studien, die ebenfalls die Frühgeburtlichkeitsrate bei M. Fabry untersuchten, gaben eine Prävalenz von etwa 19% (N = 32-85) an (10, 375), welche signifikant höher lag als in unserer Studie ($p < 0,05$). Von 9 publizierten Fallberichten, wurde nur in einem Fall von einer Frühgeburt (36. SSW) bei einer zugrundeliegenden Amniorrhexis mit anschließender Sectio berichtet (14, 15, 29-31, 370, 373).

Zwischen den beiden Kohorten (ERT behandelt vs. unbehandelt) verzeichneten wir keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Frühgeburten ($p = 1,0$). Auch hinsichtlich der Schwangerschaftsdauer ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,99$). Beide Gruppen wiesen eine durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 38,4 Wochen auf, welche einer normalen Schwangerschaftsdauer entspricht.

Von einer Frühgeburt unter ERT waren jeweils 3 Frauen betroffen, welche Von einer Frühgeburt unter ERT waren jeweils 3 Frauen betroffen, welche Agalsidase alfa durchgehend erhielten. Dabei lagen in 2 Fällen anderweitige Risikofaktoren vor. Bei einem Fall trat ein Gestationsdiabetes auf, welcher mit einer Frühgeburtlichkeit assoziiert ist. In einem anderen Fall wurde die Patientin zuvor konisiert, was zu einer Zervixinsuffizienz und Notfallcerclage führte. Zudem lag eine vaginale Besiedlung mit *Enterococcus faecium* vor, welche mutmaßlich einen vorzeitigen Blasensprung verursachte.

Unter Agalsidase beta trat keine Frühgeburt auf (N = 1/1). Abschließend scheint die Enzymersatztherapie nicht mit einer erhöhten Frühgeburtlichkeit assoziiert zu sein. Inwiefern M. Fabry das Risiko einer Frühgeburt erhöht, sollte in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen untersucht werden. 3,55% der Schwangerschaften aus dem Jahr 2023 wurden in Deutschland übertragen (≥ 42 .SSW) (391). In unserer

Untersuchung trat nur eine übertragene Schwangerschaft ohne ERT auf (N = 1/99), sodass auch das Risiko für eine Überschreitung des errechneten Geburtstermins bei M. Fabry nicht erhöht zu sein scheint.

5.3.3 Abort

Die Dunkelziffer für Aborte (Fehlgeburt = lebloses Neugeborenes < 500 g) in der Bevölkerung, insbesondere die der Spontanaborte (<20. SSW p.m.), wird von Experten relativ hoch eingeschätzt. Laut Literatur sind 12-15% aller Schwangerschaften in der Normalbevölkerung Aborte (387, 388). In unserer Studienkohorte endeten im beobachteten Zeitraum insgesamt 15,6% (N = 21/131) aller Schwangerschaften in einem Abort. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Aborthäufigkeit in der Allgemeinbevölkerung und der Frauen mit M. Fabry ($p = 0,28$). Vergleichbare Häufigkeiten fanden sich auch in einer Befragung von Holmes et al., in welcher bei 11,8% (N = 11/102) der Schwangerschaften ein Spontanabort und bei 2,3% (N = 2/85) der Schwangerschaften ein intrauteriner Tod (= in utero verstorbener Fötus nach 24 + 0 SSW, welcher in einer Totgeburt mündet = Neugeborenes ohne Lebenszeichen und > 500g) (N = 2/85) (bei Chromosomenaberration) auftrat (375). Lediglich in einer Untersuchung von Bouwman et al. ergaben sich höhere Abortraten. 25% (N = 8/32) der untersuchten Schwangerschaften mündeten in einen Spontanabort. Zudem führten 3,1% (N = 1/32) zu einem intrauterinen Tod. Jedoch wies die Fall-Kontroll-Studie geringere Fallzahlen auf, wodurch die Abortrate möglicherweise überschätzt wurde (10). Beide genannten Studien wiesen keine signifikanten Ergebnisse auf.

Welchen Einfluss die Enzymersatztherapie auf die Abortrate haben bzw. zur Induktion dessen führen könnte, wurde neben unserer Kohortenstudie auch in einer FOS-Registerstudie von Hughes et al. untersucht. In dieser Studie war eine nur geringe Abortrate nachweisbar. Bei keiner der 37 therapierten Frauen mit 47 Schwangerschaften trat ein Spontanabort auf. Von 36 unbehandelten Frauen wurden 2 Spontanaborte von 54 Schwangerschaften (3,7%) dokumentiert (32). In 2 Schwangerschaften (4,3%) trat eine anders begründete (nicht näher bezeichnet) Schwangerschaftsbeendigung auf. Möglicherweise handelte es sich um einen intrauterinen Fruchttod bzw. einen Schwangerschaftsabbruch.

In unserer Studie traten in der unbehandelten Kohorte während des untersuchten Zeitraums in 17,1% (N = 17/99) der Fälle Aborte (spontan (N = 14), Tubargravidität

(N = 3)) und unter ERT 12,5% (N = 4/32) der Fälle Aborte (spontan (N = 3), Tubargravidität (N = 1)) auf. Das Risiko für einen Abort war weder unter ERT noch ohne Therapie erhöht (OR, 0,69; 95% CI, 0,18- 2,55; p = 0,78). Unter ERT war bei Patientin 1 eine Tubargravidität ursächlich. Bei Patientin 2, 3 und 4 handelte es sich um frühe Spontanaborte (<15. SSW). Bei Patientin 2 lagen überdies habituelle Aborte (über 3 Spontanaborte) auch ohne ERT vor, weswegen ein direkter Zusammenhang mit der ERT unwahrscheinlich erscheint. Bei Patientin 3 und 4 lässt sich ein Zusammenhang mit ERT und Abort nicht sicher ausschließen. Wobei Patientin 3 nur wenige Monate später unter derselben Therapie ein gesundes Kind in der 40. SSW und Patientin 4 zwei gesunde Kinder in der 38. SSW, ein Jahr zuvor, und in der 39. SSW, ein Jahr danach, gebar.

In der Literatur wurde bisher in keinem Fall von Fehlgeburten (zumindest von Spontanaborten) unter einer ERT berichtet. Trotz allem ergab sich aus unserer Untersuchung weder ein Anhalt für eine erhöhte Abortrate bei M. Fabry noch bei der Behandlung mit einer ERT.

5.3.4 Arterielle Hypertonie

In einer Untersuchung von Holmes et al. von 2015 waren 10,8% (N = 12/102) der Schwangerschaften von einer arteriellen Hypertonie betroffen, welche nicht signifikant häufiger im Vergleich zur Normalbevölkerung mit 6% auftrat (375). Hingegen trat in einer Fall-Kontrollstudie von Bouwman et al. von 2012 mit 34% (N = 11/32) (10), wenn auch nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe, und in einer Untersuchung von Wang et al. von 2007 mit beträchtlichen 43% (N = 16/37) (66) eine arterielle Hypertonie signifikant häufiger auf. In unserer Studie waren nur 5,1% (N = 5/97) der Schwangerschaften von einer arteriellen Hypertonie betroffen, wovon 3 sich in eine Präeklampsie entwickelten. Ein Vergleich mit dem Auftreten einer schwangerschaftsassozierten arteriellen Hypertonie in der Bevölkerung ist prävalenzabhängig (4-12%) (389), je nach Wert ist unsere Studienkohorte gleich häufig bis sogar signifikant weniger häufig betroffen.

Verglich man das Auftreten einer arteriellen Hypertonie zwischen mit ERT behandelten und unbehandelten Frauen, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Unklar bleibt, ob die ERT einen protektiven Einfluss auf eine Gestationshypertonie oder seine Komplikationen nehmen kann. Zumindest konnten

wir keinen relevanten Einfluss der Enzyersatztherapie in unserer Kohortenstudie auf den Blutdruck der Frauen beobachten

5.3.5 Präeklampsie

In einer Untersuchung von Holmes et al. waren 4,9% (N = 5/102) der Schwangerschaften (375) und in einer Fall-Kontrollstudie von Bouwman et al. 9,4% (N = 3/32) der Schwangerschaften von einer Präeklampsie betroffen (10). In beiden Studien trat eine Präeklampsie weder im Vergleich zur Normalbevölkerung noch zur Kontrollgruppe signifikant häufiger auf. Auch in unserer Studie waren mit 3,1% (N = 3/98) vergleichbar viele Schwangerschaften bei M. Fabry von einer Präeklampsie betroffen. Im Vergleich zur Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 2-5% in Deutschland ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Auftreten der Präeklampsie. Dabei trat nur in der unbehandelten Kohorte diese Art Komplikation auf, jedoch nicht signifikant häufiger ($p = 0,56$).

Fälle anderer Erkrankungen aus dem Formenkreis der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, wie Eklampsie und das HELLP-Syndrom, werden in der Literatur, wie auch in unserer Studie, nicht beschrieben. Abschließend scheint M. Fabry, unabhängig von der vermeintlichen Krankheitsschwere, mit keinem erhöhten Risiko für Präeklampsie assoziiert zu sein. Inwiefern eine protektive Wirkung von der Enzyersatztherapie ausgehen mag, kann bei der Fallzahl nur hypothetisch formuliert werden und benötigt größere und randomisiert angelegte Studien.

5.3.6 Gestationsdiabetes

In einer Untersuchung von Holmes et al. wurde erstmals in einer größeren Gruppe mit M. Fabry Häufigkeiten zu einem Gestationsdiabetes angegeben. 8,8% (N = 9/102) waren in der untersuchten Kohorte betroffen. Inwiefern das Ergebnis signifikant ausfiel, war abhängig von der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, welche mit 2-10% angegeben wurde (375). In unserer Studie hingegen war dagegen nur 4,1% (N = 4/98) von einem Gestationsdiabetes betroffen. In der unbehandelten Kohorte trat in 4,2% (N = 3/72) der Schwangerschaften und in der ERT-Gruppe in 3,8% (N = 1/26) der Schwangerschaften ein Gestationsdiabetes auf. Es ergab sich zwischen den beiden Kohorten kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 1,0$). Die Prävalenz des Gestationsdiabetes in der deutschen Allgemeinbevölkerung wurde 2022 mit 9,41% (391) angegeben. 2014 waren es noch 4,6%. Da unsere Daten Schwangerschaften zwischen 2000 bis 2023 repräsentieren und der Gestationsdiabetes einen klaren Aufwärtstrend zeigt, müsste ein jahresbasierter

Vergleich zwischen den beiden Angaben erfolgen. Letztendlich zeigt sich weder ein höheres Auftreten eines Gestationsdiabetes in unserer Gesamt-, noch in der ERT-Kohorte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

5.3.7 Weitere Komplikationen

Prävalenzen folgender Schwangerschaftskomplikationen wurden in größeren Studien zu M. Fabry noch nicht untersucht. Zwischen den beiden Kohorten (ERT behandelt vs. unbehandelt) konnten keine signifikanten Unterschiede zu Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehen, vorzeitiger Blasensprung, Zervixinsuffizienz, Auffälligkeiten im Ultraschall, Poly- /Oligohydramnion, prä-/postpartale Blutungen und Erbrechen beobachtet werden. Signifikante Unterschiede hingegen ergaben sich im Vergleich zu Häufigkeitsangaben aus der deutschen Allgemeinbevölkerung (2014-2023) (391) für Plazentainsuffizienz, jedoch abhängig vom Jahr ($p = 0,04-0,071$), Polyhydramnion ($p = 0,036$), präpartale Blutungen ($p < 0,002$) und vorzeitige Wehentätigkeit ($p < 0,001$). Vergleichbar häufig trat ein vorzeitiger Blasensprung ($p = 0,55$), eine isthmozervikale Insuffizienz ($p = 0,24$), ein Oligohydramnion ($p = 0,43$) und Erbrechen ($p = 0,75$) (408) auf. Sich über die Jahre verändernde Prävalenzen in der Normalbevölkerung, u.a. bedingt durch eine sich weiterentwickelnde medizinische Versorgung, führten zu unterschiedlichen Signifikanzen. Für fundierte Aussagen sind größer angelegte Studien notwendig. Auffällig ist jedoch der hochsignifikante Unterschied im vorzeitigen Einsetzen von Wehen bei den untersuchten Patientinnen mit M. Fabry und das Auftreten von Blutungen während der Schwangerschaft im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Enzymersatztherapie schien keinen Effekt auf diese Schwangerschaftskomplikation zu erzielen.

5.4 Geburt

5.4.1 Geburtsmodus

Die Prävalenz von durchgeführten Kaiserschnitten in der Normalbevölkerung wurde 2021 in Deutschland, vom statistischen Bundesamt, mit 30,9% angegeben (390).

In unserer Kohortenstudie wurden zwischen 2000 und 2023 29,4% ($N = 30/102$) der Schwangerschaften durch eine Sectio caesarea beendet. Sodass sich kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeitsrate zeigte ($p = 0,42$).

Zwischen den beiden Kohorten bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Aus der unbehandelten Kohorte wurden 29,9% der Schwangerschaft und aus der

behandelten Kohorte 29,2% der Schwangerschaft durch eine Sectio caesarea beendet ($p = 1,0$). In der Untersuchung von Hughes et al. waren die Geburten überwiegend spontan verlaufen. 12,5% (3 von 19) der Kinder von mit ERT (Agalsidase alfa) behandelten Frauen und 15,4% (6 von 39) der Kinder von ERT-naiven Frauen wurden per Sectio geboren. Damit lag die Sectorate in der Studienpopulation von Hughes et al. nur halb so hoch. Da der Zeitraum der Entbindungen aus dieser Untersuchung nicht ersichtlich ist und die Sectorate in den letzten Jahren stetig zunahm, ist ein Vergleich nur schwer vorzunehmen. Augenblicklich scheint weder die Fabry-Erkrankung noch die ERT Einfluss auf den Geburtsmodus zu nehmen.

5.4.2 Geburtsmaße

In der Literatur wurden einzelne Daten zu Geburtsmaßen von Kindern therapierter Fabry-Patientinnen in Fallberichten beschrieben (14, 29-31, 370, 373). Eine Arbeit von Hughes et al. lieferte erstmals größere Datenmengen im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie (Agalsidase alfa behandelte und unbehandelte Frauen) vergleichbar mit der von uns durchgeführten Untersuchung, auf die sich im Folgenden bezogen wird. In der Kohortenstudie von Hughes et al. erfolgte jedoch keine Berechnung von Perzentilen zur Kontextualisierung der Werte, wie in der von uns durchgeführten Studie, was einen Vergleich einschränkt.

5.4.2.1 Gewicht

Bezogen auf die Schwangerschaftsdauer und das Geschlecht lag das Gewicht der Neugeborenen aus der unbehandelten Kohorte in der 44,08. Perzentile ($N = 69$) und aus der ERT-Kohorte in der 44,57. Perzentile ($N = 23$) ($p = 0,94$). Es waren prozentual mehr Kinder aus der behandelten Kohorte mit 95,7% eutroph als aus der unbehandelten Kohorte mit 81,2%. Demzufolge nahm die ERT zumindest keinen schädlichen Einfluss auf das Geburtsgewicht der Kinder. In einer von Hughes et al. beobachteten Kohortenstudie lag das durchschnittliche Geburtsgewicht bei den Kindern von ERT erhaltenen Müttern mit 3077 g ($N = 19$) etwas niedriger als bei Kindern von ERT-naiven Müttern mit 3198 g ($N = 31$). Geht man davon aus, dass die Kinder im Durchschnitt fristgerecht geboren wurden, kann das Geburtsgewicht ebenfalls als normalgewichtig betrachtet werden.

Ebenso waren in Fallberichten 6 von 7 Kindern unter ERT normalgewichtig (7-49. Perzentile) (14, 29-31, 370, 373).

5.4.2.2 Körperlänge

In Fallberichten war die kindliche Körperlänge bei Geburt unter ERT unterschiedlich verteilt (1.-77. Perzentile) (14, 29-31, 370, 373). 4 von 7 Kindern zeigten dabei eine Körperlänge unter der 10. Perzentile auf. In der Kohortenstudie von Hughes und Kollegen lag die durchschnittliche Körperlänge bei Geburt von Kindern ERT erhaltener Mütter bei 49,7 cm (N = 15) und von Kindern ERT-naiver Mütter bei 46,1 cm (N = 19). In unserer Studie unterschied sich die durchschnittliche Körperlänge bei Geburt zwischen der unbehandelten (37,50. Perzentile (N = 64)) und behandelten (46,52. Perzentile (N = 23)) Kohorte nicht signifikant voneinander ($p = 0,19$). In beiden Kohorten waren die Neugeborenen durchschnittlich normal groß für ihr Gestationsalter und Geschlecht, sodass auch hier kein schädlicher Einfluss von der ERT während der Schwangerschaft auf das Längenwachstum der Kinder festzustellen ist.

5.4.2.3 Kopfumfang

Messwerte zum Kopfumfang bei Geburt waren in einer Untersuchung von Hughes et al. nur vereinzelt angegeben (N = 7). Der durchschnittliche Kopfumfang von Kindern ERT behandelter Mütter lag bei 34,2 cm (N = 5) und von Kindern unbehandelter Mütter bei 35 cm (N = 2). In unserer Untersuchung lag der durchschnittliche Kopfumfang des Kindes bei Geburt unter ERT auf der 34. Perzentile (N = 17) und unter Therapieabwesenheit auf der 52. Perzentile (N = 48) ($p < 0,02$). Der Kopfumfang bei Geburt unter ERT war mit durchschnittlich 18,28 Perzentilen signifikant kleiner als bei den Kindern ohne ERT. Dennoch sind die Köpfe der Neugeborenen in beiden Kohorten durchschnittlich normal groß. Das Messen des Kopfumfangs bei Geburt mittels Messband ist ein überaus unpräzises Verfahren. Außerdem ist der Unterschied bei unausgeglichener Kohortengröße unter Vorsicht zu verstehen. In bestehenden Fallberichten fiel zudem keine Mikrozephalie oder die Tendenz dieser (26.-55. Perzentile) unter einer ERT auf (14, 29, 30, 370), außer in einem Fall, in welchem der Kopfumfang auf der 5. Perzentile lag (373).

5.4.3 APGAR-Score

Zu allen 3 Zeitpunkten ergab sich zwischen der mit ERT behandelten und unbehandelten Kohorte kein signifikanter Unterschied in den APGAR-Werten. In beiden Kohorten wurden durchschnittlich in der 1. Minute 8-9 Punkte (ERT (N = 14), keine ERT (N = 30)) und in der 5. wie 10. Minute 9-10 Punkte (ERT (N = 18), keine ERT (N = 48)) vergeben. Eine Verteilung von 10-9 Punkten wird als normal, 8-5 als

grenzwertig und <5 als vitale Bedrohung des Neugeborenen gewertet. Dahingehend waren alle APGAR-Durchschnittswerte in dieser Untersuchung normwertig. Lediglich der Wert in der 1. Minute zeigte sich, wenn überhaupt, nur mäßig reduziert. Insgesamt wiesen die Neugeborenen unter ERT keine veränderte postnatale Adaptation als die ohne ERT auf. Auch in publizierten Fallberichten konnte sowohl beim Einsatz mit Agalsidase alfa (29, 373) als auch beta (14, 30, 370) unauffällige APGAR-Werte beobachtet werden.

5.4.4 Nabelschnurarterien-pH

Angaben zum Nabelschnurarterien-pH bei Schwangerschaften mit M. Fabry sind in bestehender Literatur weitestgehend nicht vorhanden (370).

In unserer Untersuchung lag der arterielle Nabelschnur-pH-Wert in der unbehandelten Kohorte bei durchschnittlich 7,29 (N = 41) und in der ERT-Kohorte bei 7,30 (N = 12) ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,76$). Die Durchschnittswerte lagen insgesamt im Normbereich. PH-Werte über 7,2 gelten als physiologisch. Insgesamt ergab sich in unserer Studie kein Zusammenhang zwischen einer peri- bzw. postnatalen Azidoseentwicklung und M. Fabry als auch ERT.

5.4.5 Prä- und postnatale Erkrankungen

Keiner der Fallberichte oder Studien zu M. Fabry und ERT nahmen eine Nachverfolgung oder eine Befragung der weiteren Entwicklung der Kinder vor (32, 370, 375). Folglich bestehen kaum Informationen zum postnatalen Verlauf.

In unserer Kohortenstudie kam es unmittelbar nach Geburt zu Neugeborenen Infektionen bzw. einer postnatale Hypoxygenation und bei Frühgeburten zu frühgeburtlichen Komplikationen. Dabei war aus der unbehandelten Kohorte jeweils 1 von 74 Kindern betroffen (1,4%). Aus der ERT-Kohorte litten 2 von 26 Kindern an frühgeburtlichen Komplikationen (7,7%) und 1 weiteres an einer Neugeboreneninfektion (3,8%). Zwischen den beiden Kohorten ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,41$). Dabei traten spätere Manifestationen von postnatalen Erkrankungen nur in der unbehandelten Kohorte auf. 2 von 74 Kindern erkrankten an einer juvenilen Arthritis (2,7%), 2 weitere an einer globalen Entwicklungsstörung/Autismus-Spektrum-Störungen (2,7%) und wiederum 2 Kinder an ADHS (2,7%). Die Prävalenz von juvenilen Arthritiden wird in der deutschen Bevölkerung auf 16-150/100.000 (418), die von ADHS auf 5% (419, 420) und die der tiefgreifenden Entwicklungsstörungen auf 0,6-1% (421, 422) geschätzt. In einem Fall trat in der unbehandelten Kohorte ein neonataler Schlaganfall, im Sinne einer

pränatalen Erkrankung, auf. Da M. Fabry mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergeht, ist die Betrachtung dieses Falls von besonderem Interesse. Die Mutter war bei Geburt 29 und wurde niemals mit einer ERT oder Chaperontherapie behandelt. Weder der Fabry-Status noch das Gestationsalter des Kindes waren bekannt. Das Kind war männlich. Die Mutter wies die Mutation p. D313Y auf, welche mittlerweile als benigne Variante und nicht Fabry verursachend angesehen wird. Als potentiellen Risikofaktor wies die Mutter einen erhöhten Lipoprotein(a)-Wert auf, welcher bekanntlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht. Risikofaktoren für neonatale Schlaganfälle sind vielfältig. Die Prävalenz wird mit 20-65/100.000 angegeben (423). Da Informationen zu diesem Fall nur lückenhaft bestehen, ist eine Ursachendiskussion kaum möglich und ein Zusammenhang mit M. Fabry kann nur spekuliert werden. Letztlich konnten wir keinen bedenklichen Einfluss der ERT auf die postnatale, kindliche Entwicklung beobachten.

5.4.6 Fehlbildungen

Fehlbildungen im Zusammenhang mit M. Fabry oder der Enzyersatztherapie sind in der Literatur nicht beschrieben (32, 370, 375). Auch in unserer Kohortenstudie fielen keine höhergradigen (schwere oder letale) Fehlbildungen auf. Die häufigsten Fehlbildungen bildeten die Hüftgelenksdysplasie und angeborene Herzfehler, welche in ihrer Häufigkeit sich nicht unbedingt von Prävalenzangaben aus der Allgemeinbevölkerung unterschieden. In der unbehandelten Kohorte gab es einen Fall von einer Schädelasymmetrie, welche in der U-Untersuchung auffiel, jedoch nicht weiter beschrieben wurde und einen anderen Fall, bei dem ein LWS-Halbwirbel, ohne nähere Lokalisationsangabe, bestand. Aufgrund der geringen Falldaten sind Prozentangaben nur mit Bedacht zu verwenden. In der behandelten Kohorte traten bezüglich Fehlbildungen nur angeborene Herzfehler auf. Davon ein ASD und ein PFO. Dabei handelt es sich um Herzfehler, die in der Bevölkerung weit verbreitet und in den meisten Fällen nicht interventionspflichtig sind. Somit ging in dieser Kohortenstudie die ERT weder mit einem erhöhten noch einem spezifischen Fehlbildungsrisiko einher.

5.4.7 Fabry Erkrankung der Kinder

38,5% von den Kindern der Studienteilnehmerinnen wurden bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht auf M. Fabry getestet. Unter ihnen waren mehr Mädchen (N = 30) als Jungen (N = 18). Tatsächlich findet bei Frauen eine Diagnosestellung oft

verzögerter statt als bei Männern (50). Zur Klärung inwiefern eine fetale Beteiligung in utero, Einfluss auf Schwangerschaftsoutcome und -komplikationen einnehmen kann, konnten wir keine Korrelation oder signifikante Unterschiede zum Auftreten untersuchter Zielgrößen: Frühgeburt, Proteinurie, Gestationshypertonie, Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, vorzeitige Wehen und Blasensprung, Zervixinsuffizienz, Geburtsmodus, Gestationsalter und Geburtsgewicht feststellen. In einigen Fallberichten wurde die Vermutung aufgestellt, dass eine stärkere fetale bzw. plazentare Beteiligung der akkumulierenden Stoffwechselprodukte bei Schwangerschaften mit mutationstragenden Kindern stattfindet. Eine klinische Relevanz der fetalen und plazentaren Akkumulation konnte jedoch nicht nachvollzogen werden (12, 14, 15, 374). Zur Prüfung eines Zusammenhangs sind weitere Studien erforderlich.

5.5 Stillzeit

Informationen zur Stillzeit bei Frauen mit M. Fabry sind besonders rar.

In den Jahren 2014-2017 wurden in Deutschland, laut der KiGGS-Studie des RKI, etwa 10% der Kinder nicht gestillt (424). In unserer Studie wurden in den Jahren 2000-2023 8,8% (N = 6/68) der Kinder aus der unbehandelten Kohorte und 12,5% (N = 3/24) aus der behandelten Kohorte nicht gestillt. Unsere Daten zeigten sich hinsichtlich der allgemeinen Stillquote deckungsgleich. In der Untersuchung von Hughes et al. von 2018 stillten 27,5% (N = 29/40) der ERT-naiven Frauen und 37,5% (N = 9/24) der mit Agalsidase alfa behandelten Frauen ihre Kinder nicht. Die Rate der nicht stillenden Mütter ist in dieser Untersuchung höher. Da die Rate des Stillens in den letzten Jahren zunahm (424) und aus der Untersuchung von Hughes und Mitarbeitern nicht hervorging, aus welchen Jahren die Daten stammen, ist eine Einordnung der Häufigkeit nur schwer vorzunehmen. Dessen ungeachtet stillten weniger Frauen mit ERT (Agalsidase alfa) als Frauen ohne ERT.

Die WHO empfiehlt, mindestens 6 Monate voll zu stillen. In der KiGGS-Studie betrug die durchschnittliche Stilldauer in der deutschen Allgemeinbevölkerung 8 Monate (jegliches Stillen) und nur etwa jedes 8. Kind wurde mindestens 6 Monate lang gestillt. Laut RKI sei die häufigste Ursache ein Mangel an Muttermilch (424). Andere Einflussfaktoren auf Stillquote und Stilldauer seien das Bildungsniveau der Mutter, Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes, Reifestatus des Kindes bei Geburt und der Rauchstatus der Mutter während der Schwangerschaft (425, 426).

In unserer Untersuchung war die Stilldauer unter Agalsidase alfa-Gabe, bei Gabe sowohl in (N = 16) als auch nach der Schwangerschaft (N = 17), mit 3,48-2,47 Monaten signifikant kürzer als in der jeweiligen unbehandelten Kohorte (N = 55) ($p < 0,05$). Frauen, welche eine ERT in der Schwangerschaft erhielten, stillten ihre Kinder durchschnittlich 6,9 Monate und Frauen, die keine ERT während der Schwangerschaft erhielten, 10,38 Monate. Inwiefern Limitationen in der Muttermilchproduktion oder vorzeitiges Beenden des Stillens als Vorsichtsmaßnahme im Zuge der Therapie oder andere, beispielsweise psychosoziale, Umstände vorlagen, konnte nicht geklärt werden.

Der Reifestatus des Kindes scheint unwahrscheinlicher Auslöser der kürzeren Stilldauer der behandelten Kohorte zu sein, da prozentual mehr Kinder aus dieser Gruppe eutroph waren. Zudem nivellierten alle Studienteilnehmerinnen das Rauchen während der Schwangerschaft, sodass auch dieser Einflussfaktor hier keine Rolle zu spielen schien. Des Weiteren lag keine Korrelation zwischen Alter der Mutter und Stilldauer vor ($r = -0,16$; $p = 0,55$; $N = 16$). Nichtsdestotrotz wurde die Mindestzeit der empfohlenen Stilldauer in der ERT behandelten Kohorte erfüllt.

Komplikationen in der Stillzeit kamen vereinzelt vor. In der behandelten Kohorte wurde ein verspäteter Milcheinschuss angegeben und in der unbehandelten Kohorte eine TVT, Wochenbettdepressionen und eine geringe Muttermilchproduktion bei Zwillingen, welche in der 31. SSW geboren wurden. Wie bereits in der Literaturdiskussion erwähnt geben Hersteller zu Replagal[®] (Agalsidase alfa) (324), Fabrazyme[®] (Agalsidase beta) (325) und Galafold[®] (Migalastat) (371) nur unbefriedigende Auskunft über eine Muttermilchpassage. In dieser Untersuchung konnten wir keine schädlichen Einflüsse auf das Kind beim Einsatz von Agalsidase alfa (N = 24), Agalsidase beta (N = 1) und Migalastat (N = 1) während der Stillzeit beobachten.

5.6 Schwangerschaft unter Agalsidase beta

Zu Agalsidase beta in der Schwangerschaft bestehen nur vereinzelte Fallberichte (12, 14, 15, 30, 31, 370) und keine größer angelegten Studien, wie bei Agalsidase alfa (32). Wir können aus unserer Kohortenstudie nur von einer Schwangerschaft unter Agalsidase beta berichten. Es wurde ein Mädchen (ohne M. Fabry) in der 41. SSW mit einem Gewicht in der 5. Perzentile und einer Länge in der 29. Perzentile geboren, welches per Sectio entbunden wurde. Es kam zu einem Mekoniumabgang

in utero, welcher jedoch nicht komplikativ wurde. Postnatal und im weiteren Verlauf bestand Gesundheit. Gestillt wurde es 24 Monate lang, ebenfalls unter Agalsidase beta ohne Komplikationen. Bereits vor der Schwangerschaft lag maternal eine Proteinurie vor, welche während der Schwangerschaft progredierte und im postpartalen Verlauf regredierte. Ein physiologischer eGFR-Anstieg blieb während der Schwangerschaft aus, die Werte lagen jedoch im beobachteten Zeitraum immer im Normbereich. Kardiale Parameter blieben stabil. Weitere Fabry-spezifische Symptome waren unverändert. Die Patientin wurde bereits 8 Jahre vor der Schwangerschaft im Alter von 18 mit einer ERT therapiert. Die Patientin berichtete von keinen Aborten. Die Patientin war Trägerin der Mutation c.744-745 del TA fs Ter254.

5.7 Einfluss des Phänotyps und Genotyps auf die Schwangerschaft

Diese Studie untersuchte insbesondere den Einfluss der ERT auf die Schwangerschaft und Stillzeit, welche weiterhin als Surrogatparameter für einen schwereren Verlauf angenommen wurde. Da M. Fabry bei Frauen so vielfältig in Erscheinung tritt, erscheint eine Auswertung über die Mutationsvarianten ebenfalls sinnvoll. Diese erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede für Schwangerschafts- und Stillzeitkomplikationen wie Outcome des Kindes. Demnach scheint weder die Mutationsvariante noch ihre Merkmalsausprägung Einfluss auf Schwangerschaft und Kind zu nehmen. Lediglich ein Gestationsdiabetes trat bei Trägerinnen, mit einer als benigne assoziierten Mutation, signifikant häufiger auf (OR, 10,77, 95% CI 1,05-110,2, $p = 0,043$). Der mittlere BMI war zwischen den Genotyp-Varianten nahezu identisch. Der Effekt viel jedoch schwach aus, sodass es sich auch um ein zufälliges Phänomen handeln könnte.

5.8 Therapieempfehlung

Bei Vorliegen einer Indikation zur Fabry-spezifischen Therapie (ERT), sollten Frauen diese auch während einer Schwangerschaft erhalten. Diese Studie untersuchte insbesondere die Einflüsse von Agalsidase alfa. Größer angelegte Studien zu Agalsidase beta während einer Schwangerschaft existieren bislang nicht, weshalb die Empfehlung in erster Linie für Agalsidase alfa gilt. Von einem Einsatz von Migalastat sollte weiterhin bei unzureichender Datenlage abgeraten werden, auch

wenn einzelne Fälle zu erfolgreichen Schwangerschaften unter der Chaperontherapie existieren.

5.9 Limitationen

Fehlerquellen finden sich in einer geringen Fallzahl und einer ungleichen Kohortengröße. Weitere Limitationen ergaben sich hinsichtlich der retrospektiven Analyse. Da Frauen zu Schwangerschaften in den letzten 20 Jahren befragt wurden, bestand die Gefahr eines „Recall Bias“. Jedoch lagen teilweise gut dokumentierte Arztbriefe vor, sodass ein Abgleich zugunsten der zeitechten Dokumentation vorgenommen werden konnte, was eine Verzerrung zu minimieren vermochte. Demgegenüber wurden Schwangerschaften zusätzlich observativ festgehalten, deren Daten als besser erinnerlich einzustufen sind.

Weiterhin wurden erhobene Symptome anamnestisch aus Fragebogen und/oder Arztbriefen bloß auf ihr Vorhandensein hin untersucht. Eine einheitliche qualitative Prüfung dieser Informationen, beispielsweise mittels Schmerzfragebögen (BPI), lag aufgrund mangelnder Durchführung nicht vor.

Zudem wollten wir den MSSI als klinischen Parameter erfassen. Der MSSI wurde in entsprechenden Kliniken jedoch nur unzureichend erfasst. Da wir nicht die gesamte Symptomkartei des MSSI in den Fragebogen aufnahmen, fehlten Daten zu: Diarrhö, Dyspnoe, Hämorrhoiden, muskuloskeletalen Schmerzen, Ödemen, Aktivitätslevel, weshalb eine eigenständige Berechnung nicht möglich war.

Insgesamt fielen Datenlücken auf. Arztbriefe und Kontrolluntersuchungen (laborchemisch und apparativ) fanden nicht in einer Regelmäßigkeit statt, die wünschenswert gewesen wäre. Außerdem lagen bei Patientinnen, die vor vielen Jahren oder im Ausland ihre Kinder gebären, teilweise unvollständige Dokumente vor. Zudem wurden etwa die Hälfte aller M. Fabry-Diagnosen erst nach einer Schwangerschaft gestellt, weshalb eine Sensibilisierung für Krankheitssymptome und Labordaten zum untersuchten Zeitraum fehlte.

In unserer Studie wurde in größeren und nicht festgelegten Zeitpunkten eine Urinanalyse vorgenommen, welche nur unzureichend den Verlauf der Eiweißausscheidung wiedergeben kann. Somit waren Anstiege und Abfälle nicht detektierbar. Einschränkungen lagen außerdem durch eine geringe Fallzahl und bei einigen Patientinnen fehlende ACR- bzw. PCR-Werte vor.

Werte für Lyso-Gb3 lagen insgesamt nur unzureichend vor, was insbesondere auf

die begrenzte Anzahl der Frauen mit einer ERT während der Schwangerschaft zurückzuführen ist. In dieser Studie war das Erheben der Laborparameter zu gleichen Zeitpunkten zum einen durch das retrospektive Studienformat und zum anderen durch eine fehlende Patient:innencompliance (z.B. nicht wahrgenommen Termine) nicht möglich. Außerdem zeigten sich Datenlücken durch Unregelmäßigkeiten in der Diagnostik einzelner Organsysteme, welche bei Ausbleiben pathologischer Befunde weniger häufig durchgeführt wurden als leitliniengerecht empfohlen (insb. MRT-Aufnahmen).

Die Mutationen p.D313Y und p.S126G werden in der Literatur als benigne, nicht krankheitsverursachende Varianten diskutiert. Man könnte anzweifeln, dass diese Frauen von einem M. Fabry betroffen sind und somit die Bedingungen für die Studienaufnahme nicht erfüllten.

Aussagen zu den ethnischen Subgruppen können aus dieser Studie nicht abgeleitet werden und Einflüsse wurden dahingehend nicht untersucht.

6.0 Zusammenfassung

Aus dem gewonnenen Datenmaterial ergab sich, dass unter einer Enzymersatztherapie kein schädlicher Einfluss auf die Entwicklung hinsichtlich der Punkte: Geburtsmaße, Gestationsalter und Geburtsmodus des Kindes beobachtet werden konnte. Zudem konnten keine signifikant höhere Anzahl an Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Plazentainsuffizienz, Gestationshypertonie, Abort, Gestationsdiabetes, postpartale Blutungen) für Frauen mit M. Fabry im Vergleich zur Normalbevölkerung festgestellt werden. Lediglich das Auftreten einer isolierten Proteinurie war, wie bereits durch andere Autoren beschrieben (10, 375), als auch ein Polyhydramnion, präpartale Blutungen und vorzeitige Wehentätigkeit bei M. Fabry Patientinnen signifikant häufiger anzutreffen, als in der deutschen Normalbevölkerung.

Unter der Enzymersatztherapie traten Schwangerschaftskomplikationen vergleichbar häufig wie ohne ERT auf. Zudem konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Symptomlast zwischen den beiden Kohorten (ERT behandelt vs. unbehandelt) beobachtet werden. Dennoch war eine heterogene Entwicklung der Beschwerden im Schwangerschaftsverlauf in beiden Kohorten zu vernehmen, weshalb wir eine ausführliche Aufklärung über sich potentiell, verändernde Symptome, sowohl in eine

positive, als auch eine negative Richtung, wie schon durch Holmes et al. angemerkt (375), empfehlen.

Außerdem konnten wir keine signifikanten Unterschiede in renalen und kardialen Parametern zwischen behandelten und unbehandelten Patientinnen feststellen, was sich mit der FOS-Register-Studie von Hughes et al. deckt (32).

Patientinnen, welche eine ERT während der Schwangerschaft und Stillzeit erhielten wiesen eine um etwa 3 Monate signifikant kürzere Stilldauer auf, als Frauen ohne ERT ($p < 0,05$). Unklar bleibt, inwiefern die ERT und/oder die vermeintliche Krankheitsschwere und/oder andere psychosoziale Faktoren Einfluss auf die Laktation einnahmen oder eine bewusste Entscheidung zu einem eigenständigen Verkürzen der Stillzeit bei simultaner ERT vorlag. Die empfohlene Mindeststilldauer (6 Monate) wurde dabei im Durchschnitt nicht unterschritten.

Zudem konnten wir keine signifikanten Unterschiede für Schwangerschafts- und Stillzeitkomplikationen, wie Outcome des Kindes hinsichtlich der Mutationsvarianten bzw. ihrer Merkmalsausprägung (Phänotyp) feststellen.

Abschließend lassen sich aus bisheriger Literatur und eigener Ergebnisse zusammenfassen, dass Schwangerschaften von Frauen, die an M. Fabry leiden, nicht mit einem erhöhten Risiko assoziiert sind (10).

Trotz allem wird von uns, wie von allen zitierten Autoren, ein engmaschiges Monitoring mit besonderer Begutachtung des Blutdrucks und der Urineiwissausscheidung empfohlen.

Da sich in unserer Studie keine direkten Komplikationen bezüglich Fertilität, Schwangerschaft, Geburt und kindliches Outcome bei M. Fabry durch eine ERT ergaben, sprechen wir uns dafür aus, dass die Indikation zu einer Enzymersatztherapie während der Schwangerschaft wie außerhalb einer Schwangerschaft unter individueller Risiko-Nutzen-Abwägung zu stellen ist.

Weiterhin bleibt die Frage nach einem langfristigen Nachteil bei Nichtverabreichung einer ERT während der Schwangerschaft, welche vergleichsweise nur einem kurzen Zeitraum im Leben einer Frau darstellt (je nach Anzahl), bestehen (13, 379).

Zusammenfassend sind weitere, größer angelegte und prospektive Studien notwendig, welche die Langzeitfolgen zu einer Schwangerschaft und Stillzeit mit einer Fabry-spezifischen Therapie und ohne eine Therapie untersuchen. Das Messen von Surrogatparametern, wie die ACR und Lyso-Gb3, sollte in kürzeren Intervallen vorgenommen werden, um eine bessere Verlaufskontrolle zu erreichen.

Schlussendlich scheint M. Fabry den Schwangerschaftsverlauf, die fetale Entwicklung und die Stillzeit nicht wesentlich zu beeinflussen und der Einsatz einer Enzyersatztherapie während der Schwangerschaft sowie Stillzeit vertretbar zu sein.

7.0 Literaturverzeichnis

1. Viggiano E, Politano L. X Chromosome Inactivation in Carriers of Fabry Disease: Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14).
2. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Chapman M, Evans K, Azevedo L, et al. The Human Gene Mutation Database (HGMD®): optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Hum Genet.* 2020;139(10):1197-207.
3. α -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. [Internet]. 2007.
4. Mehta A, Hughes DA. Fabry Disease. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA)1993.
5. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet.* 2001;38(11):750-60.
6. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet.* 2001;38(11):769-75.
7. Tsutsumi A, Uchida Y, Kanai T, Tsutsumi O, Satoh K, Sakamoto S. Corneal findings in a foetus with Fabry's disease. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1984;62(6):923-31.
8. Elleder M, Poupětová H, Kozich V. [Fetal pathology in Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I]. *Cesk Patol.* 1998;34(1):7-12.
9. Weinreb NJ. Imiglucerase and its use for the treatment of Gaucher's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(11):1987-2000.
10. Bouwman MG, Rombach SM, Schenk E, Sweeb A, Wijburg FA, Hollak CE, et al. Prevalence of symptoms in female Fabry disease patients: a case-control survey. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(5):891-8.
11. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, Groener JE, Bemelman FJ, Strijland A, et al. The Dutch Fabry cohort: diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30(1):68-78.
12. Bouwman MG, Hollak CE, van den Bergh Weerman MA, Wijburg FA, Linthorst GE. Analysis of placental tissue in Fabry disease with and without enzyme replacement therapy. *Placenta.* 2010;31(4):344-6.
13. Thurberg BL, Politei JM. Histologic abnormalities of placental tissues in Fabry disease: a case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2012;43(4):610-4.
14. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(2):428-9.
15. Parent E, Wax JR, Smith W, Blaszyk H, Pinette MG, Cartin A, et al. Fabry disease complicating pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(10):1253-6.
16. Popli S, Leehey DJ, Molnar ZV, Nawab ZM, Ing TS. Demonstration of Fabry's disease deposits in placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):464-5.
17. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):617-27.
18. Ramaswami U, Beck M, Hughes D, Kampmann C, Botha J, Pintos-Morell G, et al. Cardio- Renal Outcomes With Long- Term Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy: A 10- Year Fabry Outcome Survey (FOS) Analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3705-15.
19. Germain DP, Arad M, Burlina A, Elliott PM, Falissard B, Feldt-Rasmussen U, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female

- patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab.* 2019;126(3):224-35.
20. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;19:100454.
 21. Azevedo O, Gago MF, Miltenberger-Miltenyi G, Sousa N, Cunha D. Fabry Disease Therapy: State-of-the-Art and Current Challenges. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1).
 22. Parini R, Pintos-Morell G, Hennermann JB, Hsu TR, Karabul N, Kalampoki V, et al. Analysis of Renal and Cardiac Outcomes in Male Participants in the Fabry Outcome Survey Starting Agalsidase Alfa Enzyme Replacement Therapy Before and After 18 Years of Age. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:2149-58.
 23. Arends M, Wijburg FA, Wanner C, Vaz FM, van Kuilenburg ABP, Hughes DA, et al. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2017;121(2):157-61.
 24. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119(4):524-9.
 25. Wilson HC, Hopkin RJ, Madueme PC, Czosek RJ, Bailey LA, Taylor MD, et al. Arrhythmia and Clinical Cardiac Findings in Children With Anderson-Fabry Disease. *Am J Cardiol.* 2017;120(2):251-5.
 26. Hopkin RJ, Cabrera G, Charrow J, Lemay R, Martins AM, Mauer M, et al. Risk factors for severe clinical events in male and female patients with Fabry disease treated with agalsidase beta enzyme replacement therapy: Data from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):151-9.
 27. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):1042-9.
 28. Deegan PB, Baehner AF, Barba Romero MA, Hughes DA, Kampmann C, Beck M, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet.* 2006;43(4):347-52.
 29. Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, Kolbl H, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(1):92-3.
 30. Germain DP, Bruneval P, Tran TC, Balouet P, Richalet B, Benistan K. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet.* 2010;53(2):111-2.
 31. Senocak Tasci E, Bicik Z. Safe and Successful Treatment With Agalsidase Beta During Pregnancy in Fabry Disease. *Iran J Kidney Dis.* 2015;9(5):406-8.
 32. Hughes D, Romero M-Á, Gurevich A, Engrand P, Giugliani R. Menarche, menopause, and pregnancy data in untreated females and females treated with agalsidase alfa in the Fabry Outcome Survey. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2018;123:S67.
 33. Üçeyler NA, A.; Beck, M.; Brand, E.; Jünemann, A.; vom Dahl, S.; Kampmann, C.; Keilmann, A.; Kurschat, C.; Michel, P.; Rieß, O.; Weidemann, F. Interdisziplinäre Leitlinie für die Diagnose und Therapie des Morbus Fabry. 2022.
 34. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999;281(3):249-54.
 35. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:30.

36. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999;105(1-2):151-6.
37. Colon C, Ortolano S, Melcon-Crespo C, Alvarez JV, Lopez-Suarez OE, Couce ML, et al. Newborn screening for Fabry disease in the north-west of Spain. *Eur J Pediatr.* 2017;176(8):1075-81.
38. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, Tukul T, Thiagarajan G, Sakuraba H, et al. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet.* 2006;79(1):31-40.
39. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesus VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *Lancet.* 2012;379(9813):335-41.
40. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91(2):284-93.
41. Hwu WL, Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Dobrovolsky R, Huang AC, et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat.* 2009;30(10):1397-405.
42. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, Biegstraaten M, Deprez RH, Linthorst GE, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet.* 2014;51(1):1-9.
43. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis
- Copyright © 2006, Oxford PharmaGenesis™. 2006.
44. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN, Chan AS, Ho AW, Ting NT, et al. Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A.* 2004;129a(2):136-43.
45. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet.* 2008;372(9647):1427-35.
46. Peters FP, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Lancet.* 2001;357(9250):138-40.
47. Rajan JN, Ireland K, Johnson R, Stepien KM. Review of Mechanisms, Pharmacological Management, Psychosocial Implications, and Holistic Treatment of Pain in Fabry Disease. *J Clin Med.* 2021;10(18).
48. Rombach SM, Twickler TB, Aerts JM, Linthorst GE, Wijburg FA, Hollak CE. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Mol Genet Metab.* 2010;99(2):99-108.
49. Stamerra CA, Del Pinto R, di Giosia P, Ferri C, Sahebkar A. Anderson-Fabry Disease: From Endothelial Dysfunction to Emerging Therapies. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2021;2021:5548445.
50. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(3):236-42.
51. Mehta A, Beck M, Eyskens F, Feliciani C, Kantola I, Ramaswami U, et al. Fabry disease: a review of current management strategies. *QJM.* 2010;103(9):641-59.
52. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and

- cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(7):2102-11.
53. Hoffmann B, Garcia de Lorenzo A, Mehta A, Beck M, Widmer U, Ricci R, et al. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease: data from FOS (Fabry Outcome Survey). *J Med Genet*. 2005;42(3):247-52.
54. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009;11(11):790-6.
55. Cuestas D, Perafan A, Forero Y, Bonilla J, Velandia A, Gutierrez A, et al. Angiokeratomas, not everything is Fabry disease. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):713-21.
56. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS - Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009;46(8):548-52.
57. Mauhin W, Lidove O, Masat E, Mingozi F, Mariampillai K, Ziza JM, et al. Innate and Adaptive Immune Response in Fabry Disease. *JIMD Rep*. 2015;22:1-10.
58. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, et al. The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2003;162(11):767-72.
59. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr*. 2006;95(1):86-92.
60. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet*. 2010;47(4):217-22.
61. Linthorst GE, Poorthuis BJ, Hollak CE. Enzyme activity for determination of presence of Fabry disease in women results in 40% false-negative results. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2082; author reply -3.
62. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JM, Hollak CE. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clin Chim Acta*. 2005;353(1-2):201-3.
63. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med*. 1973;81(2):157-71.
64. Rietra PJ, Tager JM, de Groot WP. Detection of Fabry hemizygotes and heterozygotes by measurement of -galactosidase in urine. *Clin Chim Acta*. 1972;40(1):229-35.
65. Weidemann F, Niemann M, Sommer C, Beer M, Breunig F, Wanner C. Interdisciplinary approach towards female patients with Fabry disease. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(4):455-62.
66. Wang RY, Lelis A, Mirocha J, Wilcox WR. Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genet Med*. 2007;9(1):34-45.
67. Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davies J, Winchester B, Kriegsmann J, et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(7):715-24.
68. Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, Ortiz A, Banikazemi M, Feldt-Rasmussen U, et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):112-28.

69. Galanos J, Nicholls K, Grigg L, Kiers L, Crawford A, Becker G. Clinical features of Fabry's disease in Australian patients. *Intern Med J.* 2002;32(12):575-84.
70. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ, Germain DP, Goldman M, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138(4):338-46.
71. Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, Dubourg O, Hagege AA, Eladari D, et al. X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet.* 2016;89(1):44-54.
72. Juchniewicz P, Kloska A, Tylki-Szymanska A, Jakobkiewicz-Banecka J, Wegrzyn G, Moskot M, et al. Female Fabry disease patients and X-chromosome inactivation. *Gene.* 2018;641:259-64.
73. Wagenhauser L, Rickert V, Sommer C, Wanner C, Nordbeck P, Rost S, et al. X-chromosomal inactivation patterns in women with Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2022;10(9):e2029.
74. Hossain MA, Wu C, Yanagisawa H, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. Future clinical and biochemical predictions of Fabry disease in females by methylation studies of the GLA gene. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;20:100497.
75. Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, Magage S, Bultas J, Lubanda JC, et al. Relationship between X-inactivation and clinical involvement in Fabry heterozygotes. Eleven novel mutations in the alpha-galactosidase A gene in the Czech and Slovak population. *J Mol Med (Berl).* 2005;83(8):647-54.
76. Elstein D, Schachamov E, Beer R, Altarescu G. X-inactivation in Fabry disease. *Gene.* 2012;505(2):266-8.
77. Rossanti R, Nozu K, Fukunaga A, Nagano C, Horinouchi T, Yamamura T, et al. X-chromosome inactivation patterns in females with Fabry disease examined by both ultra-deep RNA sequencing and methylation-dependent assay. *Clin Exp Nephrol.* 2021;25(11):1224-30.
78. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014;177(2):400-8.
79. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:36.
80. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, Tondel C, Oliveira JP, Vogt L, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):242-7.
81. Nowak A, Mechtler T, Kasper DC, Desnick RJ. Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and Later-Onset Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2017;121(4):320-4.
82. Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, Maruyama H, Mehta AB, Skuban N, et al. Assessment of plasma lyso-Gb(3) for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease. *Genet Med.* 2021;23(1):192-201.
83. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, Kasper D, Warnock DG. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet.* 2022;59(3):287-93.
84. Moreno-Martinez D, Aguiar P, Auray-Blais C, Beck M, Bichet DG, Burlina A, et al. Standardising clinical outcomes measures for adult clinical trials in Fabry disease:

- A global Delphi consensus. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;132(4):234-43.
85. Effraimidis G, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen Å K, Lavoie P, Abaoui M, Boutin M, et al. Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb(3)) and analogues in plasma and urine of patients with Fabry disease and correlations with long-term treatment and genotypes in a nationwide female Danish cohort. *J Med Genet*. 2021;58(10):692-700.
86. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1631-41.
87. Calabrese E, Rodriguez Botta G, Rosenfeld DP. New mutation in Fabry disease: c.448delG, first phenotypic description. *Mol Genet Metab Rep*. 2021;27:100708.
88. Stiles AR, Zhang H, Dai J, McCaw P, Beasley J, Rehder C, et al. A comprehensive testing algorithm for the diagnosis of Fabry disease in males and females. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2020;130(3):209-14.
89. Pan X, Ouyang Y, Wang Z, Ren H, Shen P, Wang W, et al. Genotype: A Crucial but Not Unique Factor Affecting the Clinical Phenotypes in Fabry Disease. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161330.
90. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - recommendations of a European expert group. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(2):509-14.
91. Bae EH, Choi JM, Ki CS, Ma SK, Yoo HW, Kim SW. A late-onset male Fabry disease patient with somatic mosaicism of a classical GLA mutation: a case report. *Ann Palliat Med*. 2021;10(4):4926-31.
92. Dai X, Zong X, Pan X, Lu W, Jiang GR, Lin F. Identification and functional characterization of the first deep intronic GLA mutation (IVS4+1326C>T) causing renal variant of Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):237.
93. Germain DP, Brand E, Burlina A, Cecchi F, Garman SC, Kempf J, et al. Phenotypic characteristics of the p.Asn215Ser (p.N215S) GLA mutation in male and female patients with Fabry disease: A multicenter Fabry Registry study. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(4):492-503.
94. Schafer E, Baron K, Widmer U, Deegan P, Neumann HP, Sunder-Plassmann G, et al. Thirty-four novel mutations of the GLA gene in 121 patients with Fabry disease. *Hum Mutat*. 2005;25(4):412.
95. Okeda R, Nisihara M. An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. *Neuropathology*. 2008;28(5):532-40.
96. Politei J, Schiffmann R, Rapkiewicz A, Abu-Asab M, Ries M, Askari H, Tsokos M, Quezado M. Pathological findings in a patient with Fabry disease, who died after 2.5 years of enzyme replacement. *Virchows Arch*. 2005 Nov 29; 1-7. *Virchows Arch*. 2006;448(6):873.
97. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol*. 1996;40(1):8-17.
98. Mehta A, Ginsberg L, Investigators F. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatrica*. 2005;94:24-7.
99. Rolfs A, Bottcher T, Zschesche M, Morris P, Winchester B, Bauer P, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet*. 2005;366(9499):1794-6.
100. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(11):1249-54.

101. Lenders M, Karabul N, Duning T, Schmitz B, Schelleckes M, Mesters R, et al. Thromboembolic events in Fabry disease and the impact of factor V Leiden. *Neurology*. 2015;84(10):1009-16.
102. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke*. 2009;40(3):788-94.
103. Pintos-Morell G, Beck M. Fabry disease in children and the effects of enzyme replacement treatment. *Eur J Pediatr*. 2009;168(11):1355-63.
104. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(6):842-6.
105. Acharya D, Doppalapudi H, Tallaj JA. Arrhythmias in Fabry cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7(2):283-91.
106. Brouns R, Thijs V, Eyskens F, Van den Broeck M, Belachew S, Van Broeckhoven C, et al. Belgian Fabry study: prevalence of Fabry disease in a cohort of 1000 young patients with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2010;41(5):863-8.
107. Dubuc V, Moore DF, Gioia LC, Saposnik G, Selchen D, Lanthier S. Prevalence of Fabry disease in young patients with cryptogenic ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):1288-92.
108. Marquardt L, Baker R, Segal H, Burgess AI, Poole D, Hughes DA, et al. Fabry disease in unselected patients with TIA or stroke: population-based study. *Eur J Neurol*. 2012;19(11):1427-32.
109. Ortiz JF, Parwani J, Millhouse PW, Eissa-Garces A, Hassen G, Cuenca VD, et al. Prevalence of Fabry Disease in Patients With Cryptogenic Strokes: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(11):e19358.
110. Tomek A, Petra R, Paulasova Schwabova J, Olserova A, Skorna M, Nevsimalova M, et al. Nationwide screening for Fabry disease in unselected stroke patients. *PLoS One*. 2021;16(12):e0260601.
111. von Sarnowski B, Schminke U, Grittner U, Tanislav C, Böttcher T, Hennerici MG, et al. Posterior versus Anterior Circulation Stroke in Young Adults: A Comparative Study of Stroke Aetiologies and Risk Factors in Stroke among Young Fabry Patients (sifap1). *Cerebrovasc Dis*. 2017;43(3-4):152-60.
112. Huber R, Grittner U, Weidemann F, Thijs V, Tanislav C, Enzinger C, et al. Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Strokes in the Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2017;48(1):30-5.
113. Altarescu G, Moore DF, Pursley R, Campia U, Goldstein S, Bryant M, et al. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in Fabry disease. *Stroke*. 2001;32(7):1559-62.
114. Korver S, Vergouwe M, Hollak CEM, van Schaik IN, Langeveld M. Development and clinical consequences of white matter lesions in Fabry disease: a systematic review. *Mol Genet Metab*. 2018;125(3):205-16.
115. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS - the Fabry Outcome Survey. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford 2006.
116. Grewal RP. Stroke in Fabry's disease. *J Neurol*. 1994;241(3):153-6.
117. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol*. 2011;11:61.
118. Ginsberg L, Manara R, Valentine AR, Kendall B, Burlina AP. Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;95(451):57-62.

119. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology*. 1998;50(6):1746-9.
120. Fellgiebel A, Muller MJ, Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):791-5.
121. Viana-Baptista M. Stroke and Fabry disease. *J Neurol*. 2012;259(6):1019-28.
122. Moore DF, Kaneshi CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2007;257(1-2):258-63.
123. Reisin RC, Romero C, Marchesoni C, Napoli G, Kisinovsky I, Caceres G, et al. Brain MRI findings in patients with Fabry disease. *J Neurol Sci*. 2011;305(1-2):41-4.
124. Bottcher T, Rolfs A, Tanislav C, Bitsch A, Kohler W, Gaedeke J, et al. Fabry disease - underestimated in the differential diagnosis of multiple sclerosis? *PLoS One*. 2013;8(8):e71894.
125. Uceyler N, Homola GA, Guerrero Gonzalez H, Kramer D, Wanner C, Weidemann F, et al. Increased arterial diameters in the posterior cerebral circulation in men with Fabry disease. *PLoS One*. 2014;9(1):e87054.
126. Fellgiebel A, Keller I, Martus P, Ropele S, Yakushev I, Bottcher T, et al. Basilar artery diameter is a potential screening tool for Fabry disease in young stroke patients. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(3):294-9.
127. Moore DF, Altarescu G, Ling GS, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*. 2002;33(2):525-31.
128. Phyu P, Merwick A, Davagnanam I, Bolsover F, Jichi F, Wheeler-Kingshott C, et al. Increased resting cerebral blood flow in adult Fabry disease: MRI arterial spin labeling study. *Neurology*. 2018;90(16):e1379-e85.
129. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 2007;23(6):535-42.
130. Uceyler N, Ganendiran S, Kramer D, Sommer C. Characterization of pain in fabry disease. *Clin J Pain*. 2014;30(10):915-20.
131. Sima AA, Robertson DM. Involvement of peripheral nerve and muscle in Fabry's disease. Histologic, ultrastructural, and morphometric studies. *Arch Neurol*. 1978;35(5):291-301.
132. Gemignani F, Marbini A, Bragaglia MM, Govoni E. Pathological study of the sural nerve in Fabry's disease. *Eur Neurol*. 1984;23(3):173-81.
133. Uceyler N, He L, Schonfeld D, Kahn AK, Reiners K, Hilz MJ, et al. Small fibers in Fabry disease: baseline and follow-up data under enzyme replacement therapy. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(4):304-14.
134. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(2):184-92.
135. Laney DA, Peck DS, Atherton AM, Manwaring LP, Christensen KM, Shankar SP, et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genet Med*. 2015;17(5):323-30.
136. Sachau J, Enax-Krumova E. [Small fiber neuropathies]. 2022;5(6):487-98.
137. Uceyler N, Kahn AK, Kramer D, Zeller D, Casanova-Molla J, Wanner C, et al. Impaired small fiber conduction in patients with Fabry disease: a neurophysiological case-control study. *BMC Neurol*. 2013;13:47.

138. de Greef BT, Hoeijmakers JG, Wolters EE, Smeets HJ, van den Wijngaard A, Merkies IS, et al. No Fabry Disease in Patients Presenting with Isolated Small Fiber Neuropathy. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148316.
139. Gadoth N, Sandbank U. Involvement of dorsal root ganglia in Fabry's disease. *J Med Genet*. 1983;20(4):309-12.
140. Schiffmann R, Scott LJ. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(439):48-52.
141. Kahn P. Anderson-Fabry disease: a histopathological study of three cases with observations on the mechanism of production of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36(6):1053-62.
142. Dutsch M, Marthol H, Stemper B, Brys M, Haendl T, Hilz MJ. Small fiber dysfunction predominates in Fabry neuropathy. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19(6):575-86.
143. Godel T, Baumer P, Pham M, Kohn A, Muschol N, Kronlage M, et al. Human dorsal root ganglion in vivo morphometry and perfusion in Fabry painful neuropathy. *Neurology*. 2017;89(12):1274-82.
144. Weissmann C, Albanese AA, Contreras NE, Gobetto MN, Castellanos LCS, Uchitel OD. Ion channels and pain in Fabry disease. *Mol Pain*. 2021;17:17448069211033172.
145. Hofmann L, Hose D, Griesshammer A, Blum R, Doring F, Dib-Hajj S, et al. Characterization of small fiber pathology in a mouse model of Fabry disease. *Elife*. 2018;7.
146. Deshayes S, Auboire L, Jaussaud R, Lidove O, Parienti JJ, Triclin N, et al. Prevalence of Raynaud phenomenon and nailfold capillaroscopic abnormalities in Fabry disease: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(20):e780.
147. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):345-54.
148. Lidove O, Zeller V, Chicheportiche V, Meyssonier V, Sené T, Godot S, et al. Musculoskeletal manifestations of Fabry disease: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):421-6.
149. Ghali J, Murugasu A, Day T, Nicholls K. Carpal tunnel syndrome in fabry disease. *JIMD Rep*. 2012;2:17-23.
150. Paller AS. Vascular disorders. *Dermatol Clin*. 1987;5(1):239-50.
151. Jansen T. Angiokeratome : Klinik, Diagnostik und Therapie. Wachenroth: TKT Europe-5S; 2003.
152. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, et al. Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. 2007;157(2):331-7.
153. Giuseppe P, Daniele R, Rita BM. Cutaneous complications of Anderson-Fabry disease. *Curr Pharm Des*. 2013;19(33):6031-6.
154. Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, Barbey F, Maisonobe T, Caillaud C, et al. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract*. 2006;60(9):1053-9.
155. Siedler G, Káhn AK, Weidemann F, Wanner C, Sommer C, Üçeyler N. Dyshidrosis is associated with reduced amplitudes in electrically evoked pain-related potentials in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(4):528-36.
156. Kokotis P, Üçeyler N, Werner C, Tsvigoulis G, Papanikola N, Katsanos AH, et al. Quantification of sweat gland innervation in patients with Fabry disease: A case-control study. *J Neurol Sci*. 2018;390:135-8.

157. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):e344-55.
158. Shelley ED, Shelley WB, Kurczynski TW. Painful fingers, heat intolerance, and telangiectases of the ear: easily ignored childhood signs of Fabry disease. *Pediatr Dermatol*. 1995;12(3):215-9.
159. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review - how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrol*. 2014;15:72.
160. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122-38.
161. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, Warnock DG, Cianciaruso B, Wanner C, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(5):1600-7.
162. Feriozzi S, Hughes DA. New drugs for the treatment of Anderson-Fabry disease. *J Nephrol*. 2021;34(1):221-30.
163. Elleder M. Sequelae of storage in Fabry disease--pathology and comparison with other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;92(443):46-53; discussion 45.
164. Tondel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal biopsy findings in children and adolescents with Fabry disease and minimal albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):767-76.
165. Tondel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, et al. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):137-48.
166. Schleicher E, Kolm V, Ceol M, Nerlich A. Structural and functional changes in diabetic glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res*. 1996;19(5):305-15.
167. Meroni M, Sessa A, Battini G, Tazzari S, Torri Tarelli L. Kidney involvement in Anderson-Fabry disease. *Contrib Nephrol*. 1997;122:178-84.
168. Fogo AB, Bostad L, Svarstad E, Cook WJ, Moll S, Barbey F, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(7):2168-77.
169. Feriozzi S, Rozenfeld P. Pathology and pathogenic pathways in fabry nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25(9):925-34.
170. Pisani A, Petruzzelli Annicchiarico L, Pellegrino A, Bruzzese D, Feriozzi S, Imbriaco M, et al. Parapelvic cysts, a distinguishing feature of renal Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(2):318-23.
171. Branton M, Schiffmann R, Kopp JB. Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13 Suppl 2:S139-43.
172. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, Mauer M, Germain DP, Linthorst GE, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2220-8.
173. Schwarting A, Dehout F, Feriozzi S, Beck M, Mehta A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol*. 2006;66(2):77-84.
174. Okur I, Ezgu F, Biberoglu G, Tumer L, Erten Y, Isitman M, et al. Screening for Fabry disease in patients undergoing dialysis for chronic renal failure in Turkey: identification of new case with novel mutation. *Gene*. 2013;527(1):42-7.

175. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1986-96.
176. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM, Breunig F, Oliveira JP, Ruggenenti P, et al. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):379-85.
177. Kampmann C, Baehner FA, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(447):15-8; discussion 9-0.
178. Linhart A, Lubanda JC, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Ledvinova J, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24 Suppl 2:75-83; discussion 65.
179. Baig S, Edward NC, Kotecha D, Liu B, Nordin S, Kozor R, et al. Ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in Fabry disease: a systematic review of risk factors in clinical practice. *Europace*. 2018;20(FI2):f153-f61.
180. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. *Heart*. 2007;93(4):528-35.
181. Frustaci A, Chimenti C. Images in cardiovascular medicine. Cryptogenic ventricular arrhythmias and sudden death by Fabry disease: prominent infiltration of cardiac conduction tissue. *Circulation*. 2007;116(12):e350-1.
182. Pieroni M, Moon JC, Arbustini E, Barriales-Villa R, Camporeale A, Vujkovic AC, et al. Cardiac Involvement in Fabry Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(7):922-36.
183. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J*. 2005;26(12):1221-7.
184. Niemann M, Liu D, Hu K, Herrmann S, Breunig F, Strotmann J, et al. Prominent papillary muscles in Fabry disease: a diagnostic marker? *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(1):37-43.
185. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24(23):2151-5.
186. Takenaka T, Teraguchi H, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Umekita Y, et al. Terminal stage cardiac findings in patients with cardiac Fabry disease: an electrocardiographic, echocardiographic, and autopsy study. *J Cardiol*. 2008;51(1):50-9.
187. Weidemann F, Niemann M, Warnock DG, Ertl G, Wanner C. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. *Annu Rev Med*. 2011;62:59-67.
188. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):592-601.
189. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, Antuzzi D, Russo A, Russo MA, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110(9):1047-53.
190. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta Paediatr*. 2008;97(4):463-9.

191. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular events in patients with fabry disease natural history data from the fabry registry. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1093-9.
192. Palecek T, Honzikova J, Poupetova H, Vlaskova H, Kuchynka P, Golan L, et al. Prevalence of Fabry disease in male patients with unexplained left ventricular hypertrophy in primary cardiology practice: prospective Fabry cardiomyopathy screening study (FACSS). *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):455-60.
193. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58.
194. Teraguchi H, Takenaka T, Yoshida A, Taguchi S, Ninomiya K, Yoshida H, et al. [End-stage cardiac manifestations and autopsy findings in patients with cardiac fabry disease]. *J Cardiol*. 2004;43(2):98-9.
195. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1587-96.
196. Roller FC, Fuest S, Meyer M, Harth S, Gündüz D, Bauer P, et al. Assessment of Cardiac Involvement in Fabry Disease (FD) with Native T1 Mapping. *Rofo*. 2019;191(10):932-9.
197. Kramer J, Niemann M, Stork S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol*. 2014;114(6):895-900.
198. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, 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(39):2733-79.
199. Weidemann F, Maier SK, Stork S, Brunner T, Liu D, Hu K, et al. Usefulness of an Implantable Loop Recorder to Detect Clinically Relevant Arrhythmias in Patients With Advanced Fabry Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2016;118(2):264-74.
200. Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J*. 1992;68(3):323-5.
201. Di LZ, Pichette M, Nadeau R, Bichet DG, Poulin F. Severe bradyarrhythmia linked to left atrial dysfunction in Fabry disease-A cross-sectional study. *Clin Cardiol*. 2018;41(9):1207-13.
202. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003;107(15):1978-84.
203. El Sayed M, Hirsch A, Boekholdt M, van Dussen L, Datema M, Hollak C, et al. Influence of sex and phenotype on cardiac outcomes in patients with Fabry disease. *Heart*. 2021;107(23):1889-97.
204. Zar-Kessler C, Karaa A, Sims KB, Clarke V, Kuo B. Understanding the gastrointestinal manifestations of Fabry disease: promoting prompt diagnosis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9(4):626-34.
205. Pensabene L, Sestito S, Nicoletti A, Graziano F, Strisciuglio P, Concolino D. Gastrointestinal Symptoms of Patients with Fabry Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:9712831.
206. Lenders M, Brand E. Fabry disease - a multisystemic disease with gastrointestinal manifestations. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2027852.

207. Caputo F, Lungaro L, Galdi A, Zoli E, Giancola F, Caio G, et al. Gastrointestinal Involvement in Anderson-Fabry Disease: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6).
208. Hiltz MJ, Arbustini E, Dagna L, Gasbarrini A, Goizet C, Lacombe D, et al. Non-specific gastrointestinal features: Could it be Fabry disease? *Dig Liver Dis*. 2018;50(5):429-37.
209. Hoffmann B, Reinhardt D, Koletzko B. Effect of enzyme-replacement therapy on gastrointestinal symptoms in Fabry disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(10):1067-9.
210. Sheth KJ, Werlin SL, Freeman ME, Hodach AE. Gastrointestinal structure and function in Fabry's disease. *Am J Gastroenterol*. 1981;76(3):246-51.
211. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry disease in 352 pediatric patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res*. 2008;64(5):550-5.
212. Rowe JW, Gilliam JI, Warthin TA. Intestinal manifestations of Fabry's disease. *Ann Intern Med*. 1974;81(5):628-31.
213. Dehout F, Roland D, Treille de Granseigne S, Guillaume B, Van Maldergem L. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy [corrected] in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(4):499-505.
214. Keshav S. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford:2006.
215. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab*. 2005;85(4):255-9.
216. Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2005;34(2):189-204.
217. O'Brien BD, Shnitka TK, McDougall R, Walker K, Costopoulos L, Lentle B, et al. Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. *Gastroenterology*. 1982;82(5 Pt 1):957-62.
218. Friedman LS, Kirkham SE, Thistlethwaite JR, Platika D, Kolodny EH, Schuffler MD. Jejunal diverticulosis with perforation as a complication of Fabry's disease. *Gastroenterology*. 1984;86(3):558-63.
219. Jack CI, Morris AI, Nasmyth DG, Carroll N. Colonic involvement in Fabry's disease. *Postgrad Med J*. 1991;67(788):584-5.
220. Urquhart BL, Tirona RG, Kim RB. Nuclear receptors and the regulation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters: implications for interindividual variability in response to drugs. *J Clin Pharmacol*. 2007;47(5):566-78.
221. Buda P, Wieteska-Klimczak A, Ksiazek J, Gietka P, Smorzewska-Kiljan A, Pronicki M, et al. Gastrointestinal phenotype of fabry disease in a patient with pseudoobstruction syndrome. *JIMD Rep*. 2012;4:25-8.
222. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet*. 2016;89(1):5-9.
223. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(4):260-70.
224. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos J, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(2):164-8.

225. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(4):671-6.
226. Fledelius HC, Sandfeld L, Rasmussen AK, Madsen CV, Feldt-Rasmussen U. Ophthalmic experience over 10 years in an observational nationwide Danish cohort of Fabry patients with access to enzyme replacement. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(3):258-64.
227. Pitz S, Grube-Einwald K, Renieri G, Reinke J. Subclinical optic neuropathy in Fabry disease. *Ophthalmic Genet*. 2009;30(4):165-71.
228. Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet*. 2003;24(3):129-39.
229. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(2):210-4.
230. Samiy N. Ocular features of Fabry disease: diagnosis of a treatable life-threatening disorder. *Surv Ophthalmol*. 2008;53(4):416-23.
231. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr*. 2004;144(5 Suppl):S20-6.
232. Pitz S, Kalkum G, Arash L, Karabul N, Sodi A, Larroque S, et al. Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120814.
233. Fanlo P, Garralda A, Gómez-Cerezo JF, Echeverria M, López M, Heras H, et al. Results of the screening program for Fabry disease in patients with cornea verticillata at the University Hospital of Navarre. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023;223(1):25-31.
234. Chew E, Ghosh M, McCulloch C. Amiodarone-induced cornea verticillata. *Can J Ophthalmol*. 1982;17(3):96-9.
235. Dudoignon P, Hauw JJ, de Baecque C, Derrida JP, Escourolle R, Nick EJ. [Amiodaron neuropathy: clinical and pathological study of a new drug induced lipidosis (author's transl)]. *Rev Neurol (Paris)*. 1979;135(6-7):527-40.
236. Francois J, De Becker L. [The ocular manifestations of chloroquine intoxication]. *Ann Ocul (Paris)*. 1965;198(6):513-44.
237. van der Tol L, Sminia ML, Hollak CE, Biegstraaten M. Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):3-8.
238. Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Reinke J, Pitz S. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(11):1689-96.
239. Falke K, Buttner A, Schittkowski M, Stachs O, Kraak R, Zhivov A, et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(4):523-34.
240. Sivley MD. Fabry disease: a review of ophthalmic and systemic manifestations. *Optom Vis Sci*. 2013;90(2):e63-78.
241. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, Mastroianni MA, Moore DF, Brady RO, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain*. 2007;130(Pt 1):143-50.
242. Hegemann S, Hajjioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(9):654-62.
243. Germain DP, Avan P, Chassaing A, Bonfils P. Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden

- deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet.* 2002;3:10.
244. Koping M, Shehata-Dieler W, Schneider D, Cebulla M, Oder D, Muntze J, et al. Characterization of vertigo and hearing loss in patients with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):137.
245. Hajjioff D, Goodwin S, Quiney R, Zuckerman J, MacDermot KD, Mehta A. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;92(443):28-30; discussion 27.
246. Eyermann C, Raguin T, Rohmer D, Noel E, Charpiot A. Cochleovestibular manifestations in Fabry disease: Importance of screening and systematic ENT evaluation. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019;136(4):273-9.
247. Yazdanfard PD, Madsen CV, Nielsen LH, Rasmussen AK, Petersen JH, Seth A, et al. Significant hearing loss in Fabry disease: Study of the Danish nationwide cohort prior to treatment. *PLoS One.* 2019;14(12):e0225071.
248. Suntjens EB, Smid BE, Biegstraaten M, Dreschler WA, Hollak CE, Linthorst GE. Hearing loss in adult patients with Fabry disease treated with enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(2):351-8.
249. Suntjens E, Dreschler WA, Hess-Erga J, Skrunes R, Wijburg FA, Linthorst GE, et al. Hearing loss in children with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(5):725-31.
250. Sakurai Y, Kojima H, Shiwa M, Ohashi T, Eto Y, Moriyama H. The hearing status in 12 female and 15 male Japanese Fabry patients. *Auris Nasus Larynx.* 2009;36(6):627-32.
251. Kaminsky P, Noel E, Jaussaud R, Leguy-Seguin V, Hachulla E, Zenone T, et al. Multidimensional analysis of clinical symptoms in patients with Fabry's disease. *Int J Clin Pract.* 2013;67(2):120-7.
252. Kiykim E, Kaya M, Dincer MT, Bakir A, Alagoz S, Aktuglu Zeybek A, et al. Reflex Decay Test Can Reveal Ear Involvement in Fabry Disease. *Ear Hear.* 2021;42(5):1351-7.
253. Sergi B, Conti G, Paludetti G, Interdisciplinary Study Group On Fabry D. Inner ear involvement in Anderson-Fabry disease: long-term follow-up during enzyme replacement therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010;30(2):87-93.
254. Palla A, Hegemann S, Widmer U, Straumann D. Vestibular and auditory deficits in Fabry disease and their response to enzyme replacement therapy. *J Neurol.* 2007;254(10):1433-42.
255. Carmona S, Weinschelbaum R, Pardal A, Marchesoni C, Zuberbuhler P, Acosta P, et al. Neuro-Otological and Peripheral Nerve Involvement in Fabry Disease. *Audiol Res.* 2017;7(2):176.
256. Dutra-Clarke M, Tapia D, Curtin E, Runger D, Lee GK, Lakatos A, et al. Variable clinical features of patients with Fabry disease and outcome of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;26:100700.
257. Wang F, Yamamoto H, Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Tsuboi K, et al. Otological aspects of Fabry disease in patients with normal hearing. *Nagoya J Med Sci.* 2019;81(3):469-75.
258. Keilmann A. Inner ear function in children with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl.* 2003;92(443):31-2; discussion 27.
259. Keilmann A, Hajjioff D, Ramaswami U, Investigators FOS. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(6):739.

260. Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res.* 2002;11(2):127-33.
261. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res.* 2002;11(4):317-27.
262. Pihlstrom HK, Weedon-Fekjaer MS, Bjerkely BL, von der Lippe C, Orstavik K, Mathisen P, et al. Health-related quality of life in Norwegian adults with Fabry disease: Disease severity, pain, fatigue and psychological distress. *JIMD Rep.* 2021;62(1):56-69.
263. Polistena B, Rigante D, Sicignano LL, Verrecchia E, Manna R, d'Angela D, et al. Survey about the Quality of Life of Italian Patients with Fabry Disease. *Diseases.* 2021;9(4).
264. Arends M, Körver S, Hughes DA, Mehta A, Hollak CEM, Biegstraaten M. Phenotype, disease severity and pain are major determinants of quality of life in Fabry disease: results from a large multicenter cohort study. *J Inherit Metab Dis.* 2018;41(1):141-9.
265. Rosa Neto NS, Bento JCB, Pereira RMR. Depression, sleep disturbances, pain, disability and quality of LIFE in Brazilian Fabry disease patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2020;22:100547.
266. Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L, Werring DJ, Lachmann RH. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):177-87.
267. Korver S, Geurtsen GJ, Hollak CEM, van Schaik IN, Longo MGF, Lima MR, et al. Depressive symptoms in Fabry disease: the importance of coping, subjective health perception and pain. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):28.
268. Grewal RP. Psychiatric disorders in patients with Fabry's disease. *Int J Psychiatry Med.* 1993;23(3):307-12.
269. Wendrich K, Whybra C, Ries M, Gal A, Beck M. Neurological manifestation of Fabry disease in females. *Contrib Nephrol.* 2001(136):241-4.
270. Sadek J, Shellhaas R, Camfield CS, Camfield PR, Burley J. Psychiatric findings in four female carriers of Fabry disease. *Psychiatr Genet.* 2004;14(4):199-201.
271. Ali N, Gillespie S, Laney D. Treatment of Depression in Adults with Fabry Disease. *JIMD Rep.* 2018;38:13-21.
272. Sigmundsdottir L, Tchan MC, Knopman AA, Menzies GC, Batchelor J, Sillence DO. Cognitive and psychological functioning in Fabry disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2014;29(7):642-50.
273. Uilivi L, Kanber B, Prados F, Davagnanam I, Merwick A, Chan E, et al. White matter integrity correlates with cognition and disease severity in Fabry disease. *Brain.* 2020;143(11):3331-42.
274. Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, Mutschler C. Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet.* 2005;68(1):93-5.
275. Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, de Lorenzo AG, Ricci R, Kampmann C, et al. Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int.* 2005;67(5):1955-60.
276. Rosenberg DM, Weinberger SE, Fulmer JD, Flye MW, Fauci AS, Crystal RG. Functional correlates of lung involvement in Wegener's granulomatosis. Use of pulmonary function tests in staging and follow-up. *Am J Med.* 1980;69(3):387-94.
277. Kariman K, Singletary WV, Jr., Sieker HO. Pulmonary involvement in Fabry's disease. *Am J Med.* 1978;64(5):911-2.

278. Brown LK, Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Zimmerman MI, Schilero G, et al. Pulmonary involvement in Fabry disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(3):1004-10.
279. Magage S, Lubanda JC, Susa Z, Bultas J, Karetova D, Dobrovolny R, et al. Natural history of the respiratory involvement in Anderson-Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(5):790-9.
280. Dean SM, Starr J. An unusual case of familial lymphedema. *Ann Vasc Surg*. 2014;28(5):1314 e1-3.
281. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018;123(4):416-27.
282. van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2020;43(5):908-21.
283. Lee K, Jin X, Zhang K, Copertino L, Andrews L, Baker-Malcolm J, et al. A biochemical and pharmacological comparison of enzyme replacement therapies for the glycolipid storage disorder Fabry disease. *Glycobiology*. 2003;13(4):305-13.
284. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JT, Lemoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab*. 2014;111(4):499-506.
285. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9-16.
286. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, et al. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: the results of a phase 2 bridging study. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(4):575-83.
287. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1547-57.
288. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94(2):153-8.
289. Ries M, Clarke JT, Whybra C, Timmons M, Robinson C, Schlaggar BL, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics*. 2006;118(3):924-32.
290. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001;285(21):2743-9.
291. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med*. 2009;11(6):441-9.
292. Wilcox WR, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee P, Linthorst GE, et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet*. 2004;75(1):65-74.
293. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(1):70-6.

294. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1802(9):741-8.
295. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(12):838-44.
296. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2015;52(5):353-8.
297. Spinelli L, Pisani A, Sabbatini M, Petretta M, Andreucci MV, Procaccini D, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet*. 2004;66(2):158-65.
298. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003;108(11):1299-301.
299. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:125.
300. Machann W, Breunig F, Weidemann F, Sandstede J, Hahn D, Köstler H, et al. Cardiac energy metabolism is disturbed in Fabry disease and improves with enzyme replacement therapy using recombinant human galactosidase A. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(3):278-83.
301. Sheng S, Wu L, Nalleballe K, Sharma R, Brown A, Ranabothu S, et al. Fabry's disease and stroke: Effectiveness of enzyme replacement therapy (ERT) in stroke prevention, a review with meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2019;65:83-6.
302. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2010;12(11):703-12.
303. Mehta A, Ginsberg L, Investigators FOS. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(447):24-7; discussion 9-10.
304. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2003;28(6):703-10.
305. Hughes DA, Barba Romero M, Hollak CE, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: comparison with men, using data from FOS--the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 2011;103(3):207-14.
306. Hajioff D, Enever Y, Quiney R, Zuckerman J, Mackermot K, Mehta A. Hearing loss in Fabry disease: the effect of agalsidase alfa replacement therapy. *J Inher Metab Dis*. 2003;26(8):787-94.
307. Lenders M, Nordbeck P, Canaan-Kühl S, Kreul L, Duning T, Lorenz L, et al. Treatment switch in Fabry disease- a matter of dose? *J Med Genet*. 2021;58(5):342-50.
308. Skrunes R, Svarstad E, Kampevold Larsen K, Leh S, Tondel C. Reaccumulation of globotriaosylceramide in podocytes after agalsidase dose reduction in young Fabry patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(5):807-13.
309. Weidemann F, Kramer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kuhl S, Krebs A, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):837-49.

310. Lenders M, Canaan-Kuhl S, Kramer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):952-62.
311. Goker-Alpan O, Nedd K, Shankar SP, Lien YH, Weinreb N, Wijatyk A, et al. Effect and Tolerability of Agalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease Who Were Treatment Naïve or Formerly Treated with Agalsidase Beta or Agalsidase Alfa. *JIMD Rep*. 2015;23:7-15.
312. Schiffmann R, Martin RA, Reimschisel T, Johnson K, Castaneda V, Lien YH, et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. *J Pediatr*. 2010;156(5):832-7, 7.e1.
313. Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, Shankar SP, Schiffmann R, Chang P, et al. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naïve to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1771-81.
314. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1447-53.
315. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr*. 2008;152(4):563-70, 70.e1.
316. Spada M, Baron R, Elliott PM, Falissard B, Hilz MJ, Monserrat L, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in paediatric patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab*. 2019;126(3):212-23.
317. Thurberg BL, Rennke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int*. 2002;62(6):1933-46.
318. Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, Aretz T, Gordon RE, O'Callaghan MW. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease: evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation*. 2009;119(19):2561-7.
319. Marchesan D, Cox TM, Deegan PB. Lysosomal delivery of therapeutic enzymes in cell models of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):1107-17.
320. Prabakaran T, Nielsen R, Larsen JV, Sorensen SS, Feldt-Rasmussen U, Saleem MA, et al. Receptor-mediated endocytosis of alpha-galactosidase A in human podocytes in Fabry disease. *PLoS One*. 2011;6(9):e25065.
321. Jardim LB, Aesse F, Vedolin LM, Pitta-Pinheiro C, Marconato J, Burin MG, et al. White matter lesions in Fabry disease before and after enzyme replacement therapy - A 2-year follow-up. *Arq Neuro-Psiquiat*. 2006;64(3b):711-7.
322. Fellgiebel A, Gartenschlager M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme Replacement Therapy Stabilized White Matter Lesion Progression in Fabry Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(6):448-56.
323. Smid BE, Hoogendijk SL, Wijburg FA, Hollak CE, Linthorst GE. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: influence of antibody formation. *Mol Genet Metab*. 2013;108(2):132-7.
324. Produktinformation Replagal, INN-agalsidase alfa 2006 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/replagal-epar-product-information_de.pdf].

325. Produktinformation Fabrazyme, INN-algasidase beta 2001 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information_de.pdf].
326. Nicholls K, Bleasel K, Becker G. Severe infusion reactions to fabry enzyme replacement therapy: rechallenge after tracheostomy. *JIMD Rep.* 2012;5:109-12.
327. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):256-64.
328. Linthorst GE, Hollak CE, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JM. Enzyme therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int.* 2004;66(4):1589-95.
329. Lenders M, Brand E. Effects of Enzyme Replacement Therapy and Antidrug Antibodies in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(9):2265-78.
330. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet.* 2018;55(5):351-8.
331. Benichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase beta on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2009;96(1):4-12.
332. Rombach SM, Aerts JM, Poorthuis BJ, Groener JE, Donker-Koopman W, Hendriks E, et al. Long-term effect of antibodies against infused alpha-galactosidase A in Fabry disease on plasma and urinary (lyso)Gb3 reduction and treatment outcome. *PLoS One.* 2012;7(10):e47805.
333. van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijen PHP, Voorberg J, Langeveld M. Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment. *Mol Genet Metab.* 2019;126(2):162-8.
334. Lenders M, Neusser LP, Rudnicki M, Nordbeck P, Canaan-Kuhl S, Nowak A, et al. Dose-Dependent Effect of Enzyme Replacement Therapy on Neutralizing Antidrug Antibody Titers and Clinical Outcome in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(12):2879-89.
335. Lenders M, Oder D, Nowak A, Canaan-Kühl S, Arash-Kaps L, Drechsler C, et al. Impact of immunosuppressive therapy on therapy-neutralizing antibodies in transplanted patients with Fabry disease. *J Intern Med.* 2017;282(3):241-53.
336. Lenders M, Hennermann JB, Kurschat C, Rolfs A, Canaan-Kuhl S, Sommer C, et al. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):88.
337. Fan JQ, Ishii S, Asano N, Suzuki Y. Accelerated transport and maturation of lysosomal alpha-galactosidase A in Fabry lymphoblasts by an enzyme inhibitor. *Nat Med.* 1999;5(1):112-5.
338. Khanna R, Soska R, Lun Y, Feng J, Frascella M, Young B, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin reduces tissue globotriaosylceramide levels in a mouse model of Fabry disease. *Mol Ther.* 2010;18(1):23-33.
339. Benjamin ER, Flanagan JJ, Schilling A, Chang HH, Agarwal L, Katz E, et al. The pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin increases alpha-galactosidase A levels in Fabry patient cell lines. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(3):424-40.
340. Yam GH, Zuber C, Roth J. A synthetic chaperone corrects the trafficking defect and disease phenotype in a protein misfolding disorder. *FASEB J.* 2005;19(1):12-8.

341. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S111-7.
342. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet.* 2017;54(4):288-96.
343. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545-55.
344. Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A, Hughes DA, Giugliani R, Feldt-Rasmussen U, et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):68.
345. Muntze J, Salinger T, Gensler D, Wanner C, Nordbeck P. Treatment of hypertrophic cardiomyopathy caused by cardiospecific variants of Fabry disease with chaperone therapy. *Eur Heart J.* 2018;39(20):1861-2.
346. Muntze J, Gensler D, Maniuc O, Liu D, Cairns T, Oder D, et al. Oral Chaperone Therapy Migalastat for Treating Fabry Disease: Enzymatic Response and Serum Biomarker Changes After 1 Year. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1224-33.
347. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, et al. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):326-37.
348. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Eveslage M, Karabul N, Kaufeld J, et al. Treatment of Fabry Disease management with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022;8(3):272-81.
349. Feldt-Rasmussen U, Hughes D, Sunder-Plassmann G, Shankar S, Nedd K, Olivotto I, et al. Long-term efficacy and safety of migalastat treatment in Fabry disease: 30-month results from the open-label extension of the randomized, phase 3 ATTRACT study. *Mol Genet Metab.* 2020;131(1-2):219-28.
350. Riccio E, Zanfardino M, Ferreri L, Santoro C, Coccozza S, Capuano I, et al. Switch from enzyme replacement therapy to oral chaperone migalastat for treating fabry disease: real-life data. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(12):1662-8.
351. Bichet DG, Torra R, Wallace E, Hughes D, Giugliani R, Skuban N, et al. Long-term follow-up of renal function in patients treated with migalastat for Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;28:100786.
352. Lenders M, Stappers F, Brand E. In Vitro and In Vivo Amenability to Migalastat in Fabry Disease. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;19:24-34.
353. Lenders M, Stappers F, Niemietz C, Schmitz B, Boutin M, Ballmaier PJ, et al. Mutation-specific Fabry disease patient-derived cell model to evaluate the amenability to chaperone therapy. *J Med Genet.* 2019;56(8):548-56.
354. Johnson FK, Mudd PN, Jr., Bragat A, Adera M, Boudes P. Pharmacokinetics and Safety of Migalastat HCl and Effects on Agalsidase Activity in Healthy Volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013;2(2):120-32.
355. McCafferty EH, Scott LJ. Migalastat: A Review in Fabry Disease. *Drugs.* 2019;79(5):543-54.
356. Wu YS, Khanna R, Schmith V, Lun Y, Shen JS, Garcia A, et al. Migalastat Tissue Distribution: Extrapolation From Mice to Humans Using Pharmacokinetic

- Modeling and Comparison With Agalsidase Beta Tissue Distribution in Mice. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2021;10(9):1075-88.
357. Kizhner T, Azulay Y, Hainrichson M, Tekoah Y, Arvatz G, Shulman A, et al. Characterization of a chemically modified plant cell culture expressed human alpha-Galactosidase-A enzyme for treatment of Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):259-67.
358. Schiffmann R, Goker-Alpan O, Holida M, Giraldo P, Barisoni L, Colvin RB, et al. Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(3):534-44.
359. Holida MD, Bernat J, Longo N, Goker-Alpan O, Wallace E, Schiffmann R, et al. Once every 4 weeks-2 mg/kg of pegunigalsidase alfa for treating Fabry disease Preliminary results of a phase 3 study. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2019;126(2):S73-S.
360. Lenders M, Pollmann S, Terlinden M, Brand E. Pre-existing anti-drug antibodies in Fabry disease show less affinity for pegunigalsidase alfa. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2022;26:323-30.
361. Elfabrio F. Fachinformation Elfabrio 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/elfabrio-epar-medicine-overview_en.pdf.
362. Linhart A, Nicholls K, West M, Tondel C, Jovanovic A, Giraldo P, et al. Pegunigalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: Preliminary results from a phase III open label, switch over study from agalsidase alfa. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2019;126(2):S94-S.
363. Shen JS, Busch A, Day TS, Meng XL, Yu CI, Dabrowska-Schlepp P, et al. Mannose receptor-mediated delivery of moss-made alpha-galactosidase A efficiently corrects enzyme deficiency in Fabry mice. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(2):293-303.
364. Hennermann JB, Arash-Kaps L, Fekete G, Schaaf A, Busch A, Frischmuth T. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of moss-aGalactosidase A in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(3):527-33.
365. Deegan PB, Goker-Alpan O, Geberhiwot T, Hopkin RJ, Lukina E, Tytki-Szymanska A, et al. Venglustat, an orally administered glucosylceramide synthase inhibitor: Assessment over 3 years in adult males with classic Fabry disease in an open-label phase 2 study and its extension study. *Mol Genet Metab.* 2023;138(2):106963.
366. Ashe KM, Budman E, Bangari DS, Siegel CS, Nietupski JB, Wang B, et al. Efficacy of Enzyme and Substrate Reduction Therapy with a Novel Antagonist of Glucosylceramide Synthase for Fabry Disease. *Mol Med.* 2015;21(1):389-99.
367. Guerard N, Oder D, Nordbeck P, Zwingelstein C, Morand O, Welford RWD, et al. Lucerastat, an Iminosugar for Substrate Reduction Therapy: Tolerability, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics in Patients With Fabry Disease on Enzyme Replacement. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):703-11.
368. DeRosa F, Smith L, Shen YH, Huang Y, Pan J, Xie HS, et al. Improved Efficacy in a Fabry Disease Model Using a Systemic mRNA Liver Depot System as Compared to Enzyme Replacement Therapy. *Molecular Therapy.* 2019;27(4):878-89.
369. Zhu X, Yin L, Theisen M, Zhuo J, Siddiqui S, Levy B, et al. Systemic mRNA Therapy for the Treatment of Fabry Disease: Preclinical Studies in Wild-Type Mice, Fabry Mouse Model, and Wild-Type Non-human Primates. *Am J Hum Genet.* 2019;104(4):625-37.

370. Madsen CV, Christensen EI, Nielsen R, Mogensen H, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Enzyme Replacement Therapy During Pregnancy in Fabry Patients : Review of Published Cases of Live Births and a New Case of a Severely Affected Female with Fabry Disease and Pre-eclampsia Complicating Pregnancy. *JIMD Rep.* 2019;44:93-101.
371. Produktinformation Galafold, INN-migalastat. 2016.
372. Haninger-Vacariu N, El-Hadi S, Pauler U, Foretnik M, Kain R, Prohaszka Z, et al. Pregnancy Outcome after Exposure to Migalastat for Fabry Disease: A Clinical Report. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2019;2019:1030259.
373. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, Teichmann E, Beck M. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(5):787-8.
374. Vedder AC, Strijland A, vd Bergh Weerman MA, Florquin S, Aerts JM, Hollak CE. Manifestations of Fabry disease in placental tissue. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(1):106-11.
375. Holmes A, Laney D. A Retrospective Survey Studying the Impact of Fabry Disease on Pregnancy. *JIMD Rep.* 2015;21:57-63.
376. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8:115.
377. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):425-40.
378. Simon JA. Low sexual desire--is it all in her head? Pathophysiology, diagnosis, and treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Postgrad Med.* 2010;122(6):128-36.
379. Hauser AC, Gessl A, Harm F, Wiesholzer M, Kleinert J, Wallner M, et al. Hormonal profile and fertility in patients with Anderson-Fabry disease. *Int J Clin Pract.* 2005;59(9):1025-8.
380. Papaxanthos-Roche A, Maillard A, Chansel-Debordeaux L, Albert M, Patrat C, Lidove O, et al. Semen and male genital tract characteristics of patients with Fabry disease: the FERTIFABRY multicentre observational study. *Basic Clin Androl.* 2019;29:7.
381. Laney DA, Clarke V, Foley A, Hall EW, Gillespie SE, Holida M, et al. The Impact of Fabry Disease on Reproductive Fitness. *JIMD Rep.* 2017;37:85-97.
382. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal.* 2018;39(33):3021-104.
383. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020;97(6):1117-29.
384. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33.
385. Schlembach DS, H. S2k-Leitlinie Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG); Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN); Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und

Geburtshilfe e. V. (OEGGG) 2019 [Available from:
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-018>.

386. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(2):371-6.
387. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *Bmj.* 2019;364:l869.
388. Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32(1):19-29.
389. Hausberg M. Hypertonie in der Schwangerschaft. In: Lehnert H, editor. *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 1-11.
390. Fast ein Drittel aller Geburten im Jahr 2021 durch Kaiserschnitt [press release]. 2023.
391. Qualitätssicherung Ifl, Gesundheitswesen uTi. Bundesauswertung

EJ 2022 nach DeQS-RL

Geburtshilfe. 2014-2022.

392. Leiblum SR, Koochaki PE, Rodenberg CA, Barton IP, Rosen RC. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause.* 2006;13(1):46-56.
393. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):970-8.
394. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. The epidemiology of erectile dysfunction: results from the National Health and Social Life Survey. *Int J Impot Res.* 1999;11 Suppl 1:S60-4.
395. Hartmann U. Genito-pelvine Schmerz-Penetrations-Störung (Dyspareunie/Vaginismus). In: Hartmann U, editor. *Sexualtherapie: Ein neuer Weg in Theorie und Praxis.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 229-52.
396. Geburtenziffer [press release].
397. Lopes van Balen VA, van Gansewinkel TAG, de Haas S, Spaan JJ, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, et al. Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):297-307.
398. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):2073-80.
399. Schäfer-Graf US, M.; Stracke, S. S2k-Leitlinie Nierenerkrankungen und Schwangerschaft AWMF online: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG); Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN); Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (OEGGG) 2021 [Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-090>].
400. Kurschat CB, T. Schwangerschaft bei Niereninsuffizienz. *Dialyse aktuell.* 2017: 353-7.
401. Wiles K, Chappell L, Clark K, Elman L, Hall M, Lightstone L, et al. Clinical practice guideline on pregnancy and renal disease. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):401.
402. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008;336(7637):211-5.
403. Gerth JW, G. Physiologische Adaptationen während der normalen Schwangerschaft. *Nephrologie.* 2009:301-5.

404. Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modeling in human pregnancy. *Am J Physiol*. 1996;270(2 Pt 2):F338-43.
405. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1994;171(4):984-9.
406. Waugh J, Hooper R, Lamb E, Robson S, Shennan A, Milne F, et al. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. *Health Technol Assess*. 2017;21(61):1-90.
407. Nephrologie aktuell, Fortbildungsveranstaltung der Vereinigung der bayrischen Internisten e.V., 9. März 2006, MMW-Fortschritt.Med. Nr.39/2006 (148. Jg.).
408. Embryotox. Hyperemesis gravidarum/Emesis gravidarum [Available from: <https://www.embryotox.de/erkrankungen/details/ansicht/erkrankung/hyperemesis-gravidarumemesis-gravidarum/>].
409. Fischer T, Grab D, Grubert T, Hantschmann P, Kainer F, Kästner R, et al. [Not Available]. *Facharztwissen Geburtsmedizin*. 2016:347-618.
410. Richter ON, Rath W. Fatigue und Chronic-Fatigue-Syndrom in der Schwangerschaft. *Der Gynäkologe*. 2005;38(7):584-90.
411. Barba-Romero MA, Deegan P, Giugliani R, Hughes D. Does geographical location influence the phenotype of Fabry disease in women in Europe? *Clin Genet*. 2010;77(2):131-40.
412. Beck M, Ramaswami U, Hernberg-Stahl E, Hughes DA, Kampmann C, Mehta AB, et al. Twenty years of the Fabry Outcome Survey (FOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):238.
413. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, Mana O, Benedetto C. Migraine during pregnancy and in the puerperium. *Neurol Sci*. 2019;40(Suppl 1):81-91.
414. van Casteren DS, van den Brink AM, Terwindt GM. Migraine and other headache disorders in pregnancy. *Handb Clin Neurol*. 2020;172:187-99.
415. Dorsch VM, Rohde A. Postpartale psychische Störungen – Update 2016. *Frauenheilkunde up2date*. 2016;10(04):355-74.
416. v. Ballestrem CL, Strauß M, Kächele H. Contribution to the epidemiology of postnatal depression in Germany – implications for the utilization of treatment. *Archives of Women's Mental Health*. 2005;8(1):29-35.
417. Siega-Riz AM, Bodnar LM, Stotland NE, Stang J. The Current Understanding of Gestational Weight Gain Among Women with Obesity and the Need for Future Research. *NAM Perspect*. 2020;2020.
418. Huppertz H. Juvenile idiopathische Arthritis 2019 [Available from: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/paediatric/juvenile-idiopathische-arthritis?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_103].
419. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942-8.
420. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 2011;21(9):655-79.
421. Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, et al. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in

South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). Lancet. 2006;368(9531):210-5.

422. Fombonne E. A wrinkle in time: from early signs to a diagnosis of autism. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48(5):463-4.

423. Olivieri M. Schlaganfall bei Neugeborenen,

Kindern und Jugendlichen 2017 [Available from:

<https://www.kinderblutkrankheiten.de/erkrankungen/durchblutungsstoerungen/schlaganfall/>.

424. Brettschneider A-K, von der Lippe E, Lange C. Stillverhalten in Deutschland – Neues aus KiGGS Welle 2. Bundesgesundheitsblatt. 2018;2018(61):920--5.

425. Lippe E, Brettschneider A-K, Gutsche J, Poethko-Müller C. Einflussfaktoren auf Verbreitung und Dauer des Stillens in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2014.

426. Brettschneider A-K, Weikert C, Abraham K, Prütz F, Lippe E, Lange C. Stillmonitoring in Deutschland – Welchen Beitrag können die KiGGS-Daten leisten? : Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2016.

8.0 Anhang

Fragebogen Morbus Fabry - Schwangerschaftsverlauf mit und ohne Behandlung

Soziodemographische Daten			
In welchem Jahr sind Sie geboren?	(vierstellige Jahreszahl)		
Morbus Fabry Erkrankungsverlauf			
Allgemeine Fragen zu der Erkrankung			
In welchem Jahr wurde bei Ihnen die Fabry Erkrankung festgestellt?	(Jahr)		
Haben Sie je eine Therapie für die Fabry-Erkrankung erhalten?	ja	nein	
Wenn ja, mit welchem Medikament?	Fabrazyme®	Galafold®	Replagal®
Wenn ja, wann wurde mit der Therapie begonnen?	(Jahr)		
Wurde die Therapie im Krankheitsverlauf umgestellt?	ja	nein	wenn ja, in welchem Jahr
Wurde die Therapie im Krankheitsverlauf beendet?	ja	nein	wenn ja, in welchem Jahr
Kam es unter der Therapie zu Nebenwirkungen?	ja	nein	wenn ja, zu welchen?
Welche anderen Medikamente nehmen Sie ein?	keine	Freitext	
Rauchen Sie?	ja	nein	wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag?
Gynäkologische Vorgeschichte			
Pubertätsentwicklung			
In welchem Alter hatten Sie Ihre erste Regelblutung?	Zahl		
Sonstige gynäkologische Vorgeschichte			
Haben Sie/hatten Sie regelmäßige Monatsblutungen?	ja	nein	
Treten/traten unter der Monatsblutung vermehrt Beschwerden (Bauchschmerzen, verstärkte Blutungen) auf?	ja	nein	wenn ja, welche?
Wenn Sie unter Migräne leiden, hat sich diese während der Monatsblutung verstärkt/vermehrt?	ja	nein	unverändert
Welche Verhütungsmethode(n) benutzen Sie/haben Sie benutzt? Mehrfachnennung mögl.	Pille/ Kondome/Dreimonatsspritze/ Implantat/ Vaginalring/ Diaphragma/ „natürliche Verhütung“/ Andere Verhütungsmethoden/ Keine Verhütung		
Leiden/litten Sie unter Libidoverlust (sexueller Unlust)?	ja	nein	ich möchte hierzu keine Angaben machen
Leiden/litten Sie unter Schmerzen beim Geschlechtsverkehr?	ja	nein	ich möchte hierzu keine Angaben machen
Hatten Sie eine oder mehrere gynäkologische Operationen?	ja, wenn ja welche	nein	ich möchte hierzu keine Angaben machen
Waren Sie jemals schwanger?	ja	nein	
Wie viele Kinder haben Sie geboren?	Anzahl		
Hatten Sie eine oder mehrere Fehlgeburten?	ja	nein	Ich möchte hierzu keine Angaben machen
Hatten Sie eine oder mehrere Schwangerschaftsunterbrechungen (Abtreibung)?	ja	nein	Ich möchte hierzu keine Angaben machen
Im Folgenden finden Sie Beschwerden, unter denen einigen Patientinnen im Zusammenhang mit der Fabry Erkrankung leiden. Wir würden Sie bitten, anzugeben welche der Beschwerden bei Ihnen aufgetreten sind.			
Leiden/litten Sie unter vermehrter Müdigkeit (Fatigue)?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	ja/ nein/ Verbesserung/ keine Veränderung/ Verschlechterung/ während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter Migräne?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter Schwindel?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter einem Ohrgeräusch (Tinnitus)?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Hatten Sie jemals einen Schlaganfall oder eine Durchblutungsstörung des Gehirns (TIA)?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Hatten Sie jemals eine Thrombose?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter Depressionen oder Ängstlichkeit?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter Schmerzen (neuropathischen Schmerzen)?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter Schmerzkrisen?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter vermehrtem oder vermindertem Schwitzen?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Haben Sie vermehrt Episoden mit Fieber?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Haben Sie rötliche bis violettfarbene Hautveränderungen (Angiokeratome)?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Ist bei Ihnen jemals eine Nierenfunktionsstörung wie z.B. eine erhöhte Eiweißausscheidung im Urin festgestellt worden?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter Bluthochdruck?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter einer Verdickung der Herzwand?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter Herzrhythmusstörungen?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie unter anderen Herzbeschwerden?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden/litten Sie vermehrt unter Magen-Darm-Problemen wie z.B. Bauchschmerzen, Durchfall oder Verstopfung?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Leiden Sie unter weiteren, oben nicht genannten Beschwerden?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann	während der SS	bis zu einem Jahr nach der SS
Haben Sie außer der Fabry Erkrankung weitere chronische Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus?	ja/nein, das weiß ich nicht; seit wann		wenn ja, welche?
Wenn Sie eine oder mehrere Schwangerschaften hatten, bitten wir Sie, die folgenden Fragen zu Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit auszufüllen.			
In welchem Jahr sind Sie schwanger geworden?	(Angabe Jahreszahl)		
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Wie ist die Schwangerschaft eingetreten?	auf natürlichem Wege/ Hormonbehandlung/ Künstliche Befruchtung mit IVF (in vitro Fertilisation*)/ Künstliche Befruchtung mit ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion**)/künstliche Befruchtung, aber ich weiß nicht, auf welche Art.		
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Handelte es sich um eine Mehrlingsschwangerschaft (Schwangerschaft mit Zwillingen, Drillingen oder mehr Kindern)?	ja	nein	wenn ja, welche Schwangerschaft und mit wie vielen Kindern?
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Wie viel Gewicht haben Sie während der Schwangerschaft zugenommen?	Weniger als 5 kg/ 5 - 10 kg/ 10 - 15 kg/ 15-20 kg/ >20 kg		
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Frage nach möglichen Schwangerschaftskomplikationen			

Welche Komplikationen sind bei Ihnen während der Schwangerschaft aufgetreten?	es traten keine Komplikationen auf/ Blutungen/ Auffälligkeiten im Ultraschall Infektion (z.B. Röteln, Toxoplasmose, Cytomegalievirus, Syphilis...)/ Schwangerschafts-Diabetes/ Eiweiß-Ausscheidung im Urin (Proteinurie)/ mangelnde Funktion des Mutterkuchens (Plazentainsuffizienz) vorzeitiger Blasensprung/ vorzeitige Wehen/ Schwangerschaftsvergiftung ((Prä-)Eklampsie)/ HELLP-Syndrom/ Bluthochdruck/ Erbrechen / vermehrte Wassereinlagerungen z.B. in den Beinen (Ödeme)/ Fehlgeburt/ andere Komplikationen, welche?		
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Angaben zu Medikamenten & Alkohol und Drogen in der Schwangerschaft			
Haben Sie während der Schwangerschaft eine Behandlung für die Fabry-Erkrankung erhalten?	ja	nein	
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Wenn ja, mit welchem Medikament?	Fabrazyme®	Galafold®	Replagal®
Wenn ja, wurde die Dosis in der Schwangerschaft gesteigert?	ja	nein	
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Wenn Sie Enzyersatztherapie erhalten haben: Wo wurde die Enzyersatztherapie verabreicht?	Klinik	Praxis	Heimtherapie
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Wurde die Behandlung für die Fabry-Erkrankung in der Schwangerschaft abgebrochen?	ja	nein	
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Wurde die Behandlung für die Fabry-Erkrankung in der Schwangerschaft erst begonnen?	ja	nein	wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche?
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Haben Sie weitere Medikamente während der Schwangerschaft eingenommen?	ja	nein	wenn ja, welche?
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Haben Sie während der Schwangerschaft geraucht?	ja	nein	wenn ja wie viele Zigaretten pro Tag?
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Haben Sie während der Schwangerschaft Alkohol getrunken?	ja	nein	wenn ja, wie viele alkoholische Getränke pro Woche?
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Haben Sie während der Schwangerschaft andere Drogen (außer Zigaretten und Alkohol) konsumiert?	ja	nein	wenn ja, welche?
<i>1./2./3. Schwangerschaft</i>			
Geburt			
Wie erfolgte die Geburt Ihres Kindes?	Spontan/ geplanter Kaiserschnitt/ Notkaiserschnitt/ andere Hilfsmittel z.B (Saugglocke)		
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
In welcher SWW wurde Ihr Kind geboren?	zum errechneten Termin	vor dem errechneten Termin	wenn vor dem errechneten Termin, in welcher Schwangerschaftswoche?
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Sind unter der Geburt Probleme aufgetreten?	ja	nein	wenn ja, welche?
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Hatten Sie nach der Geburt Komplikationen?	ja	nein	wenn ja, welche?
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Welches Geschlecht hat Ihr Kind (bzw. Ihre Kinder bei Mehrlingsgeburten)?	weiblich	männlich	intersexuell
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Geburtsgewicht Ihres Kindes (bei Mehrlingsgeburten Ihrer Kinder)?	Angabe in g		
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Geburtslänge Ihres Kindes (bei Mehrlingsgeburten Ihrer Kinder)?	Angabe in cm		
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Kopfumfang bei Geburt Ihres Kindes (bei Mehrlingsgeburten Ihrer Kinder)?	Angabe in cm	auch nicht ausgefüllt weiterklickbar	
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
APGAR-Werte Ihres Kindes (bei Mehrlingsgeburten Ihrer Kinder)		auch nicht ausgefüllt weiterklickbar	
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Hatte Ihr Kind (bzw. Ihre Kinder bei Mehrlingsgeburten) Probleme nach der Geburt?	ja	nein	wenn ja, welche?
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Ist Ihr Kind (bzw. Ihre Kinder bei Mehrlingsgeburten) heute gesund?	ja	nein	wenn nein, welche Erkrankung hat Ihr Kind?
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Fabry-Status des Kindes Schwangerschaft			
Wurde Ihr Kind (bzw. bei Mehrlingsgeburten Ihre Kinder) auf eine Fabry Erkrankung hin untersucht?	ja	nein	
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Wenn ja, wurde eine Erkrankung festgestellt?	ja	nein	
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Stillzeit			
Haben Sie Ihr Kind (bzw. bei Mehrlingsschwangerschaften Ihre Kinder) gestillt?	ja	nein	
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Wenn ja, wie lange haben Sie Ihr Kind gestillt?	(Monate)	Das weiß ich nicht mehr	
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Haben Sie während der Stillzeit eine Behandlung für die Fabry-Erkrankung erhalten?	ja	nein	
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Wenn ja, mit welchem Medikament?	Fabrazyme®	Galafold®	Replagal®
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Haben Sie während der Stillzeit andere Medikamente eingenommen?	ja	nein	wenn ja, welche?
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Haben Sie während der Stillzeit geraucht?	ja	nein	wenn ja wie viele Zigaretten pro Tag?
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			
Haben Sie während der Stillzeit andere Drogen (außer Zigaretten und Alkohol) konsumiert?	ja	nein	wenn ja, welche?
<i>Kind I, II, II (Einzelgeburt/ Mehrlingsgeburt)</i>			

9.0 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die an dieser Arbeit mitgewirkt haben. Mein Dank gilt insbesondere meiner Doktormutter und den Mitarbeiterinnen der Villa Metabolica, welche mir die Chance zum Erarbeiten dieses Themas ermöglicht und mich stets unterstützt haben. Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen des Züricher Spitals bedanken, welche mir für die Arbeit eine außerordentliche Hilfe waren. Gleiches gilt für die Mitarbeiterinnen aus der Universitätsklinik Hamburg und Köln wie dem Kollegen aus Müllheim. Nicht zuletzt möchte ich mich insbesondere bei allen Patientinnen bedanken, welche sich die Zeit genommen und uns das nötige Vertrauen geschenkt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.