

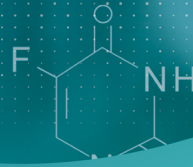


MORBUS FABRY THERAPIEZIELE

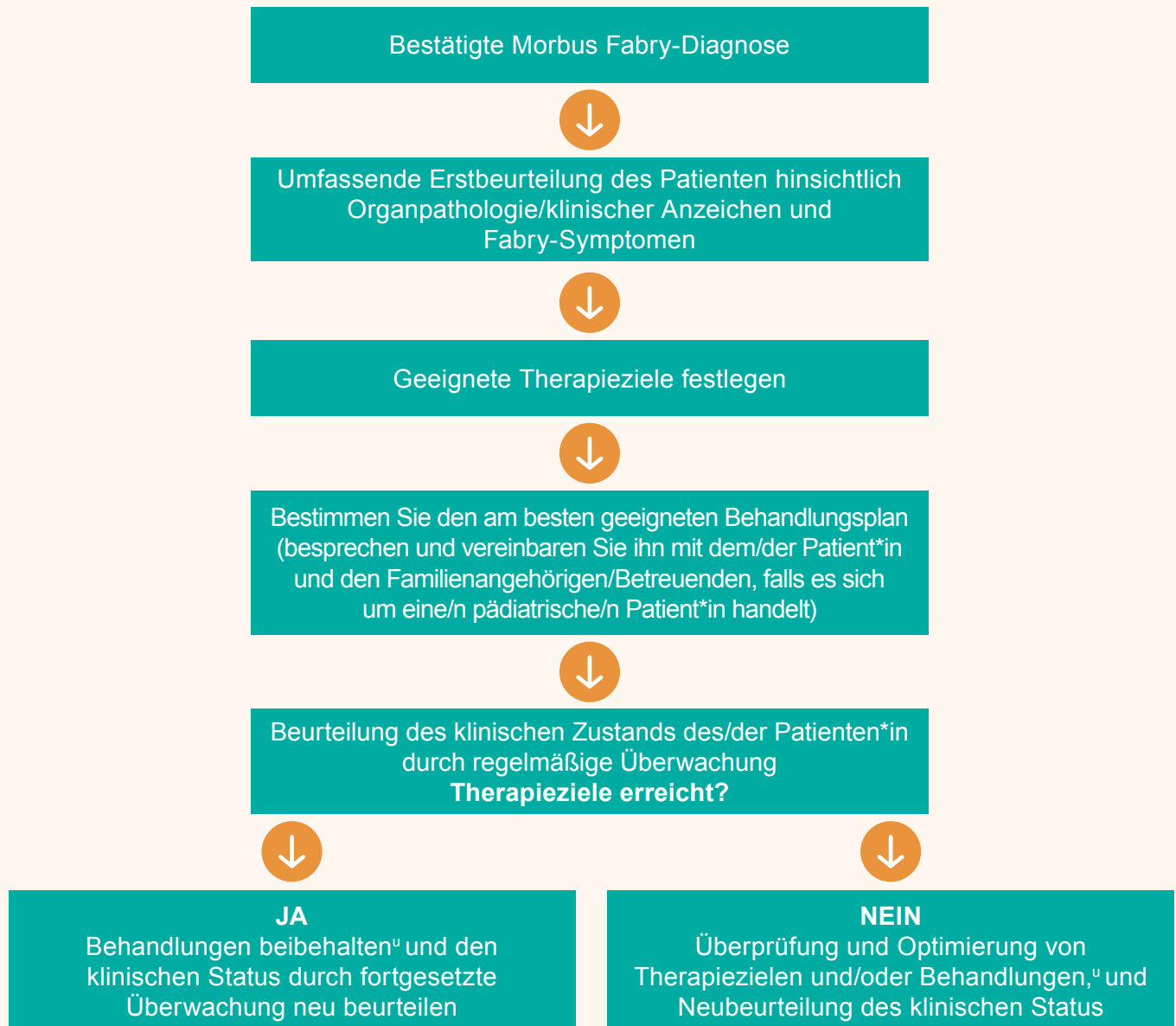
KONSENSERKLÄRUNG
EUROPÄISCHER EXPERTEN ZU DEN
THERAPIEZIELEN BEI MORBUS FABRY

Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.

MORBUS FABRY



MEDIZINISCHE VERSORGUNG BEI FABRY: BEHANDLUNGSLGORITHMUS



Nach Wanner C et al. 2018.¹

^u Eine krankheitsspezifische Behandlung und/oder begleitende Therapien.

Der medizinische Versorgungsplan für Morbus Fabry sollte die Festlegung geeigneter, individueller Therapieziele für den/die Patient*in beinhalten, die auf folgenden Faktoren basieren:

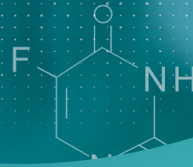
- Erstmalige Beurteilung der betroffenen Organe
- Regelmäßige Kontrolltermine und Anpassung der Therapieziele

Referenz

1. Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.

(Modifiziert nach: Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.)

MORBUS FABRY



I THERAPEUTISCHE ZIELE

WER?



Ein europäisches Expertengremium berücksichtigte die Erkenntnisse einer systematischen Literaturübersicht und nutzte ihre eigenen klinischen Erfahrungswerte, um einen Konsens über detaillierte, organspezifische Therapieziele für Morbus Fabry festzulegen.¹

WARUM?



Patient*innen mit Morbus Fabry haben heterogene Krankheitsmanifestationen, mit Unterschieden zwischen Männern, Frauen und Kindern sowie Variationen zwischen Patient*innen mit klassischer und später auftretender Erkrankung. Welche klinisch relevanten Parameter sollten berücksichtigt werden?

Die Entwicklung der Therapieziele erfolgte durch eine Reihe von Leitfragen:

- Was ist ein angemessenes Ansprechen auf eine Therapie und wie sollte diese auf die Besonderheiten des/der Patient*in und die Schwere der Erkrankung zugeschnitten werden? Was wird durch die veröffentlichte Evidenz belegt und was kann die klinische Erfahrung des Expertengremiums zu diesen Informationen beitragen?
- Was sind die unerfüllten Bedürfnisse und Lücken in der klinischen Evidenz, welche die Identifizierung eines rationalen therapeutischen Ziels behindern?

WIE?



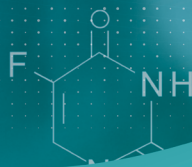
Die Initiative für therapeutische Ziele bietet detaillierte, organspezifische Therapieziele für jede/n Fabry-Patient*in.¹

- Die Therapieziele für Morbus Fabry-Betroffene sollten unter Berücksichtigung der Patient*innenmerkmale, der Krankheitsvariante und des Krankheitsstadiums individuell festgelegt werden.
- Die Besserung der Symptome oder die Progressionsverhinderung der Erkrankung ist das Ziel für die meisten Parameter, die mit Morbus Fabry assoziiert sind.
- Multidisziplinärer Input ist in allen Stadien der Behandlung von Morbus Fabry von entscheidender Bedeutung und sollte auf regelmäßiger, umfassender Beurteilung der betroffenen Organe basieren.
- Der Therapiestart spielt bei der Behandlung der Fabry-Erkrankung eine wichtige Rolle; ein frühzeitiger Beginn einer krankheitsspezifischen Therapie kann das Fortschreiten der Erkrankung bei Morbus Fabry-Betroffenen verzögern.
- Ein optimales Therapiemanagement der Fabry-Erkrankung umfasst sowohl eine krankheitsspezifische als auch eine begleitende Behandlung und sollte das Gleichgewicht zwischen dem erwarteten klinischen Nutzen und den potenziellen therapiebedingten Herausforderungen berücksichtigen.

Referenz

1. Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.

MORBUS FABRY



BIOMARKER

In der Tabelle sind mögliche Therapieziele für Biomarker aufgeführt.¹

Biomarker	Therapeutische Ziele
Plasma GL-3 (auch Gb3 genannt)	Reduktion der Werte so weit wie möglich, idealerweise innerhalb von 6 Monaten auf (annähernd) normale Werte
Plasma Lyso-GL-3 (auch Gb3 genannt)	Reduktion des Lyso-GL-3-Spiegels so weit wie möglich
GL-3 (auch Gb3 genannt) Urin	Benötigt weitere Forschung, um therapeutische Ziele festzulegen
GL-3 (auch Gb3 genannt) Nierengewebe	Ablagerungen in Nierenendothelzellen und möglicherweise anderen Nierenzelltypen sollten bei allen Patient*innen beseitigt werden, um eine fortschreitende Gewebeschädigung zu vermeiden; die GL-3-Ablagerungen aus Podozyten sollten innerhalb von 5 Jahren entfernt werden

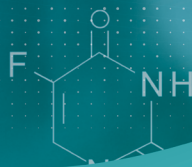
Nach Wanner C et al. 2018.¹

GL-3: Globotriaosylzeramid (Gb3); **Lyso-GL-3:** Globotriaosylsphingosin.

Referenz

1. Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.

MORBUS FABRY



KARDIOLOGISCHE ZIELE

Die Tabelle zeigt mögliche Therapieziele für kardiale Parameter ¹

Patient*innen Gruppe	Therapeutische Ziele
Kardiale Morbidität und Mortalität	
Kardiomyopathie im Frühstadium	Vermeidung von Morbidität und vorzeitiger Sterblichkeit
Fortgeschrittene Kardiomyopathie	Verringerung der Morbidität und Vermeidung vorzeitiger Sterblichkeit
Linksventrikuläre Hypertrophie	
Keine LVH	Verhinderung der Entwicklung einer Hypertrophie
Beliebige LVH	Verhinderung eines weiteren Fortschreitens und Stabilisierung der LVH, Vermeidung von Komplikationen
Fibrose	
Keine Fibrose ^a (Patient*innen ohne erkennbare Fibrose)	Verhinderung der Entwicklung von Fibrose
Mild ^a (Fibrose in nicht mehr als 1 LV-Segment) oder stark ^a (≥ 2 fibrotische LV-Segmente)	Stabilisierung/Verhinderung des Fortschreitens der Fibrose
Herzrhythmusstörungen (siehe ESC-Leitlinien zur hypertrophen Kardiomyopathie)	
Ventrikuläre Arrhythmie	Verhinderung von plötzlichem Herztod durch Implantation eines Kardioverter-Defibrillators bei Patient*innen mit anhaltenden ventrikulären Arrhythmien oder Merkmalen, die auf ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod hinweisen
Vorhofflimmern/-flattern ^b	Verhinderung von Schlaganfällen durch orale Antikoagulation mit VKA bei Patient*innen, die anhaltendes, permanentes oder paroxysmales Vorhofflimmern oder Flattern entwickeln
Bradykardie	Verbesserung der Symptome, welche durch chronotrope Inkompetenz verursacht werden, indem Sie die Reaktion der Herzfrequenz während der Anstrengung verbessern Verhinderung von plötzlichem Herztod, Synkope oder Herzinsuffizienz bei Patient*innen mit atrioventrikulärem Block mit Schrittmacherimplantation
Herzversagen	
gemäß ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz, https://www.escardio.org/Guidelines	Verbessern Sie die Belastungstoleranz, normale tägliche Aktivitäten und die Lebensqualität bei Patient*innen mit Symptomen einer Herzinsuffizienz. Verhindern Sie eine funktionelle Verschlechterung (wie durch eine Erhöhung der NYHA-Klasse belegt) Vermeiden Sie einen Krankenhausaufenthalt oder Tod durch Herzversagen
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
	Reduzieren Sie kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch optimale Blutdruckkontrolle, wie in den aktuellen Leitlinien für das Management von Bluthochdruck und die Modifikation anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren beschrieben

Wanner C et al. 2018.¹

^a Die Kategorien basieren auf dem Ausmaß der Fibrose, das durch MRT mit Late-Enhancement-Bildgebung gemessen wurde.

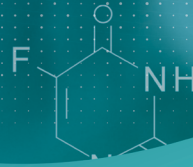
^b Eine antiarrhythmische Therapie sollte individuell festgelegt werden, wobei eine Amiodaron-Therapie wegen möglicher Interferenzen der Behandlung mit der ERT und das Risiko einer Bradykardie/Proarrhythmie vermieden werden sollte.

AF: Vorhofflimmern; **ESC:** European Society of Cardiology; **LV:** linksventrikulär; **LVH:** linksventrikuläre Hypertrophie; **MRI:** Magnetresonanztomographie (MRT); **NYHA:** New York Heart Association; **QoL:** Lebensqualität; **VKA:** Vitamin-K-Antagonist.

Referenz

1. Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.

MORBUS FABRY



NEPHROLOGISCHE ZIELE

In der Tabelle sind mögliche Therapieziele für Nierenparameter abgebildet.¹

Patient*innen Gruppe	Therapeutische Ziele
eGFR (ml/min/1.73 m²)	
Keine Nierenbeteiligung ^a	Die eGFR sollte in einem altersgerechten Normalbereich gehalten werden; ^a eGFR-Verlust vermeiden
Leichte Nierenbeteiligung, eGFR auf normalem Niveau ^a oder Hyperfiltration (eGFR > 90 ml/min/1,73m ²)	eGFR sollte in einem altersgemäßen Normalbereich gehalten werden ^a
Leichte bis mittelschwere Nierenfunktionseinschränkung, leichte Abnahme der eGFR (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m ²)	Verhindern Sie das Fortschreiten des eGFR-Verlusts und stabilisieren Sie das eGFR-Niveau
Mäßige bis schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion, leichte bis mittelschwere Abnahme der eGFR (eGFR 45–59 ml/min/1,73 m ²)	Verhindern Sie das Fortschreiten des eGFR-Verlusts, um terminales Nierenversagen (ESTD) zu vermeiden
Mittelschwere bis schwere Abnahme der eGFR (eGFR 30–44 ml/min/1,73 m ²)	Verhindern Sie das Fortschreiten des eGFR-Verlusts, um ESKD zu vermeiden
Starke Abnahme der eGFR (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m ²)	Verringern Sie den Progress des eGFR-Abfalls so weit wie möglich; um den Übergang zu ESRD zu verzögern
ESKD	Bereitstellung einer optimalen Nierenersatztherapie durch Dialyse oder Nierentransplantation; ERT beibehalten, um Herz- und ZNS-Schäden zu vermeiden Schlagen Sie vor der Dialyse eine Nierentransplantation vor und fördern Sie diese (wenn möglich von einem Lebendspender), um Auswirkungen auf andere Organe zu vermeiden
Albuminurie (mg/g)	
Allgemein: alle Patient*innen	Halten Sie den Albuminuriespiegel so niedrig wie möglich
Leichte bis mittelschwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion; Albuminuriespiegel: < 30 mg/g (< 3 mg/mmol)	Albuminurie normalisieren/stabilisieren
Albuminurie-Werte: 30–300 mg/g (3–30 mg/mmol)	Albuminurie normalisieren/stabilisieren
Albuminurie-Spiegel: > 300 mg/g (> 30 mg/mmol)	Senkung der Werte auf < 300 mg/g (< 30 mg/mmol)
Mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörungen	Fortschreiten der Albuminurie verzögern
GL-3 Nierengewebe	
	Ablagerungen in Nierenendothelzellen und möglicherweise anderen Nierenzelltypen sollten bei allen Patient*innen beseitigt werden, um eine fortschreitende Gewebeschädigung zu vermeiden; die GL-3-Ablagerungen aus Podozyten sollten innerhalb von 5 Jahren entfernt werden

Wanner C et al. 2018.¹

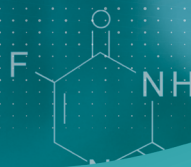
^a Ein normaler Wert bezieht sich in der Regel auf eine eGFR von 90–120 ml/min/1,73 m².

ZNS: zentrales Nervensystem; **eGFR:** geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; **ESKD:** terminales Nierenversagen (Dialysepflicht (eGFR ≤ 15 ml/min/1,73 m²)).

Referenz

1. Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.

MORBUS FABRY



NEUROPATHISCHER SCHMERZ UND ZEREBROVASKULÄRE ZIELE

Die Tabelle bildet mögliche Therapieziele für neuropathische Schmerzen und zerebrovaskuläre Parameter ab.¹

Patient*innen Gruppe

Therapeutische Ziele

Neuropathischer Schmerz aufgrund einer Beteiligung kleiner Fasern (Small-Fiber-Neuropathie)

Erkrankung im Frühstadium

Reduzieren Sie die Schmerzintensität und/oder die Häufigkeit von Schmerzkrisen

Erkrankung im Spätstadium

Reduzieren Sie Schmerzen auf ein erträgliches Maß

Pädiatrische Patient*innen

Linderung von Schmerzen im Allgemeinen und Verringerung der Anzahl von Schmerzkrisen

Schmerzen aufgrund einer Entrapment-Neuropathie/Nervenkompression

Allgemein: alle Patient*innen

Versuchen, die Schmerzen so weit wie möglich zu reduzieren. Versuchen Sie, Läsionen zu vermeiden, achten Sie auf Nervenschmerzen und behandeln Sie diese Kompression/Einklemmung (z. B. Karpaltunnelsyndrom)

TIA/Schlaganfall

Patient*innen ohne Ereignisse

Verhindern Sie das Auftreten von TIAs/Schlaganfällen und zögern Sie das Alter hinsichtlich eines ersten Ereignisses möglichst hinaus

Patient*innen mit ≥ 1 Ereignis

Rezidiv von TIA/Schlaganfall verhindern

Chronische Hyperintensitäten der weißen Substanz (WML)

Erkrankung im Frühstadium

Verhindern Sie die Entwicklung von Hyperintensitäten

Erkrankung im Spätstadium

Verzögern Sie das Fortschreiten der Anzahl und des Volumens von Hyperintensitäten

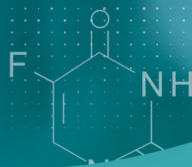
Wanner C et al. 2018.¹

TIA: transitorische ischämische Attacke.

Referenz

1. Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.

MORBUS FABRY



THERAPEUTISCHE ZIELE FÜR ANDERE MANIFESTATIONEN

Die Tabelle zeigt mögliche Therapieziele für andere Manifestationen von Morbus Fabry.¹

Patient*innen Gruppe	Therapeutische Ziele
Hörverlust	
Fortschreitender Hörverlust	Stabilisierung des Gehörs; Behandeln Sie Hörverlust angemessen mit geeigneten Geräten, um bildungsbezogene/berufliche/soziale Auswirkungen zu vermeiden
Plötzlicher Hörverlust	Managen Sie die Erwartungen der Patient*innen hinsichtlich der Behandlung und der Wahrscheinlichkeit einer Wiederherstellung des Hörvermögens
Magen-Darm-Funktionsstörung	
Allgemeines therapeutisches Ziel	Linderung von GI-Symptomen zur Verbesserung der Lebensqualität Beobachtung der GI-Symptome anhand validierter GI-Bewertungsskalen (Rom III, GSRS oder der Bristol-Stuhlform-Skala)
Erkrankung im Frühstadium	Vermeiden oder reduzieren Sie GI-Symptome
Erkrankung im Spätstadium	Verhindern Sie das Fortschreiten von GI-Symptomen
Hypohidrose	
Allgemeines therapeutisches Ziel	Erhöhen Sie die Möglichkeit zu Schwitzen und verringern Sie Episoden von unerwartetem Fieber

Wanner C et al. 2018.¹

GI: gastrointestinal; **GSRS**: Gastrointestinale Symptom-Rating Skala.

Referenz

1. Wanner C et al. Mol Genet Metab 2018;124(3):189–203.