



## „Wenn Podozyten Sphingolipide hamstern – Nephroprotektion bei M. Fabry“

Prof. Dr. Christine Kurschat (Köln)

### Kernaussagen

- Podozyten sind essenzieller Bestandteil des Nierenfilters und „hamstern“ die Sphingolipide (z.B. Globotriaosylceramid, Gb3/GL3). GL3 akkumuliert bei einem Mangel bzw. Fehlen des Enzyms  $\alpha$ -Galactosidase A bei Morbus Fabry. Alle Nierenzellen sammeln GL3 an, aber bei Podozyten ist dies besonders relevant. Die GL3-Akkumulation beginnt bereits im Kindesalter, bevor eine Organfunktionsstörung beobachtet wird (Tøndel et al., AJKD, 2008)
- Ursache der Podozytenschädigung sind u.a. eine GL3 Akkumulation und eine M. Fabry bedingt fehlregulierte Autophagie über mTOR (Liebau et al., PLoS one, 2013)
- Mikroskopisch: Podozyten sind vergrößert und vakuolisiert. Nachweis von lamellären Myeloidkörperchen (= Zebra bodies)
- Pathogenese der Podozytenfunktionsstörung:
  1. Albuminurie
  2. Podozyten lösen sich bei M. Fabry vermehrt ab (Podozyturie). Diese beginnt bereits vor Auftreten der Proteinurie und korreliert mit Schwere der Nephropathie
  3. Fabry-Therapie reduziert GL3- Ablagerungen in Podozyten und kann die Podozytenablösung bremsen.
- **Cave: Bei Proteinurie mit Zusatzsymptomen an seltene Ursachen denken!**
- Therapie ermöglicht Nephro-Protektion
  - **Begleittherapie**: RAAS-Blockade bei Proteinurie/Albuminurie, ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten, Blutdruckkontrolle/salzarme Kost, Vermeidung nephrotoxischer Substanzen.
  - Früher Beginn einer Fabry-spezifischen Therapie ist wichtig (Parini et al., Drug Des Devel Ther, 2020: Auswertung des FOS-Registers)
  - **ERT** (Agalsidase alfa und Agalsidase beta, Hinweise auf Vorteil einer höheren Enzymdosis).
  - Podozyturie geht einer Proteinurie voraus. Die ERT kann eine Podozyturie reduzieren (Trimarchi et al., J. Nephrol, 2016).
  - Agalsidase beta bewirkt in Langzeit-Therapie (54 Mon.) eine Reduktion der GL3 Speicherung in der Niere (Germain et al. J Am Soc Nephrol 2007). 10-Jahresdaten zeigen eine hohe Überlebensrate der Fabry-Patienten unter ERT (94%), wobei 81 % keine schwerwiegenden klinischen Ereignisse hatten.
  - Überlebensvorteil wurde auch in den 10-Jahresdaten für Agalsidase alfa gezeigt (Beck et al., Mol Genet Met Rep, 2015).
  - Wenn bei Start der ERT bereits eine erhebliche Nierenbeteiligung vorliegt, kann die Therapie den Funktionsverlust der Niere allenfalls bremsen (Germain et al., J Med Genet, 2015). D.h.: ein früher ERT-Beginn wirkt dem Krankheitsprogress am besten entgegen.
  - **Chaperon**: nur 30% der Patienten haben geeignete Mutationen
  - Stabilisierung der Nierenfunktion über 18 Mon. in Zulassungsstudie (Hughes et al., J Med Gen, 2017) sowie Feldt-Rasmussen et al. (Mol Genet Metab, 2020) gezeigt