

## Handlungsempfehlung zur Anästhesie bei

### Morbus Fabry

**Erkrankung:** Morbus Fabry

**ICD 10:** E75.2

**Synonyme:** Fabry-Krankheit, Anderson Fabry-Krankheit, Fabry Syndrom, Angiokeratoma corporis diffusum Fabry, Angiokeratoma universale,  $\alpha$ -Galaktosidase A-Mangel

**Übersicht:** Morbus Fabry ist eine seltene lysosomale Speichererkrankung, die einer x-chromosomal rezessiven Vererbung folgt. Sie wurde erstmals 1898 in Deutschland und dem Vereinigten Königreich beschrieben [1,11,50]. Mutationen im GLA-Gen, welches auf dem X-Chromosom (Xq22.1) lokalisiert ist, führen zu einem Mangel an Ceramidtrihexosidase. Letztere ist auch bekannt als  $\alpha$ -Galaktosidase A ( $\alpha$ -Gal A) [3,50]. Die biochemischen Grundlagen dieser Erkrankung wurden erst Jahre später entdeckt [4,22]. Folge der Mutationen ist eine Akkumulation von Sphingolipiden in verschiedenen Geweben. Dies gilt insbesondere für Globotriaosylceramid (Gb3), das in Haut, Augen, Herz, Nieren, Gehirn sowie dem Gefäß- und Nervensystem kumuliert [50]. Morbus Fabry darf daher durchaus als Multisystemerkrankung bezeichnet werden.

Phänotypisch kann die Erkrankung in eine klassische, schwere und eine nicht-klassische, milde Form unterteilt werden. Patienten mit der klassischen Form zeigen keinerlei (Rest-) Enzymaktivität [3]. Die nicht-klassische Form wird auch als atypische oder als spät auftretende Form bezeichnet und zeigt häufig ein wesentlich variables Krankheitsbild im Hinblick auf Progress und Schwere der Erkrankung. Morbus Fabry manifestiert sich vorwiegend an isolierten Organen, wobei meist Herz oder Niere betroffen sind [3]. Männer zeigen dabei im Vergleich zu Frauen häufig eine schwerere Form der Erkrankung [50]. Eine ungleiche X-Inaktivierung könnte für die Variabilität des Phänotyps bei weiblichen Patientinnen verantwortlich sein [3,10].

Die Inzidenz bei männlichen Neugeborenen variiert zwischen 1:40.000 und 1:117:000, in Hoch-Risiko-Populationen sogar zwischen 1:1000 und 1:3000. Für Taiwan wird sogar eine Inzidenz unter männlichen Neugeborenen von 1:875 und 1:399 unter weiblichen Neugeborenen angegeben. Zwischen verschiedenen Ländern scheint es diesbezüglich große Schwankungen zu geben [8,18,29,30,42,45].

In einer Kohorte von 98 männlichen Patienten wurde ein mittleres Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung von etwa 21,9 Jahren ermittelt [27]. Das mittlere Überleben bei Patienten mit Morbus Fabry liegt bei etwa  $50 \pm 8$  Jahren für Männer und bei etwa 72 Jahren für Frauen [5,27,46]. Die Erkrankung kann sich prinzipiell in jedem Alter manifestieren und zeigt grundsätzlich eine Progredienz [38].

Die Diagnose gestaltet sich oft schwierig, da viele Patienten mit unspezifischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Diarrhöen, Schmerzen in den Extremitäten oder im Abdomen vorstellig werden. Die tatsächliche Diagnose wird in der Regel erst im Rahmen schwererer

Folgekomplikationen der Erkrankung gestellt, wie etwa einem Schlaganfall, Herz- oder Nierenversagen [35].

Typische Gesichtszüge betroffener Patienten können sich durch peri- und supraorbitale prominente Hautfalten, prominente Ohrläppchen, volle Augenbrauen, eine tiefe Stirn, ein prominenter Nasenwinkel und -rücken, eine große / knollige Nasenspitze, breite Nasenflügel, ein abgeflachtes Mittelgesicht, volle Lippen, vergrößerte Gesichtszüge, nach hinten gedrehte Ohren sowie eine Prognathie auszeichnen [35].

Weiterhin können klinisch kurze Finger, prominente oberflächliche Gefäße im Bereich der Hände und eine Brachy- oder Klinodaktylie des fünften Fingers imponieren [35].

Kardiale Erkrankungen sind bei Betroffenen nicht selten, wobei sie bei bis zu 60 % der männlichen Patienten mit klassischer Erkrankungsform auftreten [39]. Vorwiegen findet sich hier eine konzentrische, linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Weiterhin scheint der linksventrikuläre Massenindex invers mit der Aktivität der  $\alpha$ -Galaktosidase zu korrelieren [49]. Darüber hinaus zeigen Fabry-Patienten häufig linkskardiale Vitien und Reizleitungsstörungen (Bradykardien, AV-Blockierungen, verschiedene Formen ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien, v.a. Vorhofflimmern) [9,25,39]. Gelegentlich ist jedoch auch der rechte Ventrikel affiziert mit resultierender systolischer und diastolischer Dysfunktion [21,26].

Eine terminale Niereninsuffizienz betrifft viele Fabry-Patienten, wobei für letztere Glykolipidablagerungen in den Glomeruli ursächlich sind. Renale Pathologien wie eine Glomerulosklerose, eine Tubulusatrophie oder eine interstitielle Fibrose können zu einer Proteinurie und letztlich einer chronischen Niereninsuffizienz führen [2]. Auch cerebrovaskuläre Ereignisse sind nicht ungewöhnlich und Betroffene zeigen eine höhere Inzidenz an Schlaganfällen im Vergleich zu Nichterkrankten [39]. Eine milde Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten wird eher selten beschrieben [43].

Pulmonal kann sich die Erkrankung als obstruktive Störung manifestieren [6,14].

Weiterhin kann es zu einer Beeinträchtigung der autonomen und endokrinen Funktionen kommen. Gastrointestinale Manifestationen umfassen abdominelle Schmerzen oder episodische Diarrhöen. Darüber hinaus sind Kopfschmerzen, Fieber unklarer Genese und eine reduzierte Tränen- oder Speichelproduktion häufige Symptome [7,37]. Eine Hypohydrose kann zu einer verminderten Belastungstoleranz bei Fabry-Patienten führen [38]. Einige dieser Beschwerden wie auch Fatigue, trockene Haut oder unspezifische gastrointestinale Symptome können zudem Zeichen einer Hypothyreose sein, die eine häufige Nebendiagnose bei Patienten mit Morbus Fabry darstellt [12,17].

Die Beteiligung des peripheren Nervensystems führt zu neuropathischen Schmerzen, Schmerzempfindungen in Extremitäten, Arthralgien und Myalgien, wobei eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität die Folge sein kann. Eine Verstärkung dieser Symptome kann durch Umwelteinflüsse, eine Änderung der Körpertemperatur, Anstrengung oder Stress getriggert werden [37].

Weitere Manifestationen der Fabry-Erkrankung können degenerative Veränderungen der Hornhaut (Cornea verticillata), Angiokeratome, Tinnitus oder eine Hörminderung sein [36,44].

In den letzten Jahren existiert mit der Enzymersatztherapie (ERT, enzyme replacement therapy) erstmals ein kausaler Therapieansatz, der den Progress der Erkrankung aufhalten soll [50]. Mithilfe des „Mainz Severity Score Index“ (MSSI) kann die Erkrankungsschwere sowie der klinische Verlauf unter einer ERT abgeschätzt werden [47].

---

Medizinisches Wissen entwickelt sich kontinuierlich weiter. Neue Erkenntnisse sind in diesem Text eventuell nicht abgebildet.



Empfehlungen sind keine Regeln oder Gesetze; sie stellen das Rahmenwerk der klinischen Entscheidungsfindung dar.

Jeder Patient ist einzigartig; die klinische Betreuung muss sich nach den individuellen Gegebenheiten richten.

Die Diagnose könnte falsch sein; wo Zweifel bestehen, sollte sie nochmals überprüft werden.

---



**Mehr über die Erkrankung, Referenzzentren und Patientenorganisationen finden Sie auf Orphanet: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)**

## Typische operative Eingriffe

---

Dermatologie: typische vaskuläre Hautveränderungen (Angiokeratome) [16].

Ophthalmologie: degenerative Hornhautveränderungen (Cornea vertillata) und andere ophthalmologische Pathologien [28].

Herzchirurgie/Kardiologie: Rekonstruktion oder Ersatz von Herzklappen, Herztransplantation, Resynchronisationstherapie, Implantation eines Herzschrittmachers, Defibrillators oder ähnlicher assist devices [34,38,39].

Neurologie und Neurochirurgie: Schlaganfälle in kleinen wie großen Gefäßen [31,32].

Viszeralchirurgie: arterio-venöse Shunts zur Hämodialyse, Nierentransplantationen [33].

Traumatologie: Frakturen/Verletzungen (v.a. nach Krampfanfällen) [39].

## Anästhesieverfahren

---

Sowohl eine Allgemeinanästhesie wie auch Regionalanästhesien können bei Patienten mit Morbus Fabry mit Problemen einhergehen.

Die präoperative Evaluation wie auch die Durchführung der Narkose sollte im Idealfall durch erfahrene Anästhesisten erfolgen. Die Beteiligung verschiedener Organe und Gewebe im Rahmen dieser Multisystemerkrankung erfordert eine sehr genaue präoperative Einschätzung und pathologische Organfunktionen sollten sorgfältig begutachtet werden [24].

Es existieren wenige Fallberichte zu Vollnarkosen bei Patienten mit Morbus Fabry. Fentanyl, Propofol, Rocuronium und cis-Atracurium konnten in diesen Fällen problemlos für die Narkoseeinleitung verwendet werden [23,40]. In einem Einzelfall trat nach der Verwendung von Fentanyl, Propofol und Atracurium (für die Einleitung der Vollnarkose) ein vorübergehender Bronchospasmus auf, wobei eine Anaphylaxie ausgeschlossen werden konnte [48]. Liegt eine (prä)terminale Niereninsuffizienz vor, sollte bei der Verwendung von Medikamenten, die einer renalen Elimination unterliegen, mit einer verlängerten Wirkzeit gerechnet werden.

Zur Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie wurde der Einsatz von Sevofluran, Desfluran, Propofol, Remifentanyl oder Fentanyl (als Boli) als unproblematisch beschrieben [24,48].

Die postoperative Schmerztherapie kann im Hinblick auf paroxysmale oder chronische Schmerzphasen in der Anamnese eine Herausforderung darstellen. Morphin, Metamizol, Paracetamol und Lidocain konnten diesbezüglich ohne Zwischenfall verwendet werden [24,41].

Gleiches gilt für Dexamethason und Ondansetron zur Reduktion postoperativer Übelkeit und Erbrechen sowie für Neostigmin und Glykopyrrolat zur Antagonisierung einer neuromuskulären Blockade [24].

Sofern möglich und sinnvoll können Regionalanästhesien eine geeignete Alternative für Fabry-Patienten mit schweren kardialen Erkrankungen oder anderweitig kompromittierten Organfunktionen bieten.

## **Notwendige ergänzende Diagnostik (neben der Regelversorgung)**

---

Es existiert keine allgemeingültige Empfehlung oder ein Protokoll zur idealen präoperativen Einschätzung von Patienten mit Morbus Fabry. Angesichts der variablen Manifestationen und der Vielzahl verschiedener Symptome der Erkrankung, sollte die präoperative Evaluation die aktuellen und spezifischen Symptome in jedem Patienten individuell und bestmöglich erfassen [24]. Dabei sollte der Fokus auf der Funktion bestimmter Organe liegen, insbesondere Lunge, Herz, Gehirn und Nieren [41].

Besteht bei Betroffenen bereits eine chronische Schmerzsymptomatik sollte dies bei der Planung des perioperativen Konzeptes zur Analgesie unbedingt berücksichtigt werden [24].

Bei der präoperativen Evaluation des kardiopulmonalen Status können objektive Tests (z.B. kardiopulmonale Belastungstests, 6-Minuten-Geh-Test) hilfreich sein, um eine entsprechende Kompromittierung der betreffenden Organe zu identifizieren [6]. Im Hinblick auf die häufige kardiale Beteiligung bei Patienten mit Morbus Fabry kann darüber hinaus ein 12-Kanal-EKG sowie eine transthorakale Echokardiographie (TTE) helfen, die Klappen und (Pump)Funktion des Herzens einzuschätzen [41]. Einige Autoren empfehlen ein hohes Maß an Aufmerksamkeit gegenüber möglicherweise bisher klinisch inapparenten Herzerkrankungen und schlagen daher für Fabry-Patienten, die symptombehaftet und älter als 30 Jahre alt sind, nicht-invasive kardiale Belastungstests zur weiteren Diagnostik vor [48].

Die laborchemische Untersuchung wird primär zur Detektion einer eingeschränkten Nierenfunktion empfohlen [41].

## **Besondere Vorbereitung des Atemwegsmanagements**

---

Die Untersuchung des Atemwegs sollte sorgfältig erfolgen und besonderes Augenmerk auf anatomische Dysmorphien (insbesondere Kopf / Gesicht und Nacken) legen, um einen potenziell schwierigen Atemweg zu identifizieren [41]. Letzterer sollte bestmöglich antizipiert und das entsprechende Management bereits sorgfältig im Voraus geplant werden. Eine Prognathie oder anatomische Eigenschaften des Mittelgesichts, Lippen oder Nase betreffend können die Maskenbeatmung erschweren. Eine kompromittierte Lungenfunktion kann die Beatmung ebenfalls erschweren. Sowohl Laryngoskopie wie auch Intubation können bei Fabry-Patienten schwierig sein [41].

Grundsätzlich sollte die Evaluation des (potenziell schwierigen) Atemwegs und die Vorbereitung des Atemwegsmanagements bei Patienten mit Morbus Fabry allgemeinen Standards folgen.

## **Besondere Vorbereitungen für Transfusionen oder Gabe von Blutprodukten**

---

Hierzu gibt es keine speziellen Empfehlungen. Es liegen keine Berichte zu speziellen Gerinnungsstörungen oder Blutungskomplikationen bei Fabry-Patienten vor.

## **Besondere Vorbereitungen bezüglich der Antikoagulation**

---

Für Patienten mit Morbus Fabry gibt es diesbezüglich keine speziellen Empfehlungen. Je nach Art des herzchirurgischen Eingriffs, Arrhythmien, Schlaganfällen oder anderen kardio-

vaskulären Ereignissen in der Anamnese des Patienten, sollte die Antikoagulation unter Berücksichtigung aktueller Empfehlungen erfolgen.

---

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen bei Lagerung, Transport und Mobilisierung**

---

Extreme Lagerungen im Rahmen spezieller Operationen, z.B. die (Anti-)Trendelenburg-Lagerung, kann bei kardialen Vorerkrankungen des Patienten, zu einer hämodynamischen Kompromittierung führen. Aufgrund häufig existenter chronischer Schmerzsyndrome sollte die Lagerung und Mobilisierung des Patienten zudem immer individuell an die Bedürfnisse des einzelnen Patienten erfolgen.

---

### **Interaktion von chronischer Erkrankung und Anästhetika**

---

Hierzu liegen keine Berichte vor. Insbesondere eine ERT interagiert nicht mit den bisher genannten (üblichen) Pharmaka [24].

---

### **Anästhesiologisches Vorgehen**

---

Präoperative Evaluation: siehe oben.

Prämedikation: kann nach Abwägen von Risiko und Nutzen für den einzelnen Patienten durchgeführt werden. Eine ERT sollte gemäß Verordnung fortgeführt werden im Falle einer Vollnarkose.

Endokarditisprophylaxe: sollte bei vorliegender Indikation gemäß aktuellen, (inter)nationalen Leitlinien und nach Rücksprache mit den behandelnden Kardiologen durchgeführt werden (v.a. nach herzchirurgischen Klappeneingriffen).

Monitoring und Lagerung des Patienten: aufgrund häufig vorliegender chronischer Schmerzsyndrome und schwerer kardialer Vorerkrankungen (und damit einhergehenden hämodynamischen Beeinträchtigungen) sollte die Lagerung stets umsichtig erfolgen.

Gefäßpunktionen: können bei Vorliegen großflächiger Hämangiome erschwert sein [41].

Anästhesie: die Narkoseeinleitung sollte unter Berücksichtigung patientenspezifischer Risikofaktoren und mit besonderem Augenmerk auf eine kardiopulmonale Beteiligung durchgeführt werden. Im Hinblick auf mögliche anatomische Besonderheiten und eine pulmonale Kompromittierung sollte ein schwieriger Atemweg und dessen Management (insbesondere Beutel-Masken-Beatmung, Laryngoskopie, Intubation) frühzeitig antizipiert und geplant werden. Der Gebrauch üblicher Medikamente (siehe oben) zur Einleitung und Aufrechterhaltung einer Vollnarkose wurden als problemlos berichtet. Sowohl die Durchführung einer balancierten Anästhesie mit volatilen Anästhetika wie auch die totale intravenöse Anästhesie scheinen sicher zu sein bei Patienten mit Morbus Fabry. Die Dosierung der verwendeten Medikamente sollte an die Nierenfunktion des Patienten angepasst werden.

Es liegen keine Berichte zu peripheren oder neuroaxialen Regionalanästhesieverfahren bei Fabry-Patienten vor. Sofern vertretbar und sinnvoll, können Regionalanästhesien jedoch eine geeignete Alternative oder Ergänzung darstellen, insbesondere bei relevanten Organfunktionsstörungen.

---

## **Besonderes oder zusätzliches Monitoring**

---

Je nach geplanter Operation und individuellen Vorerkrankungen des Patienten, kann die Überwachung des kardiopulmonalen Status neben der invasiven Blutdruckmessung auch die nicht-invasive Messung der kardialen Auswurfleistung und weiterer hämodynamischer Parameter umfassen, insbesondere zur Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie.

---

## **Mögliche Komplikationen**

---

Das Atemwegsmanagement (Bronchospasmus, Laryngoskopie, Beatmung) kann wie auch die postoperative Schmerztherapie eine Herausforderung darstellen [41,48]. Eine kardio-vaskuläre Kompromittierung des Patienten kann zu einer hämodynamischen Instabilität des Patienten führen.

---

## **Postoperative Versorgung**

---

Die postoperative Überwachung sollte je nach individuellem Ausmaß und Schwere der Erkrankung sowie der Art des Eingriffs erfolgen. Die Überwachung auf einer IMC- oder Intensivstation ist nicht zwingend notwendig, kann aber z.B. bei schweren Organfunktionsstörungen oder notwendiger Dialyse aber sinnvoll sein.

---

## **Krankheitsassoziierte Notfälle und Auswirkungen auf Anästhesie und Erholung**

---

Entsättigung und Hypoxie: allergische Genese, Lungenarterienembolie, Beatmungsprobleme.

Hämodynamische Beeinträchtigung: anaphlyaktische Genese, Myokardinfarkt, Blutungskomplikationen.

---

## **Ambulante Anästhesie**

---

Eine ambulante Anästhesie ist prinzipiell möglich, sollte jedoch in Institutionen mit entsprechenden Ressourcen und ausreichender Expertise durchgeführt werden. Je nach kardialer, pulmonaler oder renaler Beeinträchtigung des Patienten sowie der Art des durchgeführten Eingriffs, sollte die Entscheidung über eine ambulante oder stationäre Versorgung von Fall zu Fall entschieden werden. Aufgrund von möglicherweise verlängerter Medikamentenwirkung sollte eine prolongierte Aufenthaltsdauer im Aufwachraum in jedem Fall antizipiert werden. Bedingt durch fehlende Erfahrungsberichte existieren keine allgemeinen/grundsätzlichen Empfehlungen zur ambulanten Versorgung von Patienten mit Morbus Fabry nach Anästhesien.

## **Geburtshilfliche Anästhesie**

---

Die Fertilität bei Patienten mit Morbus Fabry ist grundsätzlich nicht eingeschränkt. Aufgrund von fehlenden Berichten zur Spinal- oder Epiduralanästhesien bei Betroffenen können jedoch keine sicheren Empfehlungen ausgesprochen werden.

Im Falle von geplanten neuroaxialen Verfahren sollten Hämangiome berücksichtigt werden, die im mittleren Bereich der Wirbelsäule auftreten können [20]. Ein Fallbericht beschreibt ein spontanes spinal-epidurales Hämatom bei einer nicht schwangeren Frau mit Fabry-Erkrankung [19].

Obwohl cerebrovaskuläre Ereignisse häufig vorkommen bei Patienten mit Morbus Fabry, existieren bisher keine Fallberichte über vertebrale Gefäßdissektionen oder Infarzierungen im Bereich des Rückenmarks bzw. der Wirbelsäule [23].

Nichtsdestotrotz sollten Regionalverfahren bei Patienten mit Morbus Fabry und unauffälliger Gerinnungsanamnese und Laborchemie in Betracht gezogen werden.

Die Fortführung einer ERT innerhalb einiger weniger Untersuchungen mit kleinen Patientenkohorten (schwangerer Frauen mit Fabry-Erkrankung) ergab keine Auffälligkeiten oder diesbezügliche Komplikationen bei Mutter oder Kind [13].

Es gibt Berichte über Schwangerschaftskomplikationen (Eklampsie mit Proteinurie, hypertensive Krisen, Krampfanfälle, pathologische CTG-Befunde, Frühgeburt) bei Patientinnen mit Morbus Fabry, die zu einer Not-Sectio (caesarea) führten [13,20].



## Literatur

1. Anderson W. A case of angiokeratoma. *Br J Dermatol* 1898;18:113–117
2. Alroy J, Sabins S, Kopp JB. Renal Pathology in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: S134–138
3. 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; 28:1631–1641
4. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson, E, Warshaw, AL, Laster L. Enzymatic Defect in Fabry's Disease. *New Engl J Med* 1967;276:1163–1167
5. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural History of Fabry Renal Disease. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:122–138
6. 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;155:1004–1010
7. Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. *Neurology* 1982;32:498–502
8. Chien YH, Lee NC, Chiang SC, Desnick RJ, Hwu WL. Fabry Disease: Incidence of the Common Later-Onset  $\alpha$ -Galactosidase A IVS4+919G – A Mutation in Taiwanese Newborns - Superiority of DNA-Based to Enzyme-Based Newborn Screening for Common Mutations. *Mol Med* 2012;18;18:780–784
9. Desnick RJ, Blieden LC, Sharp HL, Hofschire PJ, Moller JH. Cardiac valvular anomalies in Fabry disease. Clinical, morphologic, and biochemical studies. *Circulation* 1976;54:818–825
10. 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;89:44–54
11. Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *JAMA Dermatol* 1898;43:187–200
12. Faggiano A, Pisani A, Milone F, Gaccione M, Filipella M, Santoro A, et al. Endocrine Dysfunction in Patients with Fabry Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4319–4325
13. Fernández P, Fernández SO, Gonzalez JGM, Fernández T, Fernández CC, Fernández SP. Enzyme Replacement Therapy in Pregnant Women with Fabry Disease: A Case Series. *JIMD Rep* 2019;45:77–81
14. Franzen D, Haile SR, Kasper DC, Mechtler TP, Flammer AJ, Krayenbühl PA, Nowak A. Pulmonary involvement in Fabry disease: effect of plasma globotriaosylsphingosine and time to initiation of enzyme replacement therapy. *BMJ Open Respiratory Research* 2018; 5:e000277
15. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis 2015: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;3075–3128
16. Hashimoto K, Gross BG, Lever WF. Angiokeratoma Corporis Diffusum. Histochemical and Electron Microscope Studies of the skin. *J Invest Dermatol* 1965;44:119–128
17. Hauser AC, Gessl A, Lorenzi M, Voigtländer T, Födinger, M, Sunder-Plassmann G. High prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with Anderson–Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:715–722
18. Inoue T, Hattori, K, Ihara, K, Ishii, A, Nakamura, K, Hirose, S. Newborn screening for Fabry disease in Japan: prevalence and genotypes of Fabry disease in a pilot study. *J Human Genet* 2013;58:548–552
19. Iwafuchi Y, Oyama Y, Narita I. Heterozygous Fabry disease complicated by acute onset paralysis. *Clin Exper Neurol* 2017;21:941–942
20. Kalkum G, Macchiella D, Reinke J, Kölbl H, Beck M. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in pregnant women with Fabry disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:92–93
21. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Bajbouj M, Baron K, Knuf M, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Paediatr* 2005;94:15–18
22. Kint JA. Fabry's Disease: Alpha-Galactosidase Deficiency. *Science* 1970;167(3922):1268–1269
23. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al. Cerebrovascular Involvement in Fabry Disease. Current Status of Knowledge. *Stroke* 2015;46:302–313

24. Krüger S, Nowak A, Müller TC. General Anesthesia and Fabry Disease: A Case Report. *Anesth Analg Case Rep* 2017;8:247–249
25. Linhart A, Ubanda JCL, Alecek TP, Ultas JB, Aretova DK, Edinova JL, et al. Cardiac manifestations in Fabry disease. *J Inherit Metabol Dis* 2001;24:75
26. Linhart A. The heart in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford PharmaGenesis 2006
27. 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;38:750–760
28. Macrae WG, Gosh M, McCulloch C. Corneal changes in Fabry's disease: A clinicopathologic case report of a heterozygote. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1985;5,3:185–190
29. Masson C, Cissé I, Simon V, Insalaco P, Audran M. Fabry disease: a review. *Joint Bone Spine* 2004;71:381–383
30. Meikle PJ, Hopwood JJ, Claque AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA* 1999;281:249–254
31. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996;40:8–17
32. Moore DF, Kaneski CR, Askari H, Schiffmann R. The cerebral vasculopathy of Fabry disease. *J Neurol Sci* 2007;15;257(1-2):258–263
33. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedmann G, Hanson J, Cibrik D, Leichtmann A, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000; 15;69:2337–2339
34. Pierre-Louis B, Kumar A, Frishman WH. Fabry Disease. Cardiac Manifestations and Therapeutic Options. *Cardiol Rev* 2009;17:31–35
35. Ries M, Moore DF, Robinson CJ, Tiffit CJ, Rosenbaum KN, Brady RO, et al. Quantitative dysmorphology assessment in Fabry disease. *Genet Med* 2006;8:96–101
36. 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(1):143–150
37. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry Disease. *Translational Pediatrics* 2016;5:37–42
38. Schiffmann, R. Fabry disease. *Handb Clin Neurol* 2015;132:231–248
39. Sheppard MN. The heart in Fabry's disease. *Cardiovasc Pathol* 2011;20:8–14
40. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry Disease Frequently Occurs Before Diagnosis and in the Absence of Other Clinical Events. *Stroke* 2009;40:788-794
41. Sorbello M, Veroux M, Cutuli M, Morello G, Paratore A, Sidoti MT, et al. Anaesthesiologic protocol for kidney transplantation in two patients with Fabry Disease: a case series. *Cases J* 2008;1:321
42. 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;79:31–40
43. Tuttolomondo A, Pecoraro R, Simonetta I, Miceli S, Pinto A, Licata G. Anderson-Fabry Disease: A Multiorgan Disease. *Curr Pharm Des* 2013;19:5974–5996
44. van der Tol L, Cassiman D, Houge G, Janssen MC, Lachmann RH, Linthorst GE, et al. Uncertain Diagnosis of Fabry Disease in Patients with Neuropathic Pain, Angiokeratoma or Cornea Verticillata: Consensus on the Approach to Diagnosis and Follow-Up. *J Inherit Metabol Dis Rep* 2014;17:83–90
45. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, Biegstraaten M, Lekanne Deprez RH, Linthorst GE, Hollak CEM. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet* 2014;51:1–9
46. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, Groener JEM, Bemelman FJ, Strijland A, et al. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. *J Inherit Metabol Dis* 2007;30:68–78
47. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Baehner F, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet* 2004; 65(4):299–307
48. Woolley J, Pichel AC. Peri-operative considerations for Anderson-Fabry disease. *Anaesthesia* 2008;63:96–107
49. Wu JC, Ho CY, Skali H, Abichandani R, Wilcox WR, Banikazemi M, et al. Cardiovascular manifestations of Fabry disease: relationships between left ventricular hypertrophy, disease severity, and  $\alpha$ -galactosidase A activity. *Eur Heart J* 2010;31:1088–1097

50. Yuasa T, Takenaka T, Higuchi K, Uchiyama N, Horizoe Y, Cyaen H, et al. Fabry disease. J Echocardiogr 2017;15:151–157.

---

**Letzte Änderung:                    Dezember 2019**

---

*Diese Handlungsempfehlung wurde erstellt von:*

**Autoren:**

**Christine Gaik**, Anästhesistin, Universitätsklinikum Marburg, Deutschland  
gaikc@med.uni-marburg.de

**Thomas Wiesmann**, Anästhesist, Universitätsklinikum Marburg, Deutschland  
wiesmann@med.uni-marburg.de

**Erklärung zu Interessenkonflikten:** Der Autor/ die Autorin erklärt/ die AutorInnen erklären hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.

*Reviews erfolgten durch:*

**Reviewer**

**Adam C. Pichel**, Anästhesist, Department of anesthesia, Manchester University, UK  
Adam.Pichel@mft.nhs.uk

**Sara Ersözlü**, Kadriologin, Inselspital Bern, Schweiz  
Sara.ersoezlue@insel.ch

**Albina Nowak**, Endokrinologin/Seltene Erkrankungen, Universitätsspital Zürich, Schweiz

**Erklärung zu Interessenkonflikten:** Die Reviewer erklären hiermit, keine finanziellen oder anderweitige Interessenkonflikte zu haben. Die Handlungsempfehlung wurde nicht gesponsort.

**Übersetzung (EN-DE)**

**Christine Gaik**, Anästhesistin, Universitätsklinikum Marburg, Deutschland  
gaikc@med.uni-marburg.de

---