

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

PRIPOROČILA ZA ODKRIVANJE IN ZDRAVLJENJE FABRYJEVE BOLEZNI V SLOVENIJI

RECOMMENDATION FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FABRY'S DISEASE
IN SLOVENIA

*Bojan Vujkovic¹, Mišo Šabovič², Franc Verovnik¹, Davorin Benko¹, Andreja Cokan¹,
Milan Špegel³, Jožica Kotnik⁴, Franc Kotnik⁵, Ivo Rubin⁶, Derralyn A. Hughes⁷*

¹ Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

² Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

³ Oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

⁴ Dermatološka ambulanta, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec

⁵ Zavod za pokojninsko in invalidsko zavarovanje, Gačnikova pot 5, 2390 Ravne na Koroškem

⁶ Zasebna okulistična ambulanta, Gosposvetska 3, 2380 Slovenj Gradec

⁷ Lysosomal Storage Disorder Unit, The Royal Free Hospital, London, United Kingdom

Prispelo 2006-06-06, sprejeto 2006-10-14; ZDRAV VESTN 2006; 75: 769-75

Izveček

Izhodišča

Fabryjeva bolezen je redka, na kromosom X vezana dedna bolezen. Zaradi mutacije gena je zmanjšana aktivnost α galaktozidaze A in posledično prihaja do kopičenja sfingolipidov v celicah različnih organov. Obolevajo vsi moški, ki imajo gensko okvaro. Ženske niso samo prenašalke bolezni, temveč so pogosto bolezensko prizadete zaradi inaktivacije kromosoma X. Bolezen postopoma napreduje in povzroči zgodnjo prizadetost predvsem ožilja, ledvic, srca in centralnega živčnega sistema. Posledica je zgodnja umrljivost teh bolnikov.

Zaključki

Pred nekaj leti je bilo odkrito nadomestno encimsko zdravilo, pridobljeno z rekombinantno tehnologijo. Zdravilo se je izkazalo za učinkovito in varno. Z uvedbo specifičnega zdravljenja se je pojavila potreba po objektivnih kriterijih za uvedbo takšnega načina zdravljenja in do celovite obravnave teh bolnikov sploh. Prispevek je prvi poskus predloga za enotno obravnavo bolnikov s Fabryjevo boleznijo v naši državi.

Abstract

Background

Fabry disease is a rare X-chromosome linked disease. Due to gene mutation, activity of enzyme α galactosidase A is lowered or absent and sphingolipids are deposited in different organ cells. All males with gene mutation are affected but females too, due to X chromosome inactivation, can frequently be affected as well, although usually to a lesser extent. Disease is slowly progressive and there is an early dysfunction of several organs, specially endothelium, kidney, heart and central nervous system, which all leads to early death of the patient.

Avtor za dopisovanje / Corresponding author:

Asist. Bojan Vujkovic, dr. med., Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec, tel.: 02 / 882 34 00, e-mail: bojan.vujkovic@sb-sg.si

Conclusions

Recently, a specific enzyme replacement therapy, based on recombinant technology, was discovered. Specific therapy is effective and safe. Due to a new therapy there was a need to set objective criteria when to start with enzyme replacement therapy, but also a need to more complex, multidisciplinary approach to those patients. This article is an initial proposal for systematic management of Fabry disease in our country.

Oprelitev priporočil

Priporočila so bila zaenkrat izdelana v obliki predloga. Njihov namen je poenotenje postopkov pri odkrivanju in spremljanju bolnikov s Fabryjevo boleznijo (FB) ter opredelitev objektivnih meril za uvedbo specifičnega nadomestnega encimskega zdravljenja (NEZ). V predlogu so zajete tudi utemeljitve za delovanje specializiranega centra za zdravljenje FB. V okviru tega centra naj bi se oblikovale dokončne smernice, izhajala letna poročila o vseh bolnikih s FB - nezdravljenih ali zdravljenih z NEZ, hkrati pa naj se ustanovi in vodi register te bolezni v naši državi. Pri nastajanju priporočil so nam z nasveti pomagali zdravniki iz Velike Britanije, ki so med prvimi pričeli intenzivno pripravljati smernice (1). Mednarodno sprejetih smernic še ni. Klinične izkušnje s specifičnim zdravljenjem so skromne, ker je bilo zdravilo registrirano v državah Evropske unije leta 2001, v Sloveniji in v ZDA šele leta 2003. Bolezen je redka, zato lahko pričakujemo letno dopolnjevanje ali spreminjanje smernic glede na prihodnja nova spoznanja in rezultate raziskav.

Predstavitev FB

FB je dedna bolezen presnove sfingolipidov, vezana na moški spolni kromosom X. Podedovana mutacija privede do pomanjkanja ali zmanjšane aktivnosti encima α -galaktozidaze A (α -Gal A) v celičnih lizosomih, zaradi česar se sfingolipidi nepopolno razgrajujejo. Posledično se kopiči predvsem globotriaosilceramida (GL-3) v celicah in tkivih bolnikov. Najbolj so prizadete endotelijske celice žil, ledvične, srčne in živčne celice (2). Klinična slika FB je izrazito heterogena, kar razlagajo s številnimi različnimi mutacijami gena za nastanek α -Gal A. Doslej jih je odkritih že 362. Ocenjena pogostnost FB v celotni populaciji znaša okoli 1:117.000, pri moških 1:40.000, zato se uvršča med redke bolezni (3-6). Glede na prizadetost bolnikov ločimo več oblik. Pri najpogostejši klasični obliki je prizadetih več organskih sistemov, pri variantnih oblikah pa le posamezni (srčna in ledvična oblika). Variantne oblike bolezni so pogostejše pri ženskah, variabilnost klinične slike si razlagamo z različno stopnjo inaktivacije kromosoma X pri ženskah (lionizacija) (7, 8).

Klinična slika

Prvi znaki in simptomi se pojavljajo že v zgodnjem otroštvu pred 10. letom starosti. Najpogostejše so hude nevropatične bolečine v udih in kožne spremembe. Periferna nevropatija povzroča občasne hude pe-

koče bolečine v stopalih in dlaneh, ki se jim pogosto pridružijo še povišana telesna temperatura in bolečine v sklepih. Pri bolnikih je potenje izrazito zmanjšano (hipohidroza) ali ga sploh ni (anhidroza), zaradi česar zelo slabo prenašajo višjo zunanjo temperaturo in težje telesne napore (9-12). Značilne kožne spremembe pri FB so angiokeratomi, ki se pojavljajo na koži okoli popka, v dimljah in na spolovilu (po vzorcu »kopalnih hlačk«). Patognomonične so vejičaste motnjave na roženici (cornea verticillata), ki pa bistveno ne vplivajo na ostrino vida (13). Srce je prizadeto pri večini bolnikov s FB, največkrat v obliki hipertrofične kardiomiopatije. Pogosto so prizadete tudi srčne zaklopke in celice prevodnega sistema, kar lahko povzroča motnje srčnega ritma. Zaradi prizadetosti venčnih arterij se razvije ishemična bolezen srca (14, 15). Prizadeto je tudi ožilje centralnega živčnega sistema, predvsem v smislu anevrizmatških razširitev ali tromboz žil ter posledičnih možganskih krvavitev in infarktov (16, 17). Prizadetost ledvic je lahko dolga leta vidna le v obliki proteinurije. Prvi znaki zmanjšane ledvične funkcije razmeroma hitro vodijo v končno ledvično odpoved, običajno že v starosti 30-40 let (18-20). Življenjska doba bolnikov s FB je običajno kratka. Pri nezdravljenih moških znaša povprečno 50 let, pri ženskah pa približno 70 let. Večina bolnikov umre zaradi posledic bolezenskih sprememb na srcu, centralnem živčnem sistemu ali zaradi zapletov dializnega zdravljenja.

Potrditev FB

Diagnozo FB pri moških potrdimo z ugotovitvijo znatno zmanjšane ali odsotne aktivnosti α -Gal A v plazmi ali v perifernih levkocitih. Ženske imajo običajno le nekoliko znižano aktivnost ali pa je celo normalna, zato je za dokončno potrditev diagnoze potrebna še genska analiza in opredelitev mutacije. Diagnozo je možno postaviti tudi prenatalno s kultiviranjem amniocitov (21-23).

Predlog obravnave bolnikov s FB v Sloveniji

Osnovne preiskave

Ko je s stopnjo aktivnosti α -Gal A in z gensko opredeljeno mutacijo potrjena FB, je pri vseh bolnikih potrebno opraviti številne dodatne preiskave različnih organskih sistemov za natančno oceno prizadetosti tarčnih organov (Razpr. 1). Rezultati teh preiskav so osnova za morebitno uvedbo NEZ in ostalega dodatnega zdravljenja, hkrati pa so osnova za ugotavljanje in sledenje uspešnosti uvedenega zdravljenja.

Razpr. 1. Priporočene preiskave pri bolnikih s FB.

- I) Splošne preiskave:
1. Anamneza
 2. Izdelava družinskega debla
 3. Klinični pregled
 4. Vitalni znaki (telesna teža, višina, telesna temperatura, krvni tlak, utrip)
 5. Ocena bolečine (standardiziran vprašalnik BPI)
 6. Ocena kakovosti življenja (standardizirani vprašalniki SF-36 ali EQ5D)
- II) Laboratorijske preiskave:
- Krvne preiskave*
1. Hemogram
 2. Serumski kreatinin, sečnina, sečna kislina
 3. Serumski elektroliti
 4. Jetrni testi
 5. Lipidogram
 6. Testi koagulacije
 7. GL-3 koncentracija v plazmi (glede na možnosti)
- Preiskave urina*
1. Nativni urin
 2. Razmerje albumin/kreatinin v urinu
 3. Beljakovine v 24-urnem urinu
 4. Očistek kreatinina (iz 24-urnega vzorca urina)
 5. GL-3 koncentracija v urinu (glede na možnosti)
- III) Srčno-žilne preiskave:
1. EKG
 2. 24-urni EKG (Holter)
 3. Ultrazvok srca (ehokardiogram)
 4. Obremenitveno testiranje
 5. Gleženjski indeks (GI)
- IV) Ledvične preiskave:
1. Ocena glomerulne filtracije scintigrafsko
 2. Če prva metoda ni dostopna, se oceni ledvična funkcija z določljivo čistko kreatinina iz 24-urnega urina
 3. Cistatin C v serumu (alternativna metoda)
 4. Beljakovine v 24-urnem urinu
 5. Razmerje albumin/kreatinin v naključnem vzorcu urina
 6. Ledvična biopsija – po presoji nefrologa (ob znakih ledvične okvare)
- V) Nevrološke preiskave:
1. Nevrološki status
 2. MRI preiskava možganov (glede na možnosti)
 3. Test znojenja (glede na možnosti)
 4. EMG – pri klinično izraženi nevropatiji
- VI) Oftalmološke preiskave:
1. Pregled s špranjevko (cornea verticillata)
 2. Pregled mrežnice (žilne nepravilnosti)
- VII) Otološki parametri:
1. Avdiogram (ob prisotnih bolezenskih znakih)
- VIII) Dermatološke spremembe:
1. Opis kožnih sprememb (angiokeratomov)

Z dobljenimi rezultati lahko izračunamo skupno oceno bolezenske prizadetosti bolnikov s FB po t. i. indeksu MSSI (Mainz Severity Score Index) (24), kar nam služi pri spremljanju prizadetosti organskih sistemov in učinkov NEZ.

Zdravljenje FB

V grobem ločimo dve obliki zdravljenja FB: simptomatsko in specifično NEZ.

Podporno in/ali dodatno zdravljenje zapletov bolezni

Sem štejemo zdravljenje bolečine, dializno zdravljenje, operativne posege na srcu itd. Tega načina zdravljenja so deležni vsi bolniki, ki ga potrebujejo. Kon-

trolirane raziskave o učinkovitosti takega zdravljenja pri bolnikih s FB doslej niso bile opravljene, zato so podatki pridobljeni iz izkušenj zdravljenja enakih težav pri drugih boleznih (Razpr. 2).

Razpr. 2. Simptomatsko zdravljenje FB.

Bolečina	<i>Kronična bolečina</i> : antiepileptiki (npr. karbamazepin, gabapentin, fenitoin). <i>FB krize</i> : nesteroidni antirevmatiki (NSAR) ali opiat. Zmanjšanje aktivnosti, ki sprožijo bolečinske krize: npr. fizični napor, temperaturne spremembe, emocionalni stres.
Angiokeratom	Odstranitev z argonskim laserjem (če so za bolnika možnosti).
Ledvična bolezen	<i>Zgodnja okvara</i> : zaviralci konvertaze in/ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev. <i>Ledvična odpoved</i> : dializno zdravljenje ali transplatacija.
Srčno-žilne bolezni	<i>Ishemična bolezen srca</i> : acetilsalicilna kislina, blokatorji beta-receptorjev, nitrati, antagonisti kalcijevih kanalov. <i>Srčno popuščanje</i> : zaviralci konvertaze in/ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev, blokatorji beta-receptorjev, diuretiki, digoksin, spironolakton. <i>Motnje ritma</i> : <i>Atrioventrikularne tahiaritmije</i> : antiaritmiki, srčni konverter-defibrilator, v primeru atrijske fibrilacije varfarin. <i>Simptomatska bradikardija</i> : srčni spodbujevalnik (pacemaker).
Gastrointestinalni simptomi	Dieta z nizko vsebnostjo maščob, manjši in pogostejši obroki, metoklopramid.
Arterijska hipertenzija	Prvo zdravilo izbire zaviralci konvertaze in/ali blokatorji angiotenzinskih receptorjev.
Hiperlipidemija	Statini.
Možgansko-žilne bolezni (CVI, TIA)	Acetilsalicilna kislina, klopidogrel, dipiridamol.

Razpr. 3. Dokazi učinkovitosti NEZ na klinične znake ali simptome FB.

Sistem	Dokaz zmanjšane kopičenja	Dokaz izboljšanja funkcije organa
Srce	1. Zmanjšana hipertrofija levega ventrikla (27) 2. Zmanjšan pojav motenj prevajanja (29) 3. Zmanjšani depoziti GL-3 v endotelijskih celicah endomiokarda (25)	Izboljšanje sistolne in/ali diastolne funkcije levega prekata (28)
Ledvice	Znižana GL-3 koncentracija v urinu (25, 26) Manj GL-3 depozitov v endotelijskih ledvičnih celicah (25, 26)	Stabilizacija stopnje proteinurije Stabilizacija ledvične funkcije (GFR/CrCl) (26)
Živčevje in koža	Manj depozitov GL-3 v endotelijskih celicah v koži (25)	Ustavitve nadaljnega slabšanja sluha (30) Zmanjšanje pogostosti bolečine in porabe analgetikov (26) Izboljšana prevodnost živčnih vlaken (31)
Prebavila		Zmanjšanje bolečin in ostalih simptomov GI (32)
Kakovost življenja		Izboljšanje kakovosti življenja EQ5D/SF36 (25, 26)

Nadomestno encimsko zdravljenje (NEZ)

V številnih randomiziranih kontroliranih raziskavah so proučevali učinke rekombinantnega encima α -Gal A na prizadete organske sisteme in simptome FB. Raz-

iskave so nedvomno dokazale, da je nadomestno NEZ uspešno (dokaz raven 1b in priporočilo stopnje A: Eng, 2001[25], Schiffman 2001 [26]). V Razpredelnci 3 so prikazani dokazi o uspešnosti NEZ.

Merila za NEZ

FB je kronična in progresivna bolezen, zato je potrebno začeti z NEZ, preden pride do nepovratne okvare organov. S tem skušamo zaustaviti napredovanje bolezni in stabilizirati obstoječe stanje, kadar je bolezen že v napredovali fazi. Boljše učinke zdravljenja lahko pričakujemo, če je bilo NEZ uvedeno dovolj zgodaj. To še posebej velja za moške bolnike, pri katerih je encimska aktivnost α -Gal A zelo nizka ali je sploh ni. Glede na klinični potek FB pri moških bodo ti vsi potrebovali NEZ. Pri ženskih bolnicah z dokazano gensko mutacijo je encimska aktivnost lahko zelo nizka, praviloma pa je višja kot pri moških bolnikih ali je celo v normalnem območju. Klinična slika FB oziroma prizadetost posameznih organskih sistemov pa žal ni vedno v sorazmerju z aktivnostjo α -Gal A. Podatkov iz raziskav o optimalnem času začetka NEZ in skupini bolnikov, ki so za NEZ najprimernejši, še nimamo. Odločitev o začetku NEZ smo zasnovali na naslednjih predpostavkah:

- pri moških je zdravljenje potrebno začeti čimprej, najbolje že v otroški dobi;
- pri ženskah začnemo zdravljenje, kadar je:
 - a) izražena pomembna prizadetost posameznega ali več organskih sistemov;
 - b) napredovanje bolezni hitro - glede na rezultate opravljenih preiskav.

O začetku specifičnega zdravljenja se odločamo glede na prizadetost organskega sistema. Indicirano je pri bolnikih, ki imajo izražene naslednje znake in/ali simptome (bolniki imajo običajno le nekatere znake in/ali simptome).

Splošni simptomi FB: zelo huda bolečina, ki vpliva na bolnikovo življenje, ali bolečina, ki zmanjšuje kakovost življenja. Pogosto je prvi znak bolezni in zdravljenje v tej fazi zmanjšuje možnost nastanka okvare na drugih organskih sistemih.

Prisotnost ledvične bolezni:

- a) zmanjšana ledvična funkcija (GFR < 80 ml/min.);
- b) proteinurija > 300 mg/24 ur (brez ostalih vzrokov kot npr. arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen);
- c) mikroalbuminurija, pri kateri so z ledvično biopsijo dokazani tipični endotelni depoziti.

Prisotnost srčne bolezni:

A. EKG

- a) znaki hipertrofije levega prekata;
- b) izolirane motnje repolarizacije prekatov (brez ostalih vzrokov kot npr. arterijska hipertenzija, aortna stenoza);
- c) motnje prevajanja (skrajšan interval PR, srčni bloki 1., 2. ali 3. stopnje, kračni bloki).

B. Ehokardiogram

- a) povečana masa levega prekata (pri bolnikih s koncentrično hipertrofijo glede na merila po Devereuxu in sod. 1977,1986 - normalne vrednosti za ženske < 110 g/m², moške < 134 g/m²);

- b) zadebeljena stena levega prekata (13 mm ali več v katerem koli segmentu);
- c) povečanje levega preddvora;
- č) zadebelitve in/ali insuficience zaklopk;
- d) motnje sistolične funkcije levega prekata (segmentne motnje krčljivosti ali pomembno zmanjšanje iztisnega deleža);
- e) motnje diastolične funkcije levega prekata (z uporabo tkivnega doplerskega prikaza).

C. Motnje ritma

- a) 24-urni EKG - Holter: simptomatske bradiaritmije, pomembne atrijske in ventrikularne motnje ritma.

Č. Ishemija miokarda

- a) pozitivno obremenitveno testiranje (cikloergometrija);
- b) scintigrafija srca.

Prisotnost možgansko-žilne bolezni:

- a) prebolela možganska kap ali TIA brez prisotnih drugih dejavnikov tveganja;
- b) napredovanje bolezni je potrjeno s CT (MRI - če dovoljujejo možnosti).

Prisotnost gastrointestinalnih simptomov:

težave, kot so bolečine v trebuhu, bruhanje, postprandialna driska, ki pomembno zmanjšujejo kakovost življenja in jih ne moremo pripisati drugi bolezni.

Izključitvena merila za NEZ

1. Nosečnost in dojenje.
2. Prisotnost druge življenje ogrožajoče bolezni, zaradi katere z NEZ ne bi izboljšali napovedi izida.
3. Bolniki s hudo bolezensko prizadetostjo zaradi FB in z majhno verjetnostjo, da bi NEZ izboljšala izid (npr. huda prizadetost po obsežni možganski kapi).

Oblike in načini NEZ

Bolniki so lahko zdravljeni z agalidazo alfa (Replagal - TKT) ali agalidazo beta (Fabrazyme - Genzyme).

Odmerjanje:

1. Replagal: 0,2 mg/kg tel. teže v 100 ml 0,9-odstotne raztopine v 2 urah. Čas trajanja infuzije se lahko postopoma zmanjša na najmanj 40 minut, če bolnik zdravljenje dobro prenaša.
2. Fabrazyme: 1,0 mg/kg v 500 ml 0,9-odstotne raztopine v 4 urah. Čas trajanja infuzije se lahko postopoma zmanjša na najmanj 2 uri, če bolnik zdravljenje dobro prenaša.

Obe zdravili bolniki prejemajo vsakih 14 dni in sta registrirani v Sloveniji.

NEZ je potrebno začeti v specializiranem centru, kjer so ob nadzoru bolnikovih vitalnih funkcij zagotovljene razmere za takojšnje oživiljanje. Stranski učinki zdravljenja se pojavljajo pri več kot 50 % bolnikov, vključno s hudimi življenjsko ogrožajočimi reakcijami. Če se pri bolniku pojavijo stranski učinki, je potrebno opraviti diagnostične postopke, s katerimi potrdimo morebitno preobčutljivost na eno od obeh zdravil. Določamo specifična protitelesa ali opravimo kožno testiranje. Če nato nadaljujemo z NEZ, pride v

poštev premedikacija s paracetamolom, antihistaminikom in tudi s kortikosteroidom po presoji zdravnika. Priporočeno je NEZ v specializiranem centru vsaj tri mesece po začetku. Pogostost in jakost stranskih reakcij se namreč po doslej znanih podatkih s časom zmanjša. Po treh mesecih lahko bolnik nadaljuje zdravljenje v krajevni zdravstveni ustanovi. Zdravstveno osebje ustanove, ki bo izvajalo NEZ, se bo pred pričetkom zdravljenja primerno izobrazilo v specializiranem centru. Bolniki bodo zaradi ocene uspešnosti zdravljenja prihajali v specializirani center na redne kontrole vsake tri mesece. V primeru zapletov pri zdravljenju v taki ustanovi bolniki ali zdravstveno osebje takoj obvestijo specializirani center o dogodku.

V prihodnosti načrtujemo tudi NEZ na domu.

Uvajanje NEZ pri novo odkritih bolnikih s FB

V centru za zdravljenje FB se na podlagi opravljenih preiskav in sprejetih smernic izdelata pisni predlog z utemeljitvijo zdravljenja. Predlog se predloži ustreznemu strokovnemu zdravstvenemu organu v potrditev.

Spremljanje bolnikov s FB

Bolniki z NEZ

V specializiranem centru se izdelajo natančni protokoli za vodenje NEZ. Njihova uporaba je poenotena v vseh zdravstvenih ustanovah, kjer izvajajo NEZ. Specializirani center je odgovoren za nadziranje zdravljenja, odrejanje odmerkov zdravila, naročanje zdravila, poročanje o stranskih učinkih in vrednotenje rezultatov tudi pri bolnikih, ki nadaljujejo zdravljenje v lokalnih zdravstvenih ustanovah.

Vsebina protokola pri vsakem dajanju zdravila:

1. Anamneza.
2. Klinični status.
3. Stranski učinki.
4. Podatki o zdravilu (vključno z oznako vsake stekleničke).
5. Podatki o ostalih zdravilih, ki jih bolnik prejema.
6. Podatki o zdravljenju (hitrost infuzije).
7. Vitalni znaki (telesna teža, krvni tlak, utrip, telesna temperatura).

Kontrolni pregledi vsake 3 mesece:

1. Anamneza in klinični status.
2. Vitalni znaki.
3. Laboratorijske preiskave:
 - a) kri: hemogram, DKS, dušični retenti, elektroliti, lipidogram, jetrni testi, testi koagulacije;
 - b) urin: nativni urin, sediment, stopnja proteinurije, indeks albumin/kreatinin.
4. EKG.

Kontrolni pregledi vsakih 6 mesecev:

1. Ocena bolečine (BPI).
2. Ocena kakovosti življenja (standardizirani vprašalnik SF-36).
3. Mainzov indeks prizadetosti (Mainz Severity Score Index – MSSI).

Kontrolni pregledi vsakih 12 mesecev:

Poleg podatkov, ki jih pridobimo na tri in šest mesecev, so potrebni še:

1. Ocena ledvične funkcije (GFR, določena scintigrafsko in/ali iz 24-urnega urina).
2. Beljakovine v 24-urnem urinu.
3. Ehokardiogram.
4. 24-urni EKG (Holter).
5. Pregled pri nevrologu.
6. MRI možganov, če je patološki na začetku (vsaki 2 leti, če je normalen na začetku).
7. Pregled pri okulistu (špranjevka, očesno ozadje).
8. Pregled pri dermatologu.
9. Določitev koncentracije GL-3 v plazmi in urinu (če je možno).
10. Določitev titra protiteles proti nadomestnemu encimu.

Bolniki brez NEZ

Enkrat letno opravimo naslednje preiskave:

1. Klinični pregled.
2. Osnovne laboratorijske preiskave.
3. Ocena ledvične funkcije in stopnja proteinurije.
4. EKG in ehokardiogram (če ni patološki, kontrole na 2 leti).
5. Pregled pri oftalmologu.
6. Pregled pri nevrologu.
7. Pregled pri dermatologu.
8. Ocena bolečine (BPI).
9. Ocena kakovosti življenja (standardizirani vprašalnik SF-36).
10. Mainzov indeks prizadetosti (Mainz Severity Score Index – MSSI).

Merila za oceno učinkovitosti NEZ

Uporabljamo jih za oceno izboljšanja in/ali preprečevanje poslabšanja:

1. Ledvična funkcija: scintigrafsko ali očistek kreatinina (24-urni urin) ali koncentracija cistatina C v serumu in stopnja proteinurije (24-urni urin).
2. Ocena morfoloških sprememb in funkcije srca (EKG, ehokardiogram).
3. Nevrološki status.
4. Ocena bolečine (BPI).
5. Ocena kakovosti življenja (uporaba standardiziranih vprašalnikov, npr. SF-36).
6. Rast in razvoj pri otrocih.
7. Uporaba indeksov celotne prizadetosti (npr. Mainz Severity Score Index – MSSI).
8. Določitev koncentracije GL-3 v plazmi in urinu, če je možno.

Glede na rezultate rednih kontrolnih pregledov, oceno uspešnosti zdravljenja in oceno stranskih učinkov sprejememo vsakih 12 mesecev NEZ eno od naslednjih odločitev:

1. Nadaljujemo z istim zdravilom v enakem odmerku.
2. Zdravilo zamenjamo z alternativnim nadomestnim encimskim zdravilom.
3. Prekinemo zdravljenje.
4. Povečamo odmerek zdravila (kot del klinične kontrolirane raziskave).

Varnost zdravljenja: zagotavljamo tako, da redno opravljamo:

1. Klinične preglede ob vsaki aplikaciji zdravila.
2. Nadzor vitalnih funkcij med zdravljenjem.
3. Redne krvne preiskave.

Stranski učinki zdravljenja: redno jih spremljamo in beležimo ob vsakem dajanju zdravila. Razdelimo jih na stranske učinke, odvisne od zdravila, in neodvisne. Po jakosti jih ocenimo kot blage, srednje in hude.

Indikacije za prekinitev nadomestnega encimskega zdravljenja: vsako odločitev o prekinitvi NEZ mora potrditi konzilij multidisciplinarnе ekipe, ki se ukvarja z zdravljenjem. Indikacije za prekinitev NEZ so:

- hudi stranski učinki zdravljenja;
- sočasen pojav bolezni, zaradi katere ne pričakujemo daljšega preživetja ali ustrezne kakovosti življenja in tako ni pričakovati, da bi bolniku NEZ koristilo;
- na zahtevo bolnika ali njegovega zakonitega skrbnika;
- kadar so življenjske okoliščine ali način bolnikovega življenja takšne, da ni možno zagotoviti ustreznega sodelovanja pri zdravljenju (npr. kronični alkoholizem, zloraba drog);
- kadar se bolnik za stalno izseli iz Republike Slovenije.

Zaključki

FB je redka bolezen, ki jo lahko dokazano učinkovito zdravimo z nadomestnim encimom. Zaradi izredno visoke cene nadomestnega zdravljenja smo pripravili natančna navodila za odkrivanje in zdravljenje FB. Posebej natančno so poudarjena merila za zdravljenje z nadomestnim encimom in za sledenje bolnikov. Menimo, da bo le celovita in natančna obravnava pripomogla k izboljšanju zdravljenja bolnikov s FB ter povečala naše teoretično in klinično znanje o poteku in zdravljenju te bolezni.

Zahvala

Pri nastajanju naših priporočil so nam bili v veliko pomoč angleški kolegi: Uma Ramaswami, Perry Elliott, Patric Deegan, Philip Lee, Stephen Waldek, Jane Apperley, Timothy Cox in Atul Mehta. S svojim velikim znanjem in izkušnjami so nam pomagali pri izdelavi prvih slovenskih smernic, ki so tako usklajene z angleškimi, hkrati pa prilagojene za naše razmere. Za vso pomoč in nasvete se jim iskreno zahvaljujemo.

Literatura

1. Hughes DA, Ramswami U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease. Dosegljivo na: http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/PublicationsPolicyAndGuidanceArticle/fs/en?CONTENT_ID=4118404&chk=oSyxOB
2. Brady RO, Gal AE, Bradley RM, et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276:1163.
3. Eng CM, Desnick RJ. Molecular basis of Fabry disease: mutations and polymorphisms in the human alpha-galactosidase A gene. *Hum Mutat* 1994; 3:103-11.
4. Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, et al. Fabry's disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Mol Med* 1997; 3: 174-82.
5. Topaloglu AK, Ashley GA, Tong B, et al. Twenty novel mutations in the alpha-galactosidase A gene causing Fabry's disease. *Mol Med* 1999; 5: 806-11.
6. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-54.
7. Van Loo A, Vanholder R, Madsen K, et al. Novel frameshift mutation in a heterozygous woman with Fabry disease and end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1996; 16: 352-57.
8. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestation and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38: 769-75.
9. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, Collins AJ. Fabry's disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 338-46.
10. Desnick RJ, Sweeley CC. Fabry's disease: Alpha-galactosidase A deficiency. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, eds. *Peripheral neuropathy*. Vol. 2. New York: McGraw Hill; 1983.
11. Scott LJ, Griffin JW, Luciano C, et al. Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry's disease. *Neurology* 1999; 52: 1249-54.
12. Desnick RJ, Brady RO. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144: S20-6.
13. Sher NA, Letson RD, Desnick RJ. The ocular manifestations in Fabry's disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 671-6.
14. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395-9.
15. Kampmann C, Baechner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S134-8.
16. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, et al. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry's disease. *Neurology* 1998; 50: 1746-9.
17. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 8-17.
18. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 61: 249-55.
19. Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, et al. Natural history of Fabry disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutation on clinical course. *Medicine* 2002; 81: 122-38.
20. Verovnik F, Vujkovic B, Benko D, Lindhorst GE. Remarkable variability in renal disease in a large Slovenian family with Fabry disease. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 678-81.
21. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, et al. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. Alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 157.
22. Meschia JF, Brott TG, Brown RD Jr. Genetics of cerebrovascular disorders. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 122-32.
23. Caggana M, Ashley GA, Desnick RJ, Eng CM. Fabry's disease: molecular carrier detection and prenatal diagnosis by analysis of closely linked polymorphisms at Xq22.1. *Am J Med Genet* 1997; 71: 329-35.
24. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer 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: 299-307.
25. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.
26. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2743-9.
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: 750-60.

28. Weidemann F, Breunig F, Beer M, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003; 16: 1299-301.
 29. Waldek S. PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med* 2003; 20: 1186-7.
 30. Hajioff D, Goodwin S, Quiney R, et al. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 92: 28-30.
 31. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, et al. Enzyme replacement therapy improves function of C-, A delta-, and A beta-nerve fibers in Fabry neuropathy. *Neurology* 2004; 13: 1066-72.
 32. Dehout F, Roland D, Treille de Grasseigne S, et al. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J Inher Metab Dis* 2004; 27: 499-505.
-