

HARVINAISSAIRAUDET

Ilkka Kantola

Sisätautien erikoislääkäri, dosentti
Toimialuejohtaja
Tyks medisiininen toimialue

Susanne Walls

Erikoissairaanhoitaja
Apulaisosastonhoitaja
Tyks medisiininen toimialue

Fabryn tauti ja sen hoito

Fabryn tauti on harvinainen kertymäsairaus. Klassisessa muodossa oireet alkavat jo 5–10 vuoden iässä ja saattavat olla epämääräisiä, jolloin diagnoosi viivästyy. Hoitamattomana tauti aiheuttaa eri elinten vajaatoimintaa. Suoneen annettava entsyymikorvaushoito hidastaa taudin etenemistä. Suun kautta otettavia lääkkeitä on tulossa markkinoille.

Fabryn tauti on todennäköisesti yleisin lysosomaalinen kertymäsairaus. Suomessa taudin esiintyvyys on tällä hetkellä noin 1/ 50 000.

Fabryn tauti johtuu alfagalaktosidaasi A -entsyymiä koodaavan GLA-geenin mutaatiosta. Entsyymiaktiivisuuden puuttuminen tai alentuminen aiheuttaa globotriaosylkeramidin (Gb3) kertymisen lysosomeihin.

Hoitamattomana tauti aiheuttaa eri elinten vajaatoimintaa. Myös eliniän-odote lyhenee, miehillä noin 50 ikävuoteen ja naisilla noin 70 ikävuoteen.

X-kromosomaalisesta periytymistä vasta johtuen Fabryn tauti vaikuttaa myös viallisen geenin naispuolisiin kantajiin aiheuttaen samoja muutoksia kuin miehillä, tosin usein iäkäämpänä. Naisten taudinkuva on miehiä vaihtelevampi.

Tietoisuutta Fabryn taudista tulee lisätä kaikilla niillä erikoisaloilla, joilla sitä saatetaan kohdata. Potilasmäärä on Suomen kaltaisessa maassa pieni, joten Fabryn taudin hoidon valtakunnallinen keskittäminen kannattaa.

Fabryn taudista kärsivien sukujen pojat tulisi testata 5–10 vuoden iässä, tytöt viimeistään siinä vaiheessa, kun oireita ilmenee. Riittävän aikaisessa vaiheessa aloitettu hoito, mukaan lukien entsyymikorvaushoito, parantavat elämänlaatua, hidastavat taudin etenemistä ja estävät elinvaurioiden syntyä.

Kliiniset piirteet ja diagnostiikka

Ensimmäiset oireet todetaan pojilla 3–10 ja tytöillä 6–15 vuoden iässä. Käytännössä diagnoosi viivästyy, usein jopa yli 20 vuodella. Fabryn taudin aiheuttamat tyypilliset oireet ja löydökset on kuvattu **kuviissa 1 ja 2**.

Miehillä plasman tai valkosolujen matala alfagalaktosidaasi A:n aktiivisuus vahvistaa diagnoosin. Jos naisen entsyymiaktiivisuus on normaali, vahvistetaan diagnoosi geenitestillä. Naisilla entsyymi saattaa olla väärän muotoista, jolloin se ei toimi normaalisti. Näille naisille klassinen Fabryn taudin oireisto kehittyy miehiä iäkäämpinä.

Potilaan suvun mutaatio selvitetään perheenjäsenten tutkimista varten.

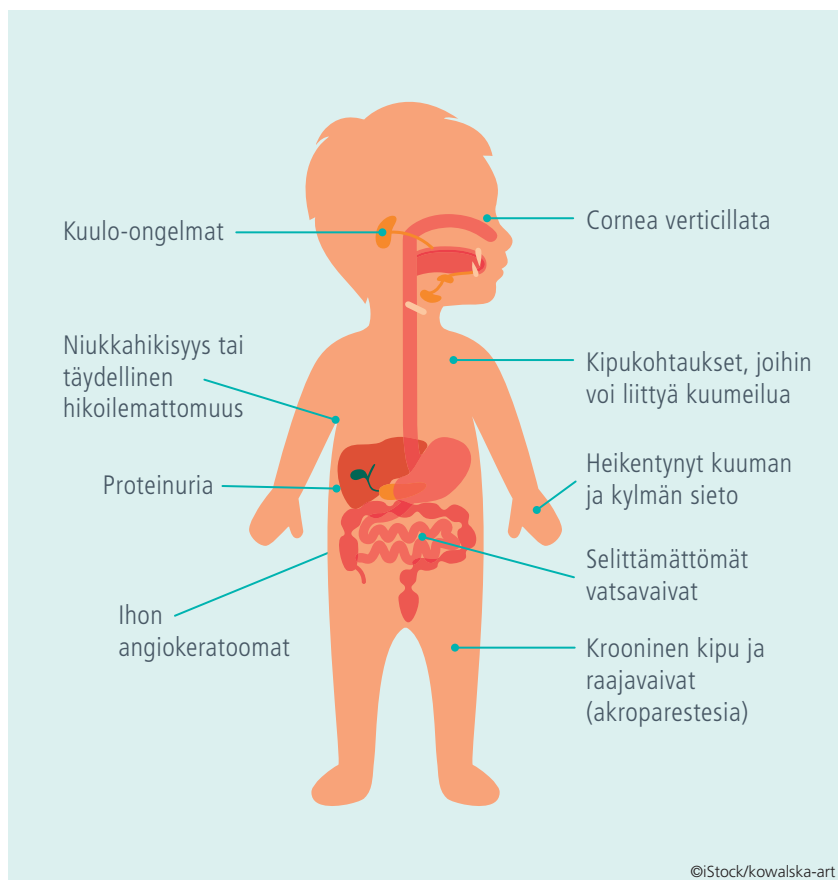
Kaikkiaan on löydetty yli 900 mutaatiota, useimmilla suvuilla omansa. Elinbiopsia (munuainen, sydänlihas, joskus iho) voi hyödyttää Fabryn taudin diagnostiikassa ja elinten fibroosin asteen selvittämisessä.

Tehokkain tapa tunnistaa oireettomat Fabry-potilaat on tunnettujen sukujen seulonta. Fabryn tauti on syytä muistaa, jos potilaalla on alle 50-vuotiaana todettu tuntemattomasta syystä johtuva aivoinfarkti tai TIA, kardiomyopatia tai munuaisten vajaatoiminta.

Osalla potilaista oireet rajoittuvat yhteen elimeen (late onset disease, Fabry tyyppi 2). Lapsuudessa ja nuoruudessa potilaat ovat oireettomia. Oireet alkavat yleensä 40 ikävuoden jälkeen, ja usein todetaan joko vasemman kammion hypertrofia tai proteinuria.

Plasman lyso-Gb3 on tällä hetkellä ehkä herkin taudin aktiivisuuden seurantamenetelmä. Gb3-määritys ei diagnostiikassa korvaa geneettistä tai entsyymianalyysia.

Kuva 1. Fabryn taudin oireet lapsuudessa ja nuoruudessa.



Elinkohtainen hoito

Ennen entsyymikorvaushoitoa Fabryn taudin oireita ja elinmuutoksia hoidettiin oireenmukaisesti. Tätä hoitoa tarvitaan myös entsyymikorvaushoidon lisänä (**taulukko 1**).

Gb3 ei kerry munuaissiirteeseen, jonka viisivuotisennuste on keskimääräistä parempi. Sydänsiirteen oma entsyymituotanto voi estää sydänoireiden uusiutumista.

Entsyymikorvaushoito

Agalsidaasi alfa (Replagal) ja agalsidaasi beeta (Fabrazyme) saivat Euroopassa myyntiluvan vuonna 2001. Kumpaakin lääkettä annostellaan suoneen joka toinen viikko. Entsyymikorvaushoidon aiheet on kuvattu **taulukossa 2**.

Entsyymikorvaushoidon on osoitettu vähentävän Gb3-pitoisuutta veressä sekä kertymiä ihon, munuaisten ja sydämen verisuonten endoteelissä. Entsyymikorvaushoidon aikana kivun voimakkuus vähenee, mihin liittyy elämänlaadun paraneminen. Myös oireet ruoansulatuskanavassa,

Taulukko 1. Fabryn taudin elinkohtainen hoito.

Munuaiset

- ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja, jos proteinuria
- Dialyysihoito ja munuaissiirto munuaisten vajaatoiminnassa

Sydän

- ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja, jos sydämen supistushäiriö
- Trombosyyttejä estävä hoito
- Sydäntahdistin tai implantoitava defibrillaattori, jos esiintyy eteiskammiokatkoksia tai henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä.
- Sydämensiirto vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa

Hypertensio

- Käypä hoito -periaatteiden mukaan

Aivoverisuonet

- Trombosyyttejä estävä hoito

Vatsavaivat

- Oireenmukainen hoito

Iho

- Laserhoito auttaa kosmeettisesti, mutta ei estä uusien angiokeratoomien syntyä.

Silmät ja korvat

- Cornea verticillata ei tarvitse hoitoa.
- Kuulon heikentymä hoidetaan tavanomaisilla apuvälineillä.

Hermosto

- Kivun hoito kipulääkkeillä (saatetaan tarvita opioideja)
- Neuropaattiseen kipuun fenytoiini, karbamatsepiini, gabapentiini, topiramaatti

Psykye

- Masennuksen hoito tavanomaisten periaatteiden mukaan masennuslääkkeillä
- Ryhmän tuki potilaille ja heidän omaisilleen on tärkeää.

Keuhkot

- Tupakoinnin välttäminen
- Astmaattiset oireet hoidetaan tavanomaisesti.

akroparestesia ja hikoilemattomuus vähenevät, ja kuulo voi parantua.

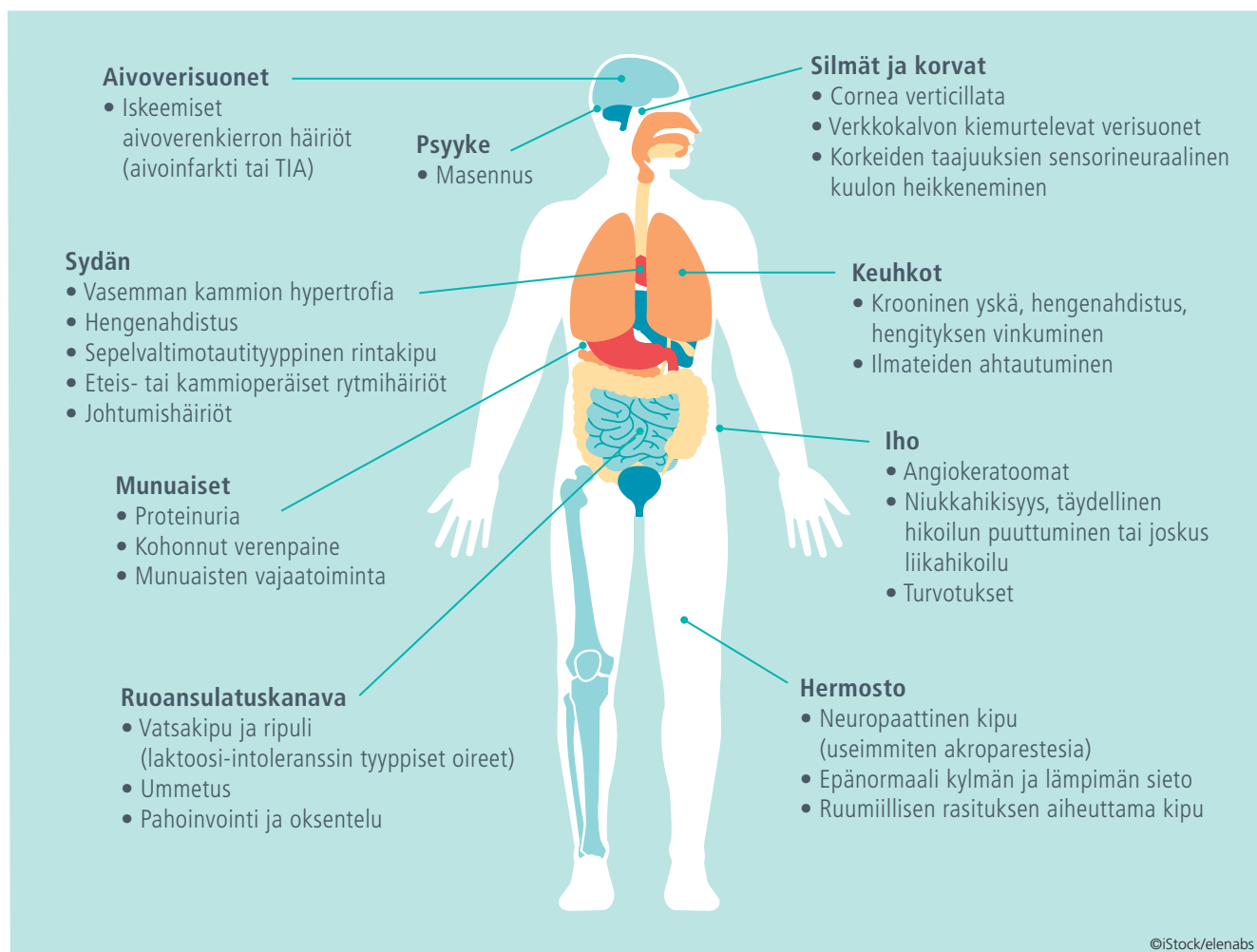
Entsyymikorvaushoito on vähentänyt vasemman kammion hypertrofiaa ja parantanut sydänlihaksen toimintaa potilailla, joiden sydänlihas ei ole vaikeasti fibrotisoitunut. Äkki-kuolemat ja sydänlihaksen fibrotisoitumisen eteneminen eivät esty, jos potilaalla on jo sydänlihaksen fibrotisoitumista. Useiden tutkimusten mukaan vaste entsyymikorvaushoidolle on sitä heikompi, mitä vaikeampi hypertrofia tai fibroosi on.

Useimmilla potilailla munuaistoiminnan heikkeneminen hidastuu entsyymikorvaushoidon aikana.

Taulukko 2. Fabryn taudin entsyymikorvaushoidon aiheet.

Miehet
Hoito aloitetaan niin nuorena kuin mahdollista (kun hoidon aiheuttama taakka on pienempi kuin taudin aiheuttama taakka) 8–10 vuoden iästä alkaen.
Naiset
Hoito aloitetaan seuraavissa tapauksissa: <ul style="list-style-type: none"> • Sydämen kaikukuvauksessa todetaan merkkejä kehittyvästä sydänlihassairaudesta • TIA tai aivoinfarkti • Todetaan merkkejä munuaissairaudesta (toistuva mikroalbuminuria tai glomerulusten vähentynyt suodatusnopeus tai munuaisbiopsiassa alkavaa fibrotisoitumista tai podosyyttien alkavaa deformaatiota). • Esiintyy neuropaattisia kipuja, joita ei tavanomaisin keinoin saada hallintaan.

Kuva 2. Fabryn taudin oireet ja löydökset aikuisiässä.



Jos munuaistoiminta on ollut jo huono, hoito ei estä munuaistoiminnan heikkenemistä tai sydän- ja verisuonitapahtumia toisin kuin niillä potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Jos potilaalla on proteinuria ja merkkejä glomerulusten sklerosoitumisesta ennen hoidon aloitusta, ei munuais-sairaudesta etenemistä voi estää.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa agalsidaasi beeta viivästytti pitkälle edennyttä Fabryn tautia sairastavien aikuisten ensimmäistä kliinistä tapahtumaa (munuais-, sydän- tai aivoverisuonitapahtuma tai kuolema) lumeseen verrattuna (riskin alenema 61 %).

Rekisteriaineiston perusteella agalsidaasi alfa hidasti viisivuotisseurannassa munuaistoiminnan heikkenemistä ja kardiomyopatian etenemistä. Arvioitu elinikä oli hoidetuilla miehillä pidempi (77,5 vuotta) kuin hoitamattomilla (60 vuotta). Tulosten arvioinnissa on otettava huomioon, että kyseessä on rekisteriaineiston ja

aiemmin julkaistun hoitamattomien potilaiden aineistojen vertailu. Agalsidaasi beetalla on havaittu samantyyppiset munuais- ja sydäntulokset 10 vuoden seurannassa.

Entsyymikorvaushoidon elämää pidemmän vaikutuksesta on alustavaa näyttöä. Myöhäisvaiheessa aloitetusta hoidosta ei ole odotettavissa yhtä suurta hyötyä. Nykyisen tutkimustiedon perusteella ei voida ottaa kantaa siihen, onko entsyymikorvausvalmisteiden välillä tehoeroa.

Entsyymikorvaushoidon kustannustehokkuudesta on tietoa rajallisesti. Arvion mukaan laatupainotteen lisäelinvuoden (QALY) hinta oli 351 622–3 282 252 euroa. Hoito on siis erittäin kallista.

Kotihoito

Entsyymikorvaushoito aloitetaan aina sairaalassa. Naisilla hoito voidaan siirtää kotiin varsin nopeasti,

koska heillä ei yleensä muodostu allergisia reaktioita aiheuttavia vasta-aineita. Miehillä vasta-aineet alkavat muodostua yleensä vasta 3–4 infuusion jälkeen, minkä takia heidän hoitoaan seurataan pitempään sairaalassa.

Entsyymikorvaushoito on voitu toteuttaa kotiympäristössä turvallisesti ja luotettavasti. Molemmilla entsyymikorvaushoidoilla on Suomessa erityiskorvattavuus. Hoidon hinta on 200 000–350 000 euroa potilasta kohden vuodessa.

Hoidon turvallisuus

Haitallisia tapahtumia on kirjattu 12–61 %:lla potilaista. Tavallisimpia ovat infuusioiden yhteydessä tulevat vilunväreet, kuume, pahoinvointi, päänsärky, oksentaminen, punoitus, rintakivut, nenän tukkoisuus, kutina, vapina, hengenahdistus, uneliaisuus ja akroparestesia. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai

SUOMALAISET FABRYN TAUTIA SAIRASTAVAT POTILAAT

Suomessa on tällä hetkellä elossa 95 potilasta, joilla on diagnosoitu Fabryn tauti, naisia 65 ja miehiä 30. Suomessa on todettu yhteensä 21 erilaista mutaatiota. Entsyymikorvaushoitoa saa 26 naista ja 22 miestä, ja 24 heistä on kotihoidossa.

Ensimmäiset entsyymikorvaushoidot annettiin Suomessa tammikuussa 2003 Tyksissä vuoden kestoisen tutkimusprojektin (13 potilasta) yhteydessä. Tutkimusprojektin päätyttyä hoidot loppuivat, mutta ne aloitettiin uudelleen noin 2,5 kuukauden tauon jälkeen potilaiden subjektiivisten oireiden lisääntyä.

Yhdeksän ensimmäistä potilasta on tällä hetkellä saanut hoitoa 13,5 vuoden ajan. Kolme potilasta on kuollut entsyymikorvaushoidon aikana, yksi massiiviseen aivoverenvuotoon, toinen sydämen vajaatoimintaan ja kolmas lymfoomaan. Yksi potilas on luopunut hoidosta, koska se ei lievittänyt kipuja. Kaksi potilasta on lopettanut hoidon, koska se haittasi elämää liikaa.

Kahdelle entsyymikorvaushoitoa saavalle miespotilaalle on tehty munuaissiirto. Yksi potilas oli saanut munuaissiirteen jo ennen entsyymikorvaushoidon alkua. Muilla hoidetuilla potilailla munuaistoiminta on säilynyt ennallaan. Kaksi entsyymikorvaushoidossa olevaa naispotilasta on saanut hoidon aikana aivoinfarktin. Useimmilla potilailla on todettu aivojen magneettikuvauksessa Fabryn tautiin liittyviä muutoksia, mutta neurologisia oireita heillä ei ole ollut.

Entsyymikorvaushoitoa 13 vuotta saaneiden potilaiden elämänlaatu (SF-36-mittari) on säilynyt ennallaan 5–6 vuotta hoidon alusta, mutta sen jälkeen huonontunut hieman normaalia ikääntymistä enemmän. Elämänlaatu on terveisiin verrattuna selvästi huonompi. Sydänlihaksen perfuusio oli Fabryn tautia sairastavilla merkittävästi heikentynyt terveisiin verrokkeihin nähden.

Suomalaisten potilaiden hoidon voidaan katsoa vakauttaneen Fabryn taudin sille tasolle, jossa se oli ennen hoidon aloitusta. Hoito ei kuitenkaan ole korjannut syntyneitä, mahdollisesti fibroottisia elinmuutoksia.



FABRYN TAUDIN OSAAMISKESKUKSEN TOIMINTA SUOMESSA

Suomessa Fabryn taudin hoitoon liittyvät keskustelut on keskitetty Turun yliopistolliseen keskussairaalaan, jossa toimii Fabryn taudin osaamiskeskus: www.vsshp.fi/fi/toimipaikat/tyks/osastot-ja-poliklinikat/Sivut/fabryn-taudin-osaamiskeskus.aspx.

Tyksin Fabry-ryhmä antaa suosituksia hoidon aloittamisesta ja seuraa potilaiden hoitoa koko Suomessa yhdessä potilaiden kotipaikkakuntien hoitotiimien kanssa. Potilaiden alkudiagnostiikka, entsyymikorvaushoidon käytännön toteutus ja seuranta tapahtuvat heidän kotisairaaloissaan.

Ryhmän tavoite on nähdä jokainen Fabry-potilas tämän kotisairaalaan yhdessä paikallisen hoitotiimin kanssa vähintään kerran vuodessa. Menettely pyrkii takaamaan tasavertaisen hoidon ja seurannan kaikille Fabry-potilaille asuinpaikkakunnasta riippumatta.

Vuodesta 2010 käytössä ollut työskentelytapa, jossa Fabry-asiantuntijat matkustavat potilaiden luo ja tapaavat useita potilaita yhden päivän aikana, on yhtenäistynyt seuranta. Aiemmin potilas matkusti Turkuun lyhyttä vastaanottoa varten. Tapaamiset kuitenkin peruuntuivat usein hankalien yhteyksien ja kustannusten takia.



keskivaikeita ja vähenevät entsyymikorvaushoidon keston myötä.

Haittavaikutukset ovat hoituneet infuusionopeuden hidastamisella tai infuusion hetkellisellä keskeytyksellä. Myös ehkäisevää lääkitystä on saatettu tarvita. Haittavaikutukset eivät yleensä johda hoidon lopettamiseen.

Infuusioreaktiot ovat yhteydessä vasta-aineisiin, joita kehittyi 16–90 %:lle entsyymikorvaushoitoa saavista potilaista. Ne saattavat huonontaa hoitotulosta. Agalsidaasi alfaa annettaessa vasta-aineita on muodostunut vähemmän kuin agalsidaasi beetaa käytettäessä.

Rekisterit

Entsyymikorvaushoidon tuloksista on tarpeen kerätä lisää tietoa, koska harvinaislääkkeiden tehoa on vaikea osoittaa kontrolloiduilla lääketutkimuksilla. Rekistereihin perustuvat tutkimukset ovat korvaamattomia tiedonlähteitä taudin ymmärtämisen lisäämiseksi.

Entsyymikorvaushoitovalmisteiden myyntilupien haltijat ylläpitävät lääkeviranomaisten vaatimuksesta potilasrekistereitä. Rekistereistä voidaan tehdä päätelmiä suuremmista potilasmääristä kuin kunkin keskuksen muutamasta kymmenestä–sadasta potilaasta.

Kaitsijaproteiinihoito

Uusista hoitovaihtoehdoista kaitsijaproteiinihoito vaikuttaa lupaavimmalta. Varsinkin naispotilailla entsyymien määrä saattaa olla normaali, mutta se voi olla väärin laskostunut tai epävakaata, mikä estää sen normaalin liikkumisen lysosomiin. Kaitsijaproteiinit ovat pieniä molekyylisiä ligandeja, joita voidaan antaa suun kautta ja jotka kiinnittyvät väärin laskostuneeseen entsyymiin. Ne edistävät entsyymien oikeaa laskostumista ja kuljetusta.

Kaitsijaproteiinin lisäksi alfgalaktosidaasi A:n aktiivisuutta potilailla, joilla on missense-mutaatio. Kyseinen mutaatio esiintyy puolella suomalais-

sista entsyymikorvaushoitoa saaneista potilaista, hoitamattomista 65 %:lla.

Kaitsijaproteiini migalastaatti (Galafold) pienentää plasman lyso-Gb3-pitoisuutta ja virtsan Gb3-pitoisuutta merkitsevästi lumeeseen verrattuna. Myös munuaistoiminnan heikkeneminen hidastuu ja vasemman kammion massaindeksi pienenee. Muutokset olivat samaa luokkaa kuin aiemmin julkaistuissa entsyymikorvaushoidon tutkimuksissa. Myös ruoansulatuskanavaoireet vähenivät.

Migalastaatin etuna on suun kautta tapahtuva annostelu ja infusoitua entsyymiä suurempi jakaantumistilavuus, mikä saattaa viitata parempaan kudos-hakuisuuteen. Migalastaatin siedettävyyden on hyvä. Se ei kuitenkaan toimi kaikissa mutaatioissa. ●

KIRJALLISUUTTA

- Beck M, ym. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Gen and Metab Reports* 2015; 3: 21–7.
- Biegstraaten M, ym. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10: 36–46.
- El Dib R, ym. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art No.;CD006663.
- Germain DP, ym. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. *N Engl J Med* 2016; 375: 545–55.
- Kantola I, ym. Fabryn tauti. *Duodecim* 2012; 128: 729–39.
- Penttinen M, ym. Fabryn tauti ja suositus sen diagnostiikasta, seurannasta ja hoitolinjoista Suomessa. *Duodecim* 2004; 120: 2407–14.

