

FABRYHO CHOROBA A MOŽNOSTI JEJ LIEČBY ENZÝMOVOU SUBSTITUČNOU TERAPIOU

Vlasta Kákošová

Nemocničná lekárň, Detská fakultná nemocnica s poliklinikou, Bratislava

Fabryho choroba je na X-chromozóm viazané dedičné metabolické ochorenie, charakterizované defektom odbúravania glykosfingolipidov. Tieto sa v dôsledku ochorenia hromadia v rôznych tkanivách vo forme hustých depozitov. Základnou príčinou ochorenia je mutácia génu lokalizovaného na dlhom ramienku X-chromozómu, kódujúceho lyzozomálny enzým alfa-galaktózidáza A. Fabryho choroba (FCH) je tiež známa ako Andersonova-Fabryho choroba alebo angiokeratoma corporis diffusum. Patrí medzi zriedkavo sa vyskytujúce ochorenia, označované aj ako „orphan diseases“. FCH je progresívne ochorenie a jej prognóza bez liečby je zlá. Pokroky vo farmaceutickom priemysle ponúkajú nové terapeutické možnosti v paliatívnej (symptomatickej) liečbe, vedúce k miernemu zlepšeniu prognózy. Priemerná očakávaná dĺžka života u postihnutých mužov je 50–60 rokov. Postihnuté ženy sa dožívajú 60–70 rokov. Ich prognóza je vo všeobecnosti lepšia ako u mužov, u ktorých sa v neskorších rokoch života prejavujú závažné príznaky ochorenia. Najčastejšou príčinou úmrtia sú kardiovaskulárne príhody a renálne zlyhanie. K významnému prelomu došlo v roku 1989, keď Kornreich so spolupracovníkmi rozlúštili genetický kód enzýmu alfa-galaktózidázy, čo umožnilo jeho laboratórnu prípravu. Enzýmová substitučná terapia (EST) prináša zlepšenie kvality života pre pacientov s FCH a niektorých z ďalších zriedkavo sa vyskytujúcich ochorení. Pre substitučnú liečbu sú dostupné dva komerčné prípravky alfa-galaktózidázy A. Oba sú pripravované umelo, z geneticky upravených buniek: z kultivovaných ľudských fibroblastov v prípade agalaktózidázy-alfa (REPLAGAL™) a z ovariálnych buniek čínskych škrečkov pri agalaktózidáze-beta (FABRAZYME®).

Kľúčové slová: Fabryho choroba, lyzozomové ochorenia, enzýmová substitučná terapia.

FABRY DISEASE AND POSSIBILITIES OF ITS TREATMENT WITH ENZYME REPLACEMENT THERAPY

Fabry disease is an X-linked, hereditary metabolic disorder characterized by a defect in the degradation of glycosphingolipids. It leads to their accumulation as lysosomal dense bodies in various tissues. The underlying cause is mutation in the gene located on the long arm of the X chromosome encoding the lysosomal enzyme, α -galactosidase A. Fabry disease (FD) is also known as Anderson-Fabry disease or angiokeratoma corporis diffusum. It belongs to rare disorders, so-called „orphan diseases“. FD takes a progressive course and the prognosis, if untreated, is bleak. Advances made in the pharmaceutical industry have offered new therapeutic possibilities in palliative (symptomatic) treatment, leading to a slight improvement in prognosis. The average life expectancy of affected males is 50–60 years. Female patients survive to their sixth or seventh decade of life. Their prognosis is generally better than in male patients with more serious manifestations of the disease occurring later in life. The main causes of death are cardiovascular events and renal failure. A major breakthrough came in 1989, when Kornreich and co-workers deciphered the genetic code of α -galactosidase, enabling the enzyme to be produced laboratory. Enzyme replacement therapy (ERT) has brought improving quality of life for the patients with FD and some of the others orphan diseases. Two commercial products of α -galactosidase A are available for ERT. Both are produced artificially from genetically engineered cells: cultured human fibroblasts in case of agalactosidase-alfa (REPLAGAL™); and Chinese hamster ovary cells in the case of agalactosidase-beta (FABRAZYME®).

Key words: Fabry disease, lysosomal diseases, enzyme replacement therapy.

Klin Farmakol Farm 2007; 21: 27–30

Zriedkavo sa vyskytujúce ochorenia (Orphan Diseases)

Fabryho choroba patrí do skupiny ochorení označovaných ako „orphan diseases“. Orphan diseases sú zriedkavo sa vyskytujúce ochorenia s prevalenciou nižšou ako 5 chorých/10 000 obyvateľov. Výskum a vývoj liekov pre relatívne malé množstvo pacientov s takýmito ochoreniami je finančne veľmi náročný. So zlepšujúcimi sa možnosťami diagnostiky týchto ochorení vzrastá preto snaha podporiť výrobcov liekov, aby bola umožnená liečba aj tejto skupiny pacientov.

Aj legislatíva EÚ platná od roku 2000 podporuje vývoj „orphan“ liekov (tzv. lieky – sirotky), je vytvorený ich register, systém finančnej podpory ich výskumu, predregistračnej fázy vývoja a registrácie. Pomoc poskytuje aj Európska lieková agentúra (EMA), napríklad formou kvalifikovaných bezplatných odborných rád, výhod po zaregistrovaní prípravku,

registrácie centralizovanou procedúrou a znížením poplatkov za registračný proces (1).

Patofyziológia Fabryho choroby (angiokeratoma corporis diffusum)

Je to vrodená choroba charakterizovaná multiorgánovým postihnutím pri metabolickom deficite degradácie glykosfingolipidov, (hlavne globotriaolylceramidu – GL-3, menej galaktozylglukozylceramidu), vedúce k ich ukladaniu v lyzozómoch organizmu. Dochádza tak k poškodeniu štruktúry a funkcie viacerých orgánov, najmä však kardiovaskulárneho systému a obličiek.

Spôsobuje ju nedostatočná aktivita lyzozomálneho enzýmu alfa-galaktózidázy A. Pri jej nedostatku sa v lyzozómoch (lyzozomová choroba) hromadí neutrálny glykosfingolipid, ktorý poškodzuje štruktúru a funkciu viacerých orgánov (2, 3).

História objavu ochorenia

V roku 1898 dvaja dermatológovia William Anderson z Anglicka a Johannes Fabry z Nemecka nezávisle na sebe opisali pacientov s kožnými zmenami, ktoré nazvali angiokeratómy. Anderson opísal prípad 39-ročného muža u ktorého bola okrem kožných abnormalít zistená aj proteinúria, deformácie prstov rúk, varikozity žíl na končatinách a opuch charakteru lymfedému. Na základe týchto príznakov predpokladal, že sa zrejme jedná o celkové ochorenie, ktoré by mohlo byť charakteristické abnormálnymi cievami nielen na koži, ale aj v obličkách.

Fabry opísal prípad 13-ročného chlapca s nodulárnou purpurou, ktorého potom 30 rokov pozoroval. V literatúre sa preto stretávame aj s názvom Fabryho-Andersonova choroba, dnes sa však častejšie používa termín Fabryho choroba. Podľa ko-

ných znakov sa tiež označuje ako angiokeratoma corporis diffusum (2, 3).

Ďalší autori opísali aj iné charakteristické znaky, ako napríklad znížené potenie pri atrofii potných žliaz a podali dôkaz o aneurizmatickej dilatácii kapilár. Pompen a kol. (4) z vyšetrenia nekroptických vzoriek dvoch bratov, ktorí zomreli na zlyhanie obličiek zistili, že v cievnych štruktúrach tela sa nachádzajú abnormálne vakuoly a po prvý krát vyslovili teóriu, že sa jedná o kumulujúcu sa chorobu patologického ukladania. V roku 1963 Swely a Klionsky popísali ich chemickú podstatu, preukázali, že sú to neutrálne glykosfingolipidy. Brady v roku 1967 odhalil, že príčinou ukladania sa týchto látok je defekt v aktivite enzýmu alfa-galaktozidáza A (alfa-Gal A). Kornreich a spol. v roku 1989 dešifrovali genetický kód enzýmu alfa-galaktozidáza A, čo umožnilo pripravovať ho laboratórne (2).

Genetický prenos Fabryho choroby

Defektný gén kódujúci enzým alfa-Gal A je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu X a je prenášaný ako recesívny znak. Ženské nosičky prenášajú tento defektný gén na polovicu svojho potomstva, zatiaľ čo hemizygotní muži ho prenášajú na všetky svoje dcéry. Je hypotéza, že počas embryonálneho vývoja u žien je jeden z týchto dvoch X chromozómov náhodne inaktívovaný, druhý ostáva aktívny so všetkými genetickými informáciami. Ak teda chromozóm nesúci defektný gén ostane aktívny vo väčšine buniek heterozygotných mužov, pravdepodobnosť manifestácie ochorenia je vysoká. Doposiaľ bolo identifikovaných už 200 mutácií tohoto génu. Zdá sa, že jednotlivé rodiny majú pre ne špecifické mutácie nazývané „privátne mutácie“. Klinická manifestácia veľmi závisí na špecifickom type mutácie (2, 5, 6).

Klinické prejavy Fabryho choroby

Ochorenie sa v detstve začína typickými epizódami bolesti a diskomfortu rúk a nôh. Kožné prejavy patria medzi najčastejšie pozorované. Typické sú angiokeratómy, ktoré bývajú lokalizované hlavne v oblasti medzi pupkom a kolenami, alebo na slizniciach. Už od detstva majú pacienti problémy so zníženým potením (hypohidróza). Typické sú záchvatovité horúčkovoité stavy, bolestivé krízy, závraty, parestézie a s pribúdajúcim vekom ischemické cievne mozgové príhody. Veľmi často sa vyskytuje postihnutie obličiek. Prejavuje sa najskôr formou mikroalbuminúrie. S progresiou postihnutia endotelu sa zvyšuje proteínúria a nezriedka dochádza k ťažkej devastácii glomerulov, čo môže viesť ku terminálnemu renálnemu zlyhaniu. Časté, avšak väčšinou asymptomatické bývajú depozity v oku. V rohovke sa objavujú subepiteliálne opacity. V šošovke možno nájsť gra-

Tabuľka 1. Morbus Fabry (Fabryho-Andersonova choroba)

Dedičné metabolické ochorenie
Dedí sa autozómovo recesívnym spôsobom s väzbou na chromozóm X
Gén pre enzým alfa-galaktozidázu A je lokalizovaný v dlhom ramienku chromozómu X, v oblasti Xq 22.1
V súčasnosti je rozpoznaných už 200 rôznych mutácií podmieňujúcich enzymatický defekt
Výskyt ochorenia sa odhaduje na 1:40 000

Tabuľka 2. Klinické prejavy Fabryho choroby, ako pribúdajú s vekom pacienta

detstvo	dospievanie	dospelý vek
bolesti končatín, akútne parestézie	bolesti brucha, diarrhoea, nauzea	srdcové ochorenie (hypertrofická kardiomyopatia)
edémy viečok	edémy, proteínúria, hematuria	poškodenie renálnych funkcií až renálna insuficiencia
angiokeratómy	angiokeratómy	cerebrovaskulárne príhody
narušené potenie	hypohidróza, anhidróza, opakované relapsy horúčok	neurologické nálezy imitujúce sklerózu, vertigo, nedoslýchavosť
periférne vazospazmy		
intolerancia tepla a chladu	lymfadenopatia	bolesti brucha, diarrhoea, nauzea
psychické problémy (depresia)	únava	angiokeratómy
očné abnormality	očné abnormality	očné abnormality (cornea verticillata, Fabryho katarakta)

nulárne depozity, niekedy vzniká presenilná katarakta. Na spojivkách a sietnici možno vidieť postihnutie drobných cievok. Nedoslýchavosť až hluchota býva sprevádzaná závratmi pri postihnutí labyrintu ucha (2, 3, 5, 6, 7, 8).

Barras a Maire (9) publikovali kazuistiku o progresívnej strate sluchu pri Fabryho chorobe. Opísali pacienta, ktorého strata sluchu je spojená s problémami vnútorného ucha. Postihnutia GIT-u a pečene nebývajú spravidla závažné. Vyskytujú sa funkčné poruchy čriev v dôsledku dysfunkcie autonómnej inervácie, čo sa prejavuje u pacienta epizodickými hnačkami. Na respiračnom systéme sa ochorenie prejavuje obštrukciou dýchacích ciest. Najzávažnejšie je spolu s renálnym postihnutím kardiovaskulárne. Ukladanie glykosfingolipidov v endotele vedie ku organickému či k funkčnému postihnutiu srdca. Dochádza k vzniku angíny pectoris, infarktu myokardu či k nemej ischemii myokardu. Zmeny v myokarde majú charakter hypertrofickej kardiomyopatie, dochádza k poškodeniu chlopní. Postihnutý býva hlavne sinusový uzol a celý prevodový systém srdca. Poruchy tvorby a šírenia vzruchu môžu u pacienta viesť až ku potrebe implantácie kardiostimulátora (2, 5, 6, 7).

Bzdúch a kol. (10) opísali prípad 46-ročného pacienta s Fabryho chorobou u ktorého akumulácia patologického materiálu v srdci spôsobila restriktívnu kardiomyopatiu s hypertrofiou ľavej komory a s restriktívnym plnením a redukovanou diastolickou funkciou pravej komory. Klinické príznaky Fabryho choroby bývajú dramatickejšie u mužov, zintenzívňujú sa s pribúdajúcim vekom a stávajú sa čoraz závažnejšími. Heterozygotne ženy sú prenášačky a môžu

Obrázok 1. Fabryho choroba – cornea verticillata



Obrázok 2. Kožné prejavy Fabryho choroby



mať miernejšiu formu ochorenia (2, 3, 5). Stručný prehľad klinických prejavov udáva tabuľka 2.

Prognóza

Je u kauzálnie neliečených pacientov závažná. U hemizygotných mužov je udávaná priemerná dĺžka života 40–45 rokov. U heterozygotných žien je prognóza lepšia. V posledných rokoch publikované údaje ukazujú, že aj u žien sú často pozorované rozličné klinické prejavy choroby, i keď sú v porovnaní s mužmi menej intenzívne, alebo sa vyskytujú v neskoršom období. Hlavnou príčinou smrti pacientov

s FCH bývajú: arytmie, náhle koronárne a cievne mozgové príhody a komplikácie súvisiace s chronickým renálnym zlyhaním. (2, 3, 6, 8, 11).

Diagnostika Fabryho choroby

Diagnóza Fabryho choroby vychádza z dôkladnej anamnézy pacienta a z klinického obrazu ochorenia (multiorgánové postihnutie, akroparestázie, algické krízy, angiokeratómy). Ďalej z oftalmologického vyšetrenia štrbinovou lampou, z EKG a echo-kardiografického vyšetrenia. Typický je biopťický nálež ukladania patologického materiálu. Správnosť diagnózy potvrdzuje aj prítomnosť enzymatického defektu. Zisťuje sa zníženie aktivity alfa-Gal A. U postihnutých mužov sa vyšetruje enzymová aktivita alfa-Gal A v plazme, v periférnych leukocytoch alebo vo fibroblastoch. U žien sa diagnostika robí dôkazom zvýšeného vylučovania GL-3 do moču alebo určením špecifickej mutácie príslušného génu. Ako dôkaz slúži prítomnosť dvojlopných substancií glykosfingomyelínu v tubulárnych epiteliách v močovom sedimente. V posledných rokoch je preukazné aj genetické vyšetrenie, určenie mutácie génu v oblasti Xq 22. Keďže sa jedná o dedičné ochorenie, aj neskoré určenie diagnózy má svoj význam, lebo sa tým vytvorí možnosť včasnej diagnostiky a účinnej terapie pre iných postihnutých členov potenciálne ohrozenej rodiny (2, 3, 6, 7, 11).

Terapeutické možnosti

U pacientov s Fabryho chorobou doposiaľ nie je v SR ani v krajinách EÚ bežne zavedená kauzálna liečba, aj vzhľadom na jej finančnú náročnosť. Pacienti sú často liečení len symptomaticky. Liečba spočíva v tlmení bolesti podávaním paracetamolu, karbamazepínu či hydantoínov, ACE-inhibítorov a antihypertenzívnych liekov na spomalenie rýchlosti redukcie renálnej funkcie a v terapii kardiovaskulárnych komplikácií sa uplatnili antiarytmiká. Pri závažnom ochorení srdca môže pomôcť implantácia kardiostimulátora. Pokrokom je možnosť hemodialyzačnej liečby formou kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýzy (CAPD) u pacientov v štádiu renálneho zlyhania s perspektívou transplantácie obličiek. Veľkým prínosom je možnosť kauzálny liečby aplikáciou chýbajúceho enzýmu. Symptomatická liečba však ani v súčasnosti nestratila svoj význam a zostáva vhodným doplnkom substituenej enzymoterapie (2, 6, 7, 8).

Kauzálna liečba – substitúcia enzýmom alfa-Gal A

Veľkým liečebným prelomom je možnosť podania chýbajúceho enzýmu alfa-Gal A s naviazaným manoso-6-fosfátom (M6P), vďaka ktorému sa enzým dostáva do bunky. V súčasnosti sú

Tabuľka 3. Kategorizácia liekov platná v Slovenskej republike od 1. 1. 2007

Fabrazyme plv inf. 1 × 35mg

F, IO, P, súhlas RL, Maximálna cena za 1 balenie (ampulku): 186.340,10 Sk.

F – finančne náročná terapia, IO – indikačné obmedzenie, P – pediater, Replagal inj. – nie je zaradený v platnej kategorizácii liekov v SR.

na enzymatickú substituennú terapiu (Enzyme Replacement Therapy – ERT) registrované agalidáza alfa-Replagal™ a agalidáza beta-Fabrazyme®. Agalidáza beta (Fabrazyme inj. lyof. 1 × 35 mg) je rekombinantná forma alfa-galaktózy A a vyrába sa rekombinantnou DNA technológiou (2, 3, 5, 6). Skúsenosti s touto liečbou získalo aj pracovisko I. Detskej kliniky v Detskej fakultnej nemocnici s poliklinikou (DFNSP) v Bratislave v rámci klinickej štúdie: „Study AGAL-017-01 Multi-center, Open-Label Study of Low Dose Maintenance Treatment of Fabrazyme Replacement Therapy in Patient with Fabry Disease“. Investigátorom tejto štúdie bol doc. MUDr. V. Bzdúch, CSc. Štúdia zahŕňovala 20 pacientov v 4 centrách (Česká republika, Slovenská republika, Poľsko, Estónsko), z toho 2 pacienti boli z DFNSP. Cieľom štúdie bolo overiť účinnosť, bezpečnosť iniciálneho dávkovania Fabrazymu v dávke 1 mg/kg a následne nízkych dávok 0,3 mg/kg na hladinu GL-3 v cievnom endotele obličiek, vaskulárneho endotelu kože ako aj stabilizáciu ochorenia z hľadiska kardiálneho, renálneho a cerebrovaskulárneho. Štúdia prebiehala v období rokov 2003 až 2005. Do štúdie boli zaradení dvaja pacienti, narodení v roku 1952 a 1979. V dvojtyždňových intervaloch im bola podávaná infúzia asepticky pripraveného Fabrazymu. Prvých 6 mesiacov v dávke 1 mg/kg hmotnosti, ďalších 18 mesiacov v zníženom dávkovaní 0,3 mg/kg hmotnosti. Infúzia trvala približne 4–6 hodín a riadila sa reakciou pacienta. Počiatočná rýchlosť infúzie by nemala prekročiť 0,25 mg/min, aby sa minimalizoval možný výskyt reakcií na infúziu. Pacienti boli premedikovaní, 1 hodinu pred infúziou im bolo podané 1 000 mg paracetamolu (15 mg/kg) per os. Podľa potreby ibuprofén, antihistaminiká, hydrokortizón. Monitoring bezpečnosti ERT liečby spočíval aj v prevencii vzniku NÚL (premedikácia pred infúziou, rýchlosť tečenia infúzie, sledovanie tvorby protilátok IgG voči agalidáze beta, tvorby protilátok IgE (vo všeobecnosti sa pozoruje len u obmedzeného počtu pacientov). Sledovanie iných možných reakcií pacienta na infúziu, ako sú horúčka/zimnica, dušnosť a tlak na prsiach. Pacientom bola stanovovaná plazmatická hladina alfa-Gal A, vykonaná biopsia kože, obličiek a ďalšie potrebné vyšetrenia. Na štúdiu sa podieľali okrem I. Detskej kliniky aj ďalšie pracoviská DFNSP. Aj klinický farmaceut participoval na tejto 2-ročnej klinickej štúdiu, okrem iného aj aseptickou prípravou infúzií pre pacientov. Po ukončení štúdie jeden

pacient naďalej úspešne pokračuje v ERT liečbe v dávkovaní 1 mg/kg telesnej hmotnosti (2 amp.) á 2 týždne i. v. infúzií (11). Keďže sa jedná o finančne náročnú terapiu, hraená liečba podlieha predchádzajúcemu schváleniu revíznym lekárom (RL). Túto liečbu môže indikovať pediater z Centra dedičných metabolických chorôb Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave u pacientov s diagnózou Fabryho choroby potvrdenou enzymologickým vyšetrením s veľmi nízkou enzymatickou aktivitou, alebo s nízkou enzymatickou aktivitou a zároveň orgánovou symptomatológiou.

Frekvencia výskytu Fabryho choroby

Fabryho choroba, ako zriedkavé ochorenie, nemusí byť včas diagnostikovaná. Výskyt ochorenia sa odhaduje na 1:40 000. Môže sa stať, že diagnóza a príčina pacientových závažných zdravotných následkov, ako sú zlyhanie obličiek, infarkt myokardu alebo náhla cievna mozgová príhoda bude stanovená až post mortem. Niekedy až vtedy sú geneticky vyšetřovaní rodinní príslušníci pacienta. Dokumentuje to aj Hůlková a kol. (12) v kazuistike 63-ročnej ženy s klinickou diagnózou hypertenzie, aterosklerózy koronárnych a končatinových tepien, tromboembolizmu do cievneho mozgového riečišťa a s prevodovými poruchami činnosti srdca. Pri sekcii bolo ako ďalší nálež dokázané lyzozomálne ukladanie neutrálnych glykosfingolipidov v kardiomyocytoch, v hladkej svalovine medie artérií (srdce, obličky, slezina) v bunkách renálnych glomerulov a v epiteliách Henleovej slučky. Ukladanie neviedlo k preukázateľným orgánovým poruchám s výnimkou srdca, kde sa nepochybne významne podieľalo na hypertrofii svaloviny. Vyšetrením rodinných príslušníkov bola u 41 ročného syna pacientky zistená kombinácia renálnych, kardiálnych a kožných zmiernených pre Fabryho chorobu, ktorá však nebola klinicky diagnostikovaná. Diagnózu potvrdil: dôkaz deficitu alfa-Gal A v periférnych leukocytoch a bodové mutácie génu. U 15-ročnej vnučky bol biochemicky a molekulárne geneticky dokázaný heterozygotný stav Fabryho choroby v preklinickom štádiu. Na včasnú diagnostiku Fabryho choroby sa zamerl Spada a kol. (13), ktorí urobili skrining aktivity alfa-Gal A v krvi 37 104 talianskych novorodencov mužského pohlavia. Výskyt deficitu enzýmu bol potvrdzovaný opakovaným testom. Diagnosticky preverení enzýmovou a mutačnou analýzou boli aj ich príbuzní. Rodinné štúdie objavili doposiaľ nedi-

agnostikovanú Fabryho chorobu v skupine príbuzných. V tejto populácii výskyt deficiencie alfa-Gal A bol 1:3 100 a pomer neskorej manifestácie ku klasickému fenotypu bol 11,1:1. Ak by sa brali do úvahy len mutácie spôsobujúce známe ochorenia, incidencia ochorenia by bola 1:4 600 s pomerom neskôr sa prejavujúceho ochorenia ku klasickým fenotypom 7:1. Tieto výsledky naznačujú, že neskôr sa prejavujúci fenotyp Fabryho choroby je nedostatočne diagnostikovaný u mužov s kardiálnymi, cerebrovaskulárnymi a renálnymi ochoreniami. Rozpoznanie týchto pacientov by umožnilo familiárny skrining a skoršiu terapeutickú intervenciu.

Klinická a finančná efektívnosť ERT

Diskutovanou a stále otvorenou zostáva otázka vzájomnej klinickej a finančnej efektívnosti enzymatickej substitučnej terapie Fabryho choroby. Connock a kol. (14) publikovali pokus o systematický prehľad klinickej a finančnej efektívnosti liečby u pacientov s Fabryho chorobou a mukopolisacharidózou 1. typu (MPS 1) enzymatickou substitučnou terapiou. Dospeli k záveru, že ERT pre liečbu priemerného pacienta s Fabryho chorobou a MPS 1 prekračuje normálnu hornú hranicu finančnej efektívnosti. Navrhujú preto systematické riešenie zhromažďovaním poznatkov o zistených ochoreniach a priebehu liečby, aby sa mohla lepšie určiť jej efektívnosť. ERT môže prispieť k stabilizácii funkčného stavu aj a pacientov v pokročilejších štádiách orgánového postihnutia. Pravdepodobne však existuje istá hranica, keď sa pre pokročilé orgánové poškodenie už od tejto liečby nedá očakávať primeraný liečebný efekt. Je preto vhodné začať liečbu čím skôr a neodkladať ju až do vývoja proteinúrie, resp. hypertrofií ľavej komory. Symptomatická

liečba zostáva vhodným doplnkom substitučnej enzymoterapie. Nezodpovedanou otázkou tiež zostáva, kedy sa má začať liečba u detí a u žien, symptomatických heterozygotiek (6).

Záver

Pokrok v poznaní umožňuje stále presnejšie diagnostikovať pravé príčiny mnohých ochorení až na molekulárnej úrovni. Aj v prípade Fabryho choroby sa za jej závažnými renálnymi či kardiovaskulárnymi následkami skrýva deficit enzýmu alfa-Gal A. Stáva sa, že toto ochorenie nebýva z rôznych dôvodov diagnostikované. Skupina pacientov s Fabryho chorobou je v porovnaní s inými typmi ochorení malá. Pre výrobcov liekov sú potom výskum, vývoj a výroba takýchto prípravkov finančne nákladné a malý

odbyt pri reálnej cene nemusí priniesť aj nutne potrebný zisk. Tento fakt sa snaží riešiť aj legislatíva EÚ a motivovať výrobcov „orphan drugs“. Vzhľadom aj na finančnú náročnosť liečby stále ešte zostáva okrem iných nezodpovedaná aj etická otázka dostupnosti diagnostiky a následnej indikácie tohto typu liekov každému pacientovi, ktorý ich potrebuje. Substitučnú enzymovú terapiu indikuje a riadi špecialista na metabolické ochorenia.

PharmDr. Vlasta Kákošová

Nemocničná lekáreň, Detská FNsP, Limbová 1
833 40 Bratislava, Slovenská republika
e-mail: kakosova@dfnsp.sk

Literatúra

1. Kuželová M. Čo priniesla Európska lieková legislatíva v oblasti „orphan“ liekov pre pacientov so zriedkavo sa vyskytujúcimi ochoreniami? Farm Obzor 2006; 75: 131–132.
2. Bultas J, Sudheera M, Karetová D. Fabry disease. In: Zimran A, ed. Glycolipid Storage Disorders. Abingdon, UK: Adis Communications, 2004: 39–48.
3. Karetová D. Lysosomální stádavé nemoci v dospělosti – je naděje na kauzální léčbu? Sanquis 2001; 16: 34.
4. Pompen AWM, Ruiters M, Wyers JJG. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease: two autopsy reports. Acta Med Scand 1947; 128: 234.
5. Siamopoulos KC. Fabry disease: Kidney involvement and enzyme replacement therapy. Kidney Internat 2003; 65:744–753.
6. Hlavatá A, Kovács L. Skúsenosti s enzymovou substitučnou terapiou u mukopolysacharidózy. Č-S Pediat 2006; 61 (10): 593–598.
7. Hlavatá A, Kovács L. Náhradná enzymoterapia lyzozómových ochorení. Ambul Terap 2006; 3: 10–12.
8. Šašinka M. Morbus Fabry. In: Šašinka M, Nyulassy Š, Badalík L, eds. Vademecum medici, 6 prepracované, doplnené a rozšírené vydanie. Martin: Vydavateľstvo Osveta, 2003:1514–1515.
9. Barras FM, Maire R. Progressive hearing loss in Fabry's disease: a case report. Euro Arch Otorhino-Laryngology 2006; 263: 668–691.
10. Bzdúch V, Holán M, Brucknerová I, et al. Dedičné metabolické poruchy ako príčiny kardiomyopatie. Č-S Pediat 2005; 60: 462.
11. Kákošová V, Bzdúch V. Farmakoterapia Fabryho choroby liekom typu „orphan drugs“. Farm Obzor 2006; 75: 132.
12. Hůlková H, Ledvinová J, Poupětová H, Bultas J, Zeman J, Elleder M. Pitevní diagnóza Fabryho nemoci u heterozygotky vedoucí k rozpoznání nediagnostikované manifestní nemoci v rodině. Čas Lék Čes 1999; 138: 660–664.
13. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. Am J Hum Genet 2006; 79: 31–40.
14. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. Health Technol Assessm 2006; 10: 111.