

STROKOVNA OPREDELITEV FABRYJEVE BOLEZNI IN PROTOKOL ENCIMSKEGA NADOMESTNEGA ZDRAVLJENJA NA DOMU

KAJ JE FABRYJEVA BOLEZEN?

V človeškem telesu ves čas poteka veliko število različnih presnovnih procesov, da iz hrane pridobimo energijo, obnovljamo dele organov in izločamo snovi iz telesa. Če se le pri eni sami stopnji tega zapletenega mehanizma zgodi napaka, se lahko poruši celo zaporedje dogodkov, kar povzroči bolezen. Tudi Fabryjeva bolezen nastane na podoben način, saj telo zaradi napake delovanja encima alfa galaktozidaze A ne more pravilno razgrajevati določenega presnovka, ki ga strokovno poimenujemo globotriaozilceramid (Gb-3). Nerazgrajeni presnovki se kopičijo v različnih organih, okvarijo žile še posebej v srcu, ledvicah in možganih, kar vodi v potencialno življenjsko nevarne zaplete.

Vzrok za kopičenje Gb-3 in s tem Fabryjeve boleznii je pomanjkanje ali popolna odsotnost encima alfa galaktozidaze A, kar je posledica genetske spremembe na genu za ta encim.

KAKO POGOSTA JE FABRYJEVA BOLEZEN?

Fabryjeva bolezen je zelo redka bolezen, vendar pa so študije s presejalnimi testi novorojencev za Fabryjevo bolezen pokazale višjo pojavnost, ko je bila presoja glede na število bolnikov. Glede na ugotovljeno število bolnikov v odrasli populaciji, je bila prevalenca ocenjena na 1:40.000 odraslih moških. Prizadene lahko vse etnične skupine ljudi.

KAKO SE FABRYJEVA BOLEZEN DEDUJE?

Vsaka človeška celica ima 46 kromosomov (23 parov). Triindvajset kromosomov podedujemo od matere in 23 od očeta, en par predstavljata spolna kromosoma Y in X. Ženska vedno prenese na svoje potomce en X kromosom, moški pa lahko prenese ali X ali Y kromosom. Kromosom X vsebuje mnogo genov, ki jih Y kromosom nima. Dečki dobijo torej gene, ki so na kromosomu X le od matere, od očeta pa ne. Gen, ki je odgovoren za proizvodnjo encima alfa galaktozidaza A je lociran na X kromosomu, Y kromosom pa tega sporočila nima. Pri bolnikih s Fabryjevo boleznijo je dedni zapis v tem genu napačen, zaradi česar telo ne proizvaja dovolj encima alfa galaktozidaze A. Kadar je pri ženskem spolu (XX) prisoten na X kromosomih en normalen zapis (npr. od očeta) in en okvarjen zapis (npr. od matere), se bolezenski simptomi pri bolnicah sploh ne izrazijo ali pa blažje in kasneje kot pri moških. Zato je to bolezen težje odkriti pri ženskah, saj so težave mnogo manj izražene. Pri moškem spolu je stanje drugačno, saj imajo vedno le en kromosom X, drugi pa je vedno Y, ki sporočila za gen pri Fabryjevi bolezni ne nosi. Prisotnost ali odsotnost boleznii pri dečku je tako povsem odvisna od materinega zapisa. Če ima Fabryjevo bolezen mati (ima bolezensko sporočilo na enem od obeh X kromosomov), obstaja 50% verjetnost, da ga bo prenesla na otroka in bo deček imel Fabryjevo bolezen. Če bo deček podedoval od matere normalen X kromosom, bo zdrav. Vsi sinovi obolelega očeta bodo podedovali Y kromosom od očeta in X kromosom od zdrave matere in ne bodo imeli Fabryjeve boleznii. Če hčerke podedujejo od matere bolezensko spremenjen X kromosom, lahko razvijejo simptome Fabryjeve boleznii ali pa tudi ne, če drugi X kromosom (ki ga dobijo od zdravega očeta) proizvede dovolj encima. Podobno je stanje hčer bolnega očeta, ki vse dobijo od očeta kromosom X z bolezenskim zapisom, od zdrave matere pa normalnega.

FABRYJEVA BOLEZEN PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Bolezen je zelo redka. Otroci iz družin z že znanimi bolniki, so večinoma testirani, tako da je pri njih bolezen potrjena ali izključena. Drugače pa je v družinah, kjer boleznii ne poznajo in se z njenimi simptomi in znaki srečujejo prvič. Znaki in simptomi Fabryjeve boleznii se pogosto pojavijo že v otroštvu, vendar jih je težko prepoznati. Prvi in najbolj moteči simptomi Fabryjeve boleznii pri otrocih so trajne, pekoče bolečine v rokah in stopalih, ki se pojačajo v vročem okolju. Otroci slabo prenašajo tudi visoke zunanje temperature in povišanje telesne temperature pri okužbah ali intenzivni telesni vadbi. Navajajo pogosto utrujenost in manjšo telesno zmogljivost, mnogokrat imajo bolečine v trebuhu in pogostejše odvajanje blata po obrokih. Velikokrat te težave napačno pripisujemo drugim boleznim ali vplivom okolja. Bolečine v okončinah pripišemo bolečinam zaradi rasti, splošno utrujenost razlagamo kot posledico premalo spanja, nesodelovanje pri športu kot nezainteresiranost za šport, itd. Vzporedno z opisanimi težavami se pri polovici bolnikov po koži dimelji in včasih po zadnjici

pojavijo drobne rdečkaste spremembe, ki spominjajo na točkaste podkožne krvavitve in predstavljajo angiokeratome. Če zdravniki niso posebno pozorni nanje, jih med rutinskim kliničnim pregledom lahko spregledajo. Fabryjeva bolezen že zgodaj povzroča nepovratne spremembe na srcu in ledvicah, zato jo je potrebno zgodaj odkriti, jo skrbno spremljati ter po potrebi zdraviti.

Simptomi bolezní niso pri vseh bolnikih enaki. Nekateri jih imajo več, drugi le nekaj. Če ima otrok enega ali več opisanih težav, ki bi jih lahko pripisali Fabryjevi bolezni, je potrebno na bolezen vsaj pomisliti. Prej je bolezen odkrita, prej lahko zdravniki pričnejo z usmerjeno obravnavo in zdravljenjem bolezní.

Če se pri dečkih s Fabryjevo boleznijo prve težave povprečno pojavijo med 6 in 14 letom starosti (pri nekaterih že prej), so pri deklicah težave manj izrazite in se pojavijo običajno med ali po puberteti, lahko pa ostanejo tudi povsem brez težav.

Ker lahko okužbe in druge bolezni sprožijo bolečine (npr. ob povišani telesni temperaturi) ali poslabšanje simptomov, je priporočeno, da se bolniki v času virusnih obolenj izogibanjo prostorom z veliko ljudmi, ob znakih bolezní pa opravijo pregled pri osebnem zdravniku. Kajenje in pitje alkohola sta odsvetovana. Kajenje je za bolnike s Fabryjevo boleznijo še posebej nevarno!

Tabela 1. Pojav simptomov in znakov Fabryjeve bolezní v različnih starostnih obdobjih:

	Otroci	Najstniki	Odrasli
Simptomi bolezní	Bolečine v rokah in stopalih Slabo prenašanje vročine Bolečine v trebuhu	Bolečine v rokah in stopalih Večja utrujenost Slabo prenašanje vročine Bolečine v trebuhu Manjše znojenje	Glavobol Zvonenje v ušesih, slabši sluh Utrujenost Sprememba razpoloženja (depresivnost)
Drugi znaki bolezní	Angiokeratomi Spremembe na očeh	Več angiokeratomov Začetni znaki ledvične okvare Spremembe na očeh	Srčne bolezni Bolezen ledvic Možganska kap

DIAGNOSTIKA

Fabryjeva bolezen ima različne in neznačilne simptome in jo je težko prepoznati. Večkrat jo odkrijemo šele v odrasli dobi, ko so že prisotne okvare organov, ki se kažejo z odpovedovanjem ledvic ali kot težave s srcem. Veliko bolnikov odkrijemo z usmerjenim testiranjem, če v družini že obstajajo bolniki s Fabryjevo boleznijo. S posebnimi krvnimi testi dokažemo pomanjkljivo encimsko aktivnost alfa galaktozidaze v krvi ali telesnih tkivih (odvzem tkiva z biopsijo). Pri dečkih za potrditev diagnoze zadostuje pomembno zmanjšana aktivnost encima v krvi, pri deklicah pa je potrebno za potrditev bolezní opraviti še genetsko preiskavo.

KAKŠNO ZDRAVLJENJE JE NA RAZPOLAGO?

Trenutno še ni zdravila, ki bi pozdravilo Fabryjevo bolezen, lahko pa z zdravljenjem delno vplivamo na potek bolezní. Tehnološki razvoj je omogočil rekombinantno pridobivanje encima, ki pri Fabryjevim bolnikom manjka in ga nadomeščamo v obliki infuzije v žilo bolnika. Zdravila ublažijo simptome in upočasnijo napredovanje bolezní. Otroku lahko pomagamo z zdravljenjem proti bolečinam, hkrati ga poskušamo obvarovati pred visokimi temperaturami v okolju, ki mu poslabšajo bolečino in utrujenost.

NADOMESTNO ZDRAVLJENJE Z ENCIMOM (angl. *enzyme replacement therapy* - ERT)

Nadomestno zdravljenje z encimom privede manjkajoči encim v prizadete organe in na ta način olajša simptome bolezní. Encim dajemo intravensko v obliki infuzije vsakih 14 dni v bolnišnici, zdravstvenem domu ali doma. Zdravljenje je doživljenjsko.

V Sloveniji sta na voljo dve obliki zdravila dveh različnih proizvajalcev: Replagal® in Fabrazyme®.

KAJ LAHKO PRIČAKUJEMO OD ZDRAVLJENJA?

Bolniki s Fabryjevo boleznijo se med seboj razlikujejo po poteku in resnosti bolezní, zato je tudi odgovor na zdravljenje različen od bolnika do bolnika. Z zdravljenjem želimo:

-
- zmanjšati bolečine, utrujenost in prebavne težave,
- preprečiti ali zmanjšati okvaro tarčnih (srce, ledvice, možgani) in drugih organov,
- izboljšati kakovost življenja

PSIHOLOŠKI IN SOCIALNI VIDIK BOLEZNI

Živeti s bolečino, utrujenostjo, prebavnimi težavami in obnem zaostajati za sovrstniki v športnih aktivnostih v šoli in v domačem okolju, je za otroke in mladostnike s Fabryjevo boleznijo lahko veliko breme, saj se s temi težavami vsakodnevno spopadajo. Soočajo se z negativnimi občutki pogosto težke in neozdravljive bolezni. Pogosto čutijo tudi nemoč staršev in zdravih sorojencev, ki ne morejo olajšati težav, ki jih prinaša bolezen. Če se družina in širše otrokovo okolje te stiske zavedajo, lahko z usmerjeno in tudi strokovno podprto pomočjo otroka in mladostnika vsaj delno razbremenijo težav.

Ena od pglavitnih možnosti pomoči je bolnikom omogočiti nadomestno encimsko zdravljenje v domačem okolju, saj ostane otrok ali mladostnik doma, ni mu treba v bolnišnico, lahko je v družbi staršev, sorojencev ali vrstnikov. S tem prihrani tudi veliko časa.

POTREBNI UKREPI ZA ORGANIZACIJO NADOMESTNEGA INFUZIJSKEGA ZDRAVLJENJA Z ENCIMSKIM NADOMESTNIM ZDRAVLJENJEM NA DOMU.

1. BOLNIK

- a) Lečeči zdravnik poda mnenje, da je bolnik sam ali katerikoli družinski član usposobljen za izvajanje infuzijskega zdravljenja na domu
- b) bolnik in starši soglašajo z zdravljenjem na domu, se zavedajo tveganja pojavljanja zapletov povezanih z infuzijskim zdravljenjem in imajo ustrezne domače razmere za zdravljenje na domu
- c) so poučeni o postopku aplikacije in ukrepih prve pomoči v primeru zapleta
- d) odrasla oseba, ki zdravilo aplicira, je pred tem ustrezno poučena o celotnem postopku aplikacije na Pediatrični kliniki v Ljubljani in je zdravilo že neoporečno samostojno aplicirala pod nadzorom strokovno usposobljenih oseb

2. ZDRAVNIK

- a) Lečeči zdravnik organizira vse potrebno za nemoten potek v procesu zdravljenja na domu, koordinira delo vseh udeleženi (organizacija opreme, stika v nujnih primerih, prevzemanja zdravila) in načrtuje zdravljenje
- b) Zdravnik natančno določi protokol zdravljenja (sestavo in hitrost infuzije, vpiše potrebne podatke v navodila za zdravljenje), dolgoročno nadzira potek in beleži vse nastale spremembe tekom zdravljenja ter kontrolira bolnikov dnevnik zdravljenja,
- c) Zdravnik specialist je odgovoren za to, da je dajanje zdravila doma varno. V kolikor se odloči za premedikacijo, je to prav tako zabeleženo v dnevnik zdravljenja
- d) Zdravnik organizira komunikacijske poti za hitro ukrepanje v primeru potrebe po nujni zdravniški pomoči
- e) V primeru neželenega dogodka ob aplikaciji zdravila, mora bolnik takoj kontaktirati odgovorno osebo v bolnišnici, ki presodi potrebo po spremembi zdravljenja oz. prenehanju nadaljnjega zdravljenja na domu
- f) Lečeči zdravnik nadaljuje strokovno spremljanje bolnika (aplikacija v bolnišnici na 3 mesece in razširjena letna preiskava) in **poroča v primeru neželenih učinkov zdravila Komisiji UKC**

3. OSEBA, KI BO PRIPRAVILA IN APLICIRALA ZDRAVILO

- a) Izberemo osebo z ustreznim osnovnim medicinskim znanjem (patronažna sestra ali druge ustrezno usposobljene osebe), ki jo še dodatno usposobimo za pripravo in postopka izvajanja infuzije ter nadzor nad neželenimi dogodki
- b) Oseba mora strogo upoštevati predpisani način priprave zdravila in infuzijskega sistema, upoštevati določen odmerek in hitrost infuzije, vsako aplikacijo vpiše v Dnevnik zdravljenja
- c) V primeru kakršnekoli nepričakovane reakcije MED ALI KMALU PO INFUZIJI mora oseba TAKOJ PREKINITI INFUZIJO in po telefonu POKLICATI ZDRAVNIKA na urgentno številko, ki je navedena v dnevniku.
- d) Oseba mora biti seznanjena z ukrepi nujnega zdravljenja v primeru infuzijske/alergijske reakcije

4. PREMEDIKACIJA – ni potrebna, če je pacient zdravljen že dalj časa in ni imel do sedaj neželenih reakcij ob zdravljenju

5. USPOSABLJANJE ZA PRIPRAVO IN INFUNDIRANJE ZDRAVILA FABRAZYME

Oseba, ki bo dajala infuzije bo:

- I. poučena o higieni, dezinfekciji, aseptičnih postopkih

- II. pripravila zdravilo in vodila cel postopek aplikacije pod kontrolo strokovnega osebja, dokler se ne bo počutila varno in bo postopek strokovno pravilen, da ga bo lahko samostojno izvajala doma
- III. bo deležna vseh dodatnih poučitev, če se bodo pojavila dodatna vprašanja
- IV. bo natančno preučila SmPC zdravila in opisani postopek infundiranja zdravila ter vodenja dnevnika zdravljenja
- V. Bolnik in oseba, ki bo izvajala postopek infundiranja, morata imeti set za ukrepanje v primeru potrebe po nujnem zdravljenju akutne infuzijske/alergične reakcije s priloženimi navodili (ampula adrenalin (Suprarenin 1mg/ml) kortikosteroid (Solu-Medrol 40mg +1ml=40mg/ml), antihistaminik Aeries tablete))

NAČRT UKREPANJA V PRIMERU HUDE ALERGIČNE/INFUZIJSKE REAKCIJE (otekanje v obraz ali telo, težave dihanja ali požiranja, generalizirana urtikarija, padec krvnega pritiska, motnja zavesti) bo prejel vsak bolnik ali starši osebno pri uvajanju v zdravljenje na domu.

PRILOGE, ki jih dobi pacient v roke pred uvedbo zdravljenja na domu:

1. Natančno navodilo za uporabo zdravila
2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila
3. Priročnik o infundiranju na domu za bolnike
4. Dnevnik zdravljenja z natančno opisanimi podatki, ki jih mora bolnik zabeležiti ob vsaki aplikaciji
5. Obvestilo za bolnikovega osebnege lečečega zdravnika z natančnim opisom postopka zdravljenja, možnimi zapleti in postopka urgentnega ukrepanja v primeru zapleta na domu
6. KONTAKTNI PODATKI V PRIMERU NUJNIH INFORMACIJ ALI ZAPLETOV ZDRAVLJENJA

Avtorica: Mojca Žerjav Tanšek, dr. med.