

## Enzīmaizvietojošās terapijas uzsākšanas un atcelšanas kritēriji pacienti ar Fābri slimību

Fābri slimība ir ģenētiski pārmantota lizosomāla uzkrāšanās slimība, kurai raksturīgi progresējoši orgānu funkcijas traucējumi, kuri, savukārt, var novest pie agrīnas nāves. Slimība rodas *GLA* gēna patogēnu izmaiņu jeb mutācijas dēļ, kā rezultātā gēna ražotais enzīms alfa-galaktozidāze A nedarbojas pareizi vai netiek izstrādāts vispār. Šī enzīma trūkums izraisa lipīda globotriaozilceramīda (Gb3) pārmērīgu uzkrāšanos asinsvados, citos audos un orgānos (āda, acis, sirds, nieres, CNS, perifērā nervu sistēma), kas noved pie orgānu darbības traucējumiem. Enzīmaizvietojošā terapija (EAT) var apturēt vai aizkavēt slimības progresējošo gaitu. Eiropas Fābri slimības Darba grupa (*European Fabry Working Group*) ir izstrādājusi vienotas rekomendācijas terapijas uzsākšanai un tās novērtēšanai pacientiem ar Fābri slimību.

### EAT uzsākšanas kritēriji:

**I klases alēliskais variants** (patogēnas mutācijas atrašana *GLA* gēnā) un kāds no sekojošajiem punktiem:

1. Vīrietis >16 gadiem, bez slimības simptomiem. Vīriešiem ar klasisko Fābri slimību EAT uzsākšana ir jāapsver, ja pacientam ir 16 vai vairāk gadu, pat ja nav simptomu vai klīnisko pazīmju par orgānu iesaisti;
2. Sievietes, kurām ir ļoti augsts Gb3 līmenis;
3. Nekontrolējamas neiropatiskas sāpes, kas ietekmē dzīves kvalitāti;
4. Nieru slimības izpausmes – klīniski nozīmīgi samazināts GFĀ < 90 ml/min/1.73<sup>2</sup> un/vai mikroalbuminūrija > 30 mg/24h urīnā, bez cita zināma iemesla;
5. Sirds izmaiņas – EKG pazīmes par KKH; EhoKG kreisā kambara starpsienas hipertrofija >12mm vai koncentriskā kreisā kambara hipertrofija; MRI miokarda fibroze; Holtera monitorēšanā bradīaritmija, atriāla aritmija vai ventrikulāras tahikardijas paroksismi, bez cita zināma iemesla;
6. Anamnēzē cerebrāls infarkts vai transitora išēmiska lēkme, bez cita zināma iemesla;
7. Tipiskas izmaiņas CNS: vaskulāri dabas perēkļi galvas smadzeņu baltajā vielā, dolihoektātiski izmainītas galvas smadzeņu artērijas (visbiežāk a.basilaris), mikrohemorāģijas;
8. Gastrointestinālā trakta simptomi – vēdersāpes, slikta dūša, kairinātu zarnu sindroms, periodiskas caurejas un citas sūdzības, kas nozīmīgi ietekmē dzīves kvalitāti un kurām nav cita zināma iemesla;
9. Galvas reibonis vai dzirdes zudums, kas nozīmīgi ietekmē dzīves kvalitāti (attiecas uz bērniem, bet neattiecas uz pieaugušajiem).

**II, III, IV klases alēliskie varianti** (iepējami patogēna mutācija, variants ar neskaidru nozīmi vai iespējami labdabīga mutācija) un ir izteikti paaugstināts Gb3 līmenis un/vai pozitīvs histoloģiskais rezultāts no orgānu biopsijas un/vai acīmredzams pierādījums par nieru, sirds vai CNS bojājumu, kas raksturīgs Fābri slimībai un nav atrasts cits zināms iemesls.

### **EAT pārtraukšanas kritēriji:**

1. Nav līdzestības > 50% infūzijām;
2. Pēc pacienta pieprasījuma;
3. Atkārtotas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas uz infūzijām, kas neuzlabojas, ievērojot premedikācijas pasākumus;
4. Termināla nieru mazspēja bez nieru transplantācijas iespējām kombinācijā ar progresējošu sirds mazspēju (pēc NYHA IV klase);
5. Galēji smaga Fābri slimība vai citas blakus slimības ar iespējamo dzīvildzi < 1 gadu;
6. Jebkura iemesla smaga kognitīva disfunkcija;
7. Nav atbildes reakcijas uz EAT viena gada garumā, ja vienīgais EAT uzsākšanas kritērijs ir neiropātiskās sāpes.

### **EAT neuzsākšanas kritēriji:**

1. Progresējoša sirds slimība ar izteiktu fibrozi, ja sirds slimība ir vienīgais kritērijs EAT uzsākšanai;
2. Termināla nieru mazspēja bez nieru transplantācijas iespējām kombinācijā ar progresējošu sirds mazspēju (pēc NYHA IV klase);
3. Galēji smaga Fābri slimība vai citas blakusslimības ar iespējamo dzīvildzi < 1 gadu;
4. Jebkura iemesla smaga kognitīva disfunkcija;
5. Pacients nevēlas uzsākt EAT.

NYHA – *New York Heart Association*;

EAT – enzīmaizvietojošā terapija;

GFĀ – glomerulu filtrācijas ātrums;

EKG – elektrokardiogramma;

KKH – kreisā kambara hipertrofija;

EhoKG – ehokardiogrāfija;

MRI – magnētiskās rezonanses izmeklējums;

CNS – centrālā nervu sistēma.

### **Vēres:**

1. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Chapter 19, Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006
2. *Overview of Fabry disease*, Pitchaiah Mandava, Update: Nov 17, 2015  
<http://emedicine.medscape.com/article/1952086-overview>
3. *Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients*, Alberto Ortiz, Dominique P. Germain, et als., *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 123, Issue 4, April 2018, Pages 416-427
4. *Antibodies against recombinant alpha-galactosidase A in Fabry disease: Subclass analysis and impact on response to treatment*. van der Veen SJ, van Kuilenburg ABP, Hollak CEM, Kaijen PHP, Voorberg J, Langeveld M. *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):162-168.  
doi:10.1016/j.ymgme.2018.11.008

Izstrādāts 20.11.2020.