



Fabryn tauti

Fabryn tauti on X-kromosomissa vallitsevasti periytyvä kertymäsairaus, jossa lysosomien alfa-galaktosidaasien aktiivisuus puuttuu tai on vähentynyt. Tästä seuraava globotriaosylkeramidin kertyminen aiheuttaa etenevää munuais- ja sydäntoiminnan heikkenemistä, neuropaattisia kipuja, ruoansulatuskanavaoireita, aivoinfarkteja sekä ihon ja keuhkojen toimintahäiriöitä. Fabryn taudin ensimmäiset oireet (neuropaattinen kipu tai akroparestesia) ilmenevät jo lapsuudessa. Tytöt voivat kärsiä yhtä vakavista oireista kuin pojat, ja eliniänodote on lyhentynyt sekä naisilla että miehillä. Fabryn taudin varhainen diagnosointi on tärkeää entsyymikorvaushoidon tultua käyttöön. Entsyymikorvaushoito voi hidastaa taudin etenemistä tai jopa pysäyttää sen.

Lukuun ottamatta X-kromosomaalisesti periytyviä Fabryn tautia, Hunterin oireyhtymää ja Danonin tautia kaikki muut yli 40 tunnettua periytyvää lysosomaalista kertymäsairautta periytyvät autosomaalisesti peittyvästi. Arviot Fabryn taudin esiintyvyydestä eroavat suuresti toisistaan eri maiden välillä (Hwu ym. 2009).

Fabryn tauti johtuu alfa-galaktosidaasi A-entsyymiä koodaavan *GLA*-geenin mutaatiosta. Entsyymiaktiivisuuden puuttuminen aiheuttaa globotriaosylkeramidin (Gb_3) kertymisen lysosomeihin (KUVA 1). X-kromosomaalisesta vallitsevasta periytymistavasta seuraa, että Fabryn tauti vaikuttaa myös viallisen geenin naispuolisiin kantajiin aiheuttaen samoja komplikaatioita (munuaisten vajaatoiminta, aivoverisuonitauti ja sydänlihassairaus) kuin miehillä, mutta myöhemmin (Wilcox ym. 2008). Jos tautia ei hoideta, komplikaatiot

lyhentävät eliniänodotteen miehillä noin 50 vuoteen ja naisilla noin 70 vuoteen. Lisäksi Fabryn tauti heikentää usein elämänlaatua huomattavasti (Miners ym. 2002).

Aiemmin Fabryn taudin hoito on perustunut elinvaurioiden oireenmukaiseen hoitoon. Nykyään oireenmukaisia hoitoja käytetään entsyymikorvaushoidon lisänä. Vuonna 2004 annettiin suositus Fabryn taudin diagnostiikasta, seurannasta ja hoitolinjoista (Penttinen ym. 2004).

Epidemiologiaa

Fabryn tauti on Gaucher'n taudin jälkeen toiseksi yleisin lysosomaalinen kertymäsairaus. Sen klassisen muodon esiintyvyys on 1:40 000–117 000:ta elävänä syntynyttä kohti (Mehta ym. 2010). Laajassa pohjoisitalialaisessa vastasyntyneiden seulontatutkimuksessa yhdellä 3 100 poikalapsesta todettiin alfa-galaktosidaasi A:n (*GLA*) puutos. Alkutestaus tehtiin veritäplätestillä, jolla mitattiin veren alfa-galaktosidaasi A:n aktiivisuutta. Testissä positiivisen tuloksen saaneista kaikkiaan 12 vastasyntyneellä todettiin uusintatestauksessa heikko entsyymiaktiivisuus ja Fabryn tautiin sopiva mutaatio. Heistä ainoastaan yhdellä oli klassinen alfa-galaktosidaasi A:n aktiivisuuden puutos, ja muilla todettiin lievempiä tautimuotoja (Spada 2006). Äskettäisessä 170 000 taiwanilaisen lapsen seulonta-aineistossa esiintyvyys poikalapsilla oli 1:1 250 ja tyttölapsilla 1:40 000 (Hwu ym. 2009). Tyttölapsilla esiintyvyys oli yllättävän pieni. Alkuseulonta tässäkin tutkimuksessa tehtiin veritäplätestillä ja varmistus kuten Spadan (2006) tutkimuksessa. Molemmat tutkimukset osoittivat, että yleinen vastasyntyneiden seulonta voi olla te-

hokas tapa löytää Fabryn tautiin myöhemmin sairastuvat poikavauvat. Vastasyntyneiden seulontaa ei kuitenkaan ole pidetty aiheellisenä, koska useimmat löydetyistä tapauksista olivat variantteja, jotka aiheuttavat myöhäisen taudinpuhkeamisen.

Hemodialyysipotilaista 0,2–1 % sairastaa aiemmin diagnosoimatonta Fabryn tautia (Merta ym. 2007). Monserrat ym. (2007) totesivat ennen diagnosoimattoman Fabryn taudin 1–4 %:lla vasemman kammion hypertrofiaa tai hypertrofista kardiomyopatiaa potevista miehistä. Myös 1,1–12 %:lla sydänlihaksen hypertrofiaa sairastavista naisista löydettiin Fabryn tauti. Rolfsin ym. (2005) aineistossa tuntemattomasta syystä aivohalvauksen saaneilla alle 55-vuotiailla miehillä Fabryn taudin esiintyvyys oli noin 5 %.

Kliiniset piirteet ja diagnostiikka

Ensimmäiset oireet todetaan pojilla 3–10 vuoden ja tytöillä 6–15 vuoden iässä (Wilcox ym. 2008). Käytännössä diagnoosi viivästyy kuitenkin yleensä vähintään kolmella, usein jopa yli 20 vuodella (Wilcox ym. 2008). Fabryn taudin aiheuttamat tyypilliset oireet on kuvattu TAULUKOISSA 1 ja 2.

Naisilla Fabryn taudin vaikutus elämänlaatuun on verrattavissa pesäkekovettumataudin

TAULUKKO 1. Fabryn taudin oireet lapsuudessa ja nuoruudessa (yleisyys prosentteina potilaista) (Ramswami ym. 2006).

Kipukohtaukset, joihin voi liittyä kuumeilua (pojat 83 %, tytöt 76 %)
Krooninen kipu ja raajavaivat (akroparestesia) (pojat 42 %, tytöt 32 %)
Heikentynyt kuuman ja kylmän sieto (pojat 46 %, tytöt 47 %)
Selittämättömät vatsavaivat (pojat 64 %, tytöt 72 %)
Kuulo-ongelmat (pojat 18 %, tytöt 19 %)
Ihon angiokeratoomat (yli 40 %)
Niukkahikisyys tai hikoilukyvyttömyys
Proteinuria (pojat 7 %, tytöt 23 %)
Cornea verticillata

ja nivelreuman vaikutuksiin, kun taas miehillä Fabryn taudin aiheuttamat haitat ovat suurempia kuin hemofiliassa ja verrannollisia jopa AIDSin vaikutuksiin (Miners ym. 2002).

Jos kliinisten tutkimusten perusteella epäil-

TAULUKKO 2. Fabryn taudin oireet ja löydökset aikuisiässä (yleisyys prosentteina potilaista)

Munuaiset (miehet 17 % ja naiset 11 %)
Proteinuria
Kohonnut verenpaine
Munuaisten vajaatoiminta
Sydän (miehet 13 % ja naiset 11 %)
Rintakipu
Rytmihäiriöt
Hengenahdistus
Vasemman kammion hypertrofia
Aivoverisuonet (miehet 5 % ja naiset 4 %)
Iskeemiset aivoverenkierron häiriöt (aivoinfarkti tai TIA)
Ruoansulatuskanava (miehet 19 % ja naiset 12 %)
Vatsakipu ja ripuli (laktoosi-intoleranssin oireiden kaltaiset)
Ummetus
Pahoinvointi ja oksentelu
Iho (miehet 32 % ja naiset 11 %)
Angiokeratoomat (KUVA 2)
Niukkahikisyys, hikoilukyvyttömyys tai liihakihkoilu
Telangiectasiat
Turvotukset
Silmät ja korvat (miehet 10 % ja naiset 13 %)
Cornea verticillata
Linsin kapselinalainen samentuma
Verkkokalvon kiemurtelevat verisuonet
Korkeiden taajuuksien sensorineuraalinen kuulon heikkeneminen
Hermosto
Neuropaattinen kipu (useimmiten akroparestesia)
Epänormaali kylmän ja lämpimän sieto
Ruumiillisen rasituksen aiheuttama kipu
Psyyke
Masennus
Keuhkot
Krooninen yskä, hengenahdistus, hengityksen vinkuminen
Ilmateiden ahtautuminen

lään Fabryn tautia, tarvitaan biokemiallinen tai geneettinen vahvistus. Pienen alfagalaktosidaasi A:n aktiivisuuden mittaaminen plasmapasta tai valkosoluista vahvistaa, ainakin toistettuna, diagnoosin miehillä (kylmälähetyksenä, Islab, Kuopio, OYS-laboratorio, Oulu). Naispuolisilla mutaation suhteen heterotsygooteilla alfagalaktosidaasi A:n aktiivisuus on usein normaali, jolloin diagnoosi vahvistetaan geneettisen analyysin avulla (Itä-Suomen yliopisto, Geenidiagnostiikka tai Turun yliopisto, Lääketieteellinen genetiikka, 290–1 000 euroa). Heidän entsyyminsä on vääränlaista, joten se ei toimi normaalisti. Näille naisille kehittyy klassisen Fabryn taudin oireisto, mutta yleensä miehiä iäkkäämpinä. Myös miehille tarvitaan joskus diagnoosin vahvistamiseksi geneettistä analyysiä, ja suvun mutaatio on syytä selvittää perheenjäsenten tutkimista varten. Plasman tai virtsan Gb₃-pitoisuutta on käytetty biokemiallisessa diagnosoimisessa (prof. Månssonin laboratorio Tukholma, Ruotsi, Genzymen kautta tai Shiren oma laboratorio, tällä hetkellä ei kustannuksia). Naisilla Gb₃-pitoisuus on usein pienempi kuin miehillä, ja tietyt mutaatiot *GLA*-geenissä (esim. N215S-mutaatio) eivät suurena Gb₃-pitoisuutta. Gb₃-määritys ei korvaa geneettistä tai entsyymianalyysiä.

Tehokkain tapa tunnistaa oireettomat Fabry-potilaat on niille henkilöille suunnattu seulonta, joiden perheessä on Fabryn tautia. Tämä sairaus on pidettävä mielessä myös silloin, jos potilaalla on alle 50-vuotiaana todettu aivoinfarkti (tai TIA), kardiomyopatia tai munuaisten vajaatoiminta, jolle ei ole löytynyt muuta syytä. Jos suvun geeni tunnetaan, seulonnassa voidaan käyttää geenitestiä. Tähän mennessä on löydetty kaikkiaan yli 600 mutaatiota, eli lähes jokaisella suvulla on oma mutaationsa. Geenimutaatioiden yhteyttä fenotyyppiin on yritetty selvittää, mutta selvää yhteyttä ei ole löydetty. Miehillä myös alfagalaktosidaasi A:n pitoisuuden määrittystä voidaan käyttää.

Biopsia voi olla hyödyllinen Fabryn taudin diagnostiikassa ja munuaissairauden varhaisessa toteamisessa. Biopsianäytteessä voidaan havaita Gb₃-kertymät kudoksessa. Sen avulla saatetaan myös selvittää fibroosin aste.

Elinkohtainen hoito

Ennen entsyymikorvaushoidon aikakautta Fabryn taudin potilaita hoidettiin oireiden mukaisesti. Edelleenkin oireenmukaista hoitoa tarvitaan entsyymikorvaushoidon lisänä (TAULUKKO 3).

Siirrettyihin munuaisiin ei kerry Gb₃:a, ja munuaissiirteen viisivuotisennuste on keski-

TAULUKKO 3. Fabryn taudin elinkohtainen hoito.

Munuaiset
ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja, jos proteinuria Dialyysihoito ja munuaissiirto
Sydän
ACE:n estäjä tai ATR-salpaaja, jos sydämen supistushäiriö Trombosyyttejä estävä hoito Sydämentahdistin tai implantoitava defibrillaattori, jos eteiskammiokatkoksia tai henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä Sydämensiirto vaikeassa sydämen vajaatoiminnassa
Aivoverisuonet
Trombosyyttejä estävä hoito
Vatsavaivat
Oireenmukainen hoito
Iho
Laserhoito ei estä uusien angiokeratoomien syntyä
Silmät ja korvat
Cornea verticillata ei tarvitse hoitoa Kuulonheikentyminen hoidetaan tavanomaisilla apuvälineillä
Hermosto
Kivun hoito kipulääkkeillä (joissakin tapauksissa tarvitaan opiaatteja) Neuropaattiseen kipuun fenytoiini, karbamatsipiini, gabapentiini, topiramaatti
Psykye
Masennuksen hoito tavanomaisten periaatteiden mukaan masennuslääkkeillä Ryhmän tuki potilaille ja heidän omaisilleen tärkeää
Keuhkot
Tupakoinnin välttäminen Astmaattiset oireet hoidetaan tavanomaisesti

määräistä parempi (Ojo ym. 2000). Myös sydänsiirteen oma entsyymituotanto voi estää Fabryn tautiin liittyvien sydänoireiden uusiutumista (Linhart ym. 2007).

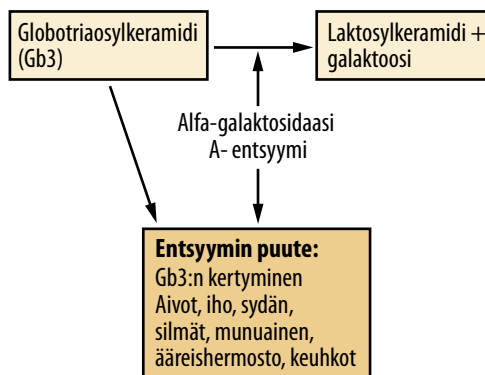
Entsyymikorvaushoito

Entsyymikorvaushoito otettiin käyttöön useimmissa Euroopan maissa vuonna 2001, jolloin rekisteröitiin kaksi lääkevalmistetta: agalsidaasi alfa ja agalsidaasi beeta. Suomessa hoito aloitettiin ensin kliinisenä tutkimuksena vuonna 2003 ja sitä on jatkettu systemaattisesti vuodesta 2004 lähtien eduskunnan oikeusasiamiehen kannanoton pohjalta.

Agalsidaasi alfa valmistetaan ihmissolulinjassa ja se annetaan suoneen 40 minuutin infuusiona (0,2 mg/kg) joka toinen viikko. Agalsidaasi beeta tuotetaan hamstereiden munasarjojen soluissa ja annetaan 1–4 tunnin infuusiona suoneen (1,0 mg/kg) joka toinen viikko.

Entsyymikorvaushoito on useimmilla potilailla normalisoinut Gb₃-pitoisuuden useissa elimissä ja vähentänyt taudin oireita (INTERNET-OHEISAINEISTON TAULUKKO). Myös Fabryn taudin vakavuuden yleismitarit (Mainz Severity Score Index) ovat osoittaneet taudin lievittyneen agalsidaasi alfa -hoidon aikana (Parini ym. 2008).

Banikazemin ym. (2007) tutkimuksessa agalsidaasi beeta viivästytti ensimmäistä kliinistä tapahtumaa (munuais-, sydän- tai aivo-verisuonitapahtuma tai kuolema) verrattuna lumeeseen aineistossa, joka koostui melko pitkälle edennyttä Fabryn tautia sairastavista aikuisista. Tutkimuksissa, joissa on selvitetty entsyymikorvaushoidon vaikutuksia sydämeen, 6–12 kuukauden entsyymikorvaushoito molemmilla lääkkeillä on vähentänyt kammion väliseinän paksuutta ja vasemman kammion massaa merkittävästi (Hughes ym. 2008). Kaksitoista kuukautta jatkuneen agalsidaasi beeta -lääkityksen jälkeen todettiin vasemman kammion hypertrofian (LVH) ja alueellisen sydänlihastoiminnan korjaantumista. Kalliokosken ym. (2006a) ja Weidemanin ym. (2009) tutkimusten mukaan vaste määräytyy hoitoa edeltävän kardiomyopatian



KUVA 1. Alfagalaktosidaasi A:n vaikutus elimistössä.

ja aiemman fibroosin vakavuuden mukaan: mitä vaikeampi hypertrofia tai fibroosi, sitä heikompi vaste. Beckin ym. (2004) tutkimuksessa havaittiin keskimääräisen kammioseinämiä paksuuden vähenemistä ja vasemman kammion massan pienentymistä agalsidaasi alfa -hoidon ensimmäisen ja toisen vuoden jälkeen. Suurinta muutos oli potilailla, joiden hypertrofia oli alussa vaikeinta. Mehtan ym. (2009b) tutkimuksessa vasemman kammion massaindeksi pienentyi ja sydänlihaksen supistuvuus parani viiden vuoden seurannassa potilailla, joilla oli hoidon alkaessa LVH.

Thurbergin ym. (2009) tutkimuksessa puolen vuoden entsyymikorvaushoito agalsidaasi beetaa käyttäen puhdisti täydellisesti sydänlihaksen pienten verisuonten endoteelin sydänlihaskiopsianäytteestä mitattuna 72 %:lla potilaista; lumelääkettä saaneista vastaava osuus oli ainoastaan 3 %. Tämän jälkeen lumeryhmän avoin kuuden kuukauden agalsidaasi beeta -hoito puhdisti endoteelin Gb₃-kertymistä yhtä hyvin. Sydänlihassoluissa ei puhdistumista tapahtunut 60 kuukauden hoidon jälkeenkään.

Munuaistutkimuksissa kreatiniinin poistuma sekä mitattu ja laskennallinen (eGFR) glomerulusten suodatusnopeus pysyivät vakaina 54 kuukauden agalsidaasi beeta -hoidon jälkeen (Germain ym. 2007). Tosin munuaissairaus eteni niillä potilailla, joilla oli selvä proteinuria ja merkkejä glomerulusten sklerosoitumisesta ennen hoidon aloitusta.

Myös Westin (2009) tutkimuksessa saatiin samanlainen tulos. Glomerulusfiltraatio heikkeni $7,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (SD 32,9) lumeryhmässä ja $2,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (SD 8,7) aktiivihoitoryhmässä. Proteinuria ennusti huonoa vastetta hoitoon. Entsyymikorvaushoidon vaikutus proteinuriaan on ollut vähäinen. Korvaushoidon riittävän varhainen aloittaminen on tärkeää. Hoito lievittää kipuja ja parantaa sydämen toimintaa potilailla, joilla on edennyt munuaissairaus tai munuaissiiire (Mignani ym. 2008). Jos potilaan munuaistoiminta heikkenee entsyymikorvaushoidon aikana (eGFR:n väheneminen $\geq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{v}$), viikoittain annettava agalsidaasi alfa -lääkitys voi olla parempi kuin joka toinen viikko annettava (Schiffmann ym. 2007). Mehtan ym. (2009a) rekisteritutkimuksessa viiden vuoden seurannassa miehillä eGFR heikkeni $3,17 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{v}$ ja naisilla $0,89 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{v}$.

Mehtan ym. (2009b) rekisteritutkimuksessa todettiin Fabryn tautia sairastavien kuolinsyiden olevan muuttumassa. Ennen vuotta 2001 yleisin kuolinsyy sekä miehillä (42 %) että naisilla (25 %) oli munuaisten vajaatoiminta. Sen sijaan vuoden 2001 jälkeen FOS (Fabry Outcome Survey) -rekisteriin tilastoitujen potilaiden yleisin kuolinsyy on ollut sydänperäinen (miehillä 34 % ja naisilla 57 % kuolemista). Nämä tulokset todennäköisesti selittyvät sekä munuaistaudin tehokkaammalla yleishoidolla että entsyymikorvaushoidolla.

Kivun voimakkuuden on todettu vähenevän jo viiden agalsidaasi alfa -infusion jälkeen ja lievittyvän edelleen useiden vuosien ajan (Mehta ym. 2009a, Whybra ym. 2009). Tämän on havaittu liittyvän elämänlaadun paranemiseen.

Alustavissa tutkimuksissa kuusi kuukautta kestänyt agalsidaasi beeta -hoito on parantanut Fabryn tautiin liittyviä ruoansulatuskanavaoireita ja ripulia. Myös Hoffmannin ym. (2007) tutkimuksessa vatsakivut ja ripuli vähenivät sekä 12 että 24 kuukauden agalsidaasi alfa -hoidon jälkeen. Sympaattisten akroparestesian ja hikoilemattomuuden on osoitettu lievittyvän entsyymikorvaushoidolla, kun ihovasteet normalisoituvat.



KUVA 2. Fabry-potilaalle tyypillisiä angiohematoomia navan ympärillä ja vartalossa.

Sekä systolinen että diastolinen verenpaine laskivat 24 kuukautta kestäneen agalsidaasi alfa -hoidon jälkeen potilailla, joiden verenpaine oli huonossa hoitotasapainossa.

Kahdentoista kuukauden hoito agalsidaasi beetalla ei parantanut kuuloa. Sen sijaan 12 kuukautta kestävä agalsidaasi alfa -hoidon havaittiin parantavan lievää ja keskivaikeaa kuulonheikentymää.

Lubandan ym. (2009) tutkimuksessa 21:tä miespotilasta hoidettiin kuusi kuukautta agalsidaasi beetalla, jota annettiin 1 mg/kg . Sen jälkeen annos pienennettiin $0,3 \text{ mg/kg}$ painokiloa kohti. Annoksella 1 mg/kg Gb_3 -kertymät ja virtsan Gb_3 -pitoisuudet vähenivät; osassa munuaissoluista ja ihon endoteelisoluihin todettiin täydellinen puhdistuminen. Noin puolella potilaista kertymät lisääntyivät 18 kuukauden seurannassa, kun annos oli $0,3 \text{ mg/kg}$.

Vedderin ym. (2007) tutkimuksessa vasemman kammion massa ei vähentynyt kummallakaan lääkkeellä (0,2 mg/kg) merkitsevästi 24 kuukauden hoidon aikana ja tauti eteni joka neljännellä potilaalla. Plasman Gb₃-pitoisuudet pienentyivät molemmilla lääkkeillä. Agalsidaasi beeta -ryhmässä vasta-aineita muodostui (vain miehillä) jonkin verran enemmän kuin alfaryhmässä. Tutkimusta on kritisoitu sen pienuuden ja puutteellisten perustietojen takia.

Tähän mennessä tehtyjen tutkimusten perusteella ei voida päätellä, onko jompi-kumpi käytössä olevista entsyymikorvaushoidoista parempi. Tutkimuksissa agalsidaasi alfaa on annettu 0,2 mg/kg kahden viikon välein ja agalsidaasi beetaa 1,0 mg/kg kahden viikon välein. Kanadassa entsyymikorvaushoitoa tarvitsevilla potilailla ei todettu eroa satunnaistetussa tutkimuksessa agalsidaasi alfan (0,2 mg/kg) ja agalsidaasi beetan (1 mg/kg) välillä 18 kuukauden seurannassa (Sirrs ym. 2009).

Lasten entsyymikorvaushoito

Agalsidaasi alfa -hoidon osoitettiin 23 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vähentävän kipua ja kipulääkkeiden käyttöä sekä parantavan lasten (keski-ikä 11 vuotta) elämänlaatua. Hikoilun määrä lisääntyi ja akroparestesia ja gastrointestinaaliset oireet vähenivät. Kylmän ja lämmön siedossa, korvaoireissa tai sydän-tutkimusten tuloksissa ei havaittu muutoksia (Ramaswami ym. 2007). Riesin ym. (2006) tutkimuksessa sydämen sykevariaatio korjaantui pojilla.

Kotihoito

Oikein toteutettuna kotihoito voi vähentää hoitolaitosten kuormitusta. Potilaat itse pitävät enemmän kotihoidosta, ja entsyymikorvaushoitoa on voitu antaa kotiympäristössä turvallisesti ja luotettavasti (Cousins ym. 2008). Molemmilla entsyymikorvaushoidoilla on Suomessa erityiskorvattavuus. Hoidon hinta on 200 000–350 000 euroa vuodessa.

Hoidon turvallisuus

Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat ovat liittyneet infuusioihin. Haitallisia tapahtumia on kirjattu 12–61 %:lla potilaista. Tavallisimpia ovat vilunväreet, kuume, muutuneet aistihavainnot, pahoinvointi, päänsärky, oksentaminen, punoitus, rintakivut, nenän tukkoisuus, kutina, vapina, hengenahdistus, uneliaisuus ja akroparestesia (Beck ym. 2004, Banikazemi ym. 2007, Germain ym. 2007, Whybra ym. 2009). Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikkeitä, ja ne vähenevät entsyymikorvaushoidon keston myötä. Haittavaikutukset ovat johtaneet infuusionopeuden säätämiseen tai infuusion hetkelliseen keskeytykseen. Ne ovat myös saattaneet vaatia ehkäisevää lääkitystä. Hoidon lopettamiseen ne eivät yleensä ole kuitenkaan johtaneet (Beck ym. 2004, Banikazemi ym. 2007, Germain ym. 2007).

Useat infuusioreaktiot ovat yhteydessä vasta-aineiden kehittymiseen. Tutkimusten mukaan 16–90 %:lle entsyymikorvaushoitoa saavista potilaista kehittyy IgG-vasta-aineita entsyymikorvausvalmisteita vastaan. Tämä saattaa huonontaa hoitutulosta. Agalsidaasi alfaa annettaessa vasta-aineita on muodostunut vähemmän kuin agalsidaasi beetaa käytettäessä (Banikazemi ym. 2007, Germain ym. 2007).

Agalsidaasi beetan saatavuus on vaikeutunut viruksen saastutettua entsyymiä valmistavan solulinjan vuonna 2009, joten potilaiden annostusta kaikkialla maailmassa on jouduttu vähentämään 0,3 mg:aan painokiloa kohti tai heidän on pitänyt siirtyä agalsidaasi alfaan. Tarkoituksena on kerätä kokemukset näiden muutosten vaikutuksista potilaiden vointiin (SWITCH-study).

Kustannukset

Fabryn taudin entsyymikorvaushoidon kustannustehokkuudesta on tietoa rajoitetusti. Arvion mukaan laatupainotteisen lisäelinvuoden hinta oli 290 000 euroa (QALY, Quality-adjusted life-year), kun oletettiin, että entsyymikorvaushoito tuottaa normaalin tervey-

dentilan ja eliniänodotteen. Jos analyysistä poistettiin entsyymikorvaushoidolla saavutettavaa normaalia terveyttä koskeva oletamus, kustannukset QALY:tä kohti olivat 700 000 euroa (Connock ym. 2006). Toisessa analyysissä, joka perustui pitkälti samoihin tuloksiin, entsyymikorvaushoidon inkrementaalisen nettohyödyn kustannukset laskivat 125 000–250 000 euroon vuodessa (Moore ym. 2007). Hoito on siis erittäin kallista.

Kaitsijaproteiinihoito

Vaikka entsyymikorvaushoito tulee todennäköisesti tulevaisuudessakin olemaan Fabryn taudin pääasiallinen hoito, muitakin vaihtoehtoja on tutkittu. Näistä yksinään tai entsyymikorvaushoidon lisänä käytettävä kaitsijaproteiinihoito vaikuttaa lupaavimmalta. Naispotilailla entsyymin määrä saattaa olla normaali, mutta entsyymi voi olla väärin laskostunutta tai epävakaata, mikä estää sen normaalin liikumisen solulimakalvostosta Golgin laitteen kautta lysosomiin. Kaitsijaproteiinit ovat pieniä molekulaarisia ligandeja, joita voidaan antaa suun kautta ja jotka kiinnittyvät väärin laskostuneeseen entsyymiin. Siellä ne edistävät oikeaa laskostumista ja entsyymin kuljetusta lysosomiin. Kaitsijaproteiinin on osoitettu lisäävän alfagalaktosidaasi A:n aktiivisuutta ja vähentävän virtsan Gb₃-pitoisuutta. Miehillä, joilta entsyymi puuttuu, kaitsijaproteiinista ei ole hyötyä.

Muut hoidot

Luuytimen siirrosta ei Fabryn taudin hoidossa ole osoitettu olevan hyötyä. Vaikka geenihoitoa on tutkittu runsaasti lysosomaalisten tautien kuten myös Fabryn taudin hoidossa, tulokset eivät ole olleet rohkaisevia. Hiirikoissa lupaavia tuloksia on tosin saavutettu. Alfagalaktosidaasin aktiivisuus on lisääntynyt ja Gb₃-pitoisuus pienentynyt kaikissa muissa kudoksissa paitsi aivoissa. Immuunivaste on joissakin tutkimuksissa johtanut entsyymiaktiivisuuden menetykseen. Lisäksi useissa tutkimuksissa on todettu kasvainten todennäköisyyden lisääntyvän.

YDINASIAIAT

- ▶ Fabryn tauti on X-kromosomissa vallitsevasti periytyvä kertymäsairaus, jonka ensimmäiset oireet ilmenevät jo lapsuudessa.
- ▶ Entsyymikorvaushoito voi hidastaa taudin etenemistä tai jopa pysäyttää sen.
- ▶ Poikien hoito aloitetaan mahdollisimman varhain, mielellään viimeistään 8–10 vuoden iässä.
- ▶ Naisten hoito aloitetaan, kun todetaan merkkejä alkavasta elinvauriosta tai kun kipuja ei tavanomaisin keinoin pystytä hallitsemaan.

Suomalaiset potilaat

Suomessa on tällä hetkellä elossa 44 potilasta, joilla on diagnosoitu Fabryn tauti. Heistä naisia on 30 ja miehiä 14. Potilaat kuuluvat 16 sukuun. Entsyymikorvaushoitoa saa kymmenen naista ja kahdeksan miestä. Osana agalsidaasi alfan annostusta selvittävää TKT028-tutkimusta (Shire) entsyymikorvaushoitoa saa lisäksi viisi potilasta. Naisten osuus potilaista on suuri, koska heidän tautinsa oli jo edennyt pitkälle ennen 2000-luvun alkupuolella käyttöön otettua entsyymikorvaushoitoa. Saman ikäpolven miehet olivat jo ehtineet kuolla tautiinsa.

Ensimmäiset entsyymikorvaushoidot annettiin Suomessa tammikuussa 2003 TYKS:ssa vuoden kestoisen tutkimusprojektin (13 potilasta) yhteydessä. Tutkimusprojektin päätyttyä hoidot loppuivat ja lääkityksen hyödyllisyyttä arvioitiin. Noin 2,5 kuukauden tauon jälkeen hoidot aloitettiin uudelleen potilaiden subjektiivisten oireiden lisääntyä. Tehdyn joukkovalituksen perusteella eduskunnan oikeusasiamies (dnro 921/4/04) määräsi helmikuussa 2005, että hoitoa on annettava, jos sille on tarvetta; kustannukset eivät voi olla lääkityksen saamista rajoittava tekijä. Yhdeksän ensimmäistä potilasta on tällä hetkellä saanut hoitoa kahdeksan vuoden ajan. Kolme potilasta on kuollut entsyymikorvaushoidon aikana, yksi massiiviseen aivoveren-

vuotoon, toinen sydämen vajaatoimintaan ja kolmas lymfoomaan. Yksi potilas on luopunut hoidosta omasta tahdostaan katsottuaan, että hoidosta koitua hyöty oli hänelle vähäinen.

Suomalaisten entsyymikorvaushoitoa saaneiden potilaiden elämänlaatu SF-36-mittarilla arvioituna on säilynyt ennallaan seitsemän vuoden hoidon aikana. Elämänlaatu on kuitenkin terveisiin verrattuna selvästi huonompi (SF-36-mittarin kahdeksan parametrin keskiarvo 57,3/100, terveillä 85–90). Lyhyellä kipukyselyllä ja SF-36:lla mitattuna subjektiivisessa kivun tuntemuksessa ei ole tapahtunut muutoksia.

Sydänlihaksen perfuusio oli suomalaisilla Fabryn tautia sairastavilla potilailla merkittävästi heikentynyt terveisiin verrokkeihin nähden. PET:llä mitattuna sydänlihaksen verenkierrossa ei 12 kuukauden hoidon aikana tapahtunut muutoksia, vaikka virtsan Gb₃-pitoisuus väheni selvästi (Kalliokoski ym. 2006a). Kynnärvaltimon endoteelin toiminta oli heikentynyt terveisiin verrattuna. Kaulavaltimon, kynnärvaltimon ja aortan intima-mediapaksuus oli lisääntynyt terveisiin verrattuna (Kalliokoski ym. 2006b). Kahden vuoden seurannassa kaikukuvauksella ja magneettikuvauksella mitattuna sydämen koossa tai toiminnassa ei tapahtunut merkittäviä muutoksia (Koskenvuo ym. 2008). Seitsemän vuoden seurannassa QRS-kompleksin leveys EKG:ssä on pidentynyt, muita merkitseviä muutoksia ei ole todettu.

Neljäsosalla suomalaisista Fabryn tautia sairastavista naispotilaista oli rannekanavaoireyhtymä. Viidellä ihon hermotiheys oli vähentynyt tai lämpötunto heikentynyt (Laaksonen ym. 2008). Kymmenellä kahdestatoista havaittiin ohutsäiepolyneuropatia (häiriö kylmän ja terävän kivun sekä kuumakivun aistimessa). Ohutsäieneuropatiaa ja Fabryn tautiin liittyvää autonomista neuropatiaa ei voida diagnosoida elektroneuromyografialla vaan lähinnä hermobiopsialla.

Kahdelle entsyymikorvaushoitoa saavalle miespotilaalle on tehty munuaissiirto, minkä jälkeen heidän tilansa on ollut hyvä. Yksi potilas oli saanut munuaissiirteen jo ennen entsyymikorvaushoidon alkua. Hän kuoli lymfoo-

TAULUKKO 5. 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:
Sydämen kaikukuvauksessa todetaan merkkejä kehittyvästä sydänlihassairaudesta
TIA tai aivoinfarkti
Todetaan merkkejä munuaissairaudesta (toistuva mikroalbuminuria tai glomerulusten vähentynyt suodatusnopeus tai munuaisbiopsiassa alkavaa fibrotisoitumista)
Esiintyy neuropaattisia kipuja, joita ei tavantomaisin keinoin saada hallintaan

maan hoidon aikana. 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.

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.

Suomessa Fabryn taudin hoitoon liittyvät päätökset on keskitetty TYKS:aan. TYKS:n Fabry-ryhmä antaa suosituksia hoidon aloittamisesta ja seuraa potilaiden hoitoa koko Suomessa yhdessä potilaiden kotipaikkakuntien sairaaloiden kanssa.

Suosituksot potilaiden hoidon ja seurannan toteuttamisesta Suomessa

Aikaisemmin esitettyt suomalaisia Fabry-potilaita koskevat hoito- ja seurantaperiaatteet (Penttinen ym. 2004) on syytä päivittää uusien tutkimustulosten ja hoitokokemusten perusteella. Elinkohtainen hoito noudattaa

TAULUKKO 6. Fabryn taudin perus- ja seurantatutkimukset.

Kaikki alussa
Sukudiagnostiikka (diagnoosin varmistus GLA-mutaatiotutkimuksella, sukuselvitys ja ohjaus perinnöllisyysneuvontaan) Plasman ja virtsan globotriaosylkeramidi (Gb ₃) Alfagalaktosidaasi A:n määrittäminen Veriryhmä
Miehet
<i>Alussa ja vuosittain (taudin diagnoosista alkaen)</i> Oiretiedot ja kliininen tutkimus Seerumin kreatiniini, kystatiini C, arvioitu glomerulusten suodatusnopeus ja kreatiniinin puhdistuma Plasman glutamyyli transferaasi Lipidit (plasman kolesteroli, LDL- ja HDL-kolesteroli sekä triglyseridit) Plasman glukoosipitoisuuden paastoarvo Seerumin TSH Mikroalbuminuriakeräys tai virtsan Alb/Krea EKG SF-36- ja 15D- hyvinvointikyselyt, kognitiiviset testit Lyhyt kipukysely sekä oirekysely Depressioseula Spirometria Audiogrammi 24 tunnin EKG-nauhoitus
<i>Alussa ja kahden vuoden välein (taudin diagnoosista alkaen)</i> Sydämen kaikukuvaus Aivojen ja sydämen magneettikuvaus (harkintaa käyttäen)
Oireilevat naiset
Samoin kuin miehet
Oireettomat naiset (20 ikävuodesta lähtien)
Oiretiedot ja kliininen tutkimus vuosittain Laboratoriotutkimukset ja EKG vuosittain SF-36, 15D ja lyhyt kipukysely, kognitiiviset testit sekä oirekysely vuosittain Aivojen ja sydämen magneettikuvaus alussa ja viiden vuoden välein diagnoosista lähtien
Hoidossa olevat lisäksi
<i>Alussa, kahden ja neljän viikon ja kolmen kuukauden kuluttua ja sen jälkeen puolivuositain</i> Seerumin kreatiniini SF-36, 15D ja lyhyt kipukysely, kognitiiviset testit sekä oirekysely Virtsan Gb ₃ ja seerumin vasta-ainemäärittäminen vuosittain

entisiä linjoja (TAULUKKO 3). Miesten entsyymikorvaushoito pitäisi aloittaa aiempaa suositusta nuorempana (miehellään 8–10 vuoden iässä). Naisilla hoidon aloituskriteereitä ei ole syytä muuttaa (TAULUKKO 5). Myös potilaiden perus- ja seurantatutkimukset sekä seulonnan periaatteet on päivitetty (TAULUKKO 6).

Vastasyntyneiden suuntaamatonta seulontaa emme pidä tarkoituksenmukaisena. Jos aikuispotilaalla on selittämätön sydän-, munuais- tai aivoverenkiertosaireus, Fabryn tauti on syytä sulkea pois.

Potilaiden alkudiagnostiikka ja entsyymikorvaushoito tapahtuu heidän kotisairaaloissaan. Diagnoosin varmistamisen, hoitolinjien suunnittelun ja potilaiden seurannan keskittäminen kannattaa Suomen kaltaisessa pienessä potilasmäärän maassa sekä taitotiedon että hoidon tasapuolisuuden ja oikeudenmukaisuuden takaamiseksi.

Lopuksi

Fabryn taudin varhainen diagnosointi ja aikaisessa vaiheessa aloitettu hoito, mukaan lukien entsyymikorvaushoito, johtavat elämänlaadun paranemiseen, taudin etenemisen hidastumiseen ja jopa elinvaurioiden synnyn estymiseen. Tietoisuutta Fabryn taudista pitää lisätä kaikilla niillä erikoisaloilla, joilla sitä saatetaan kohdata. Joihinkin riskiryhmiin, kuten selittämättömistä sydän-, munuais- tai aivoverenkiertosaireuksista kärsiviin, kohdistettu seulonta voi auttaa löytämään Fabryn tautia sairastavia potilaita ja heidän sukulaisiaan. Fabryn taudista kärsivien sukujen pojat tulisi testata 5–10 vuoden iässä ja työt viimeistään siinä vaiheessa, kun heillä ilmenee oireita.

Entsyymikorvaushoidon tuloksista on tarpeen kerätä lisää tietoa, koska harvinaisissa sairauksissa käytettävien lääkkeiden tehoa ei ole osoitettu kontrolloiduilla lääketutkimuksilla. Potilastietoa kerätään nykyään rekistereihin (Fabry-rekisteri, Genzyme ja FOS-rekisteri, Shire), joista on saatu ja saadaan tulevaisuudessa yhä enemmän tietoa sekä Fabryn taudin luonnollisesta kulusta että entsyymikorvaushoidon vaikutuksesta siihen. Rekistereihin perustuvat tutkimukset ovat korvaamattomia

HARVINAISET SAIRAUDET

tiedonlähteitä taudin ymmärtämisen lisäämiseksi. Nykyisen tutkimustiedon perusteella ei voida ottaa kantaa siihen, onko entsyymikorvausvalmisteiden välillä tehoeroa.

Harvinaisen, kuolemaan johtavan sairauden hoito on sen kustannuksista huolimatta

eettisesti perusteltua, koska elinvaurioitten etenemistä ja syntyä estävä entsyymikorvaushoito on olemassa. Potilasmäärä on Suomen kaltaisessa maassa pieni, joten Fabryn taudin hoidon valtakunnallinen keskittäminen kannattaa. ■

ILKKA KANTOLA, dosentti, sisätautien erikoislääkäri
TYKS, sisätautien klinikka

MAILA PENTTINEN, lastentautien erikoislääkäri
TYKS, lastentautien klinikka

PIRJO NUUTILA, professori, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Turun yliopisto
ja TYKS, sisätautien klinikka

JORMA VIKARI, professori, sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
Turun yliopisto
ja TYKS, sisätautien klinikka

SIDONNAISUUDET

Ilkka Kantola: Luentopalkkio (Genzyme, Shire), kongressimatka (Genzyme, Shire), asiantuntijapalkkio (Genzyme, Shire)

Jorma Viikari: Tutustuminen ulkomaiseen Fabry-keskukseen (Shire)

Pirjo Nuutila: Päättökijana Genzymen apurahalla tukemassa tutkijalähtöisessä lääketutkimuksessa v. 2002–2005.

Summary

Fabry disease

Fabry disease is an X-linked inherited condition with the absence or reduction of α -galactosidase A- activity in lysosomes leading to accumulation of globotriaosylceramide and related neutral glycosphingolipids. Manifestations of Fabry disease include progressive renal and cardiac insufficiency, neuropathic pain, gastrointestinal symptoms, cerebral infarction and skin and pulmonary symptoms. First symptoms of Fabry disease usually appear in childhood. The symptoms in females may be as severe as in males. Early diagnosis of Fabry disease is important because enzyme replacement therapy can stabilize the condition and prevent progression of the disease.

KIRJALLISUUTTA

- Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, ym. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:77–86.
- Beck M, Ricci R, Widmer U, ym. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004;34:838–44.
- Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, ym. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess* 2006;10:iii–iv, 1–131.
- Cousins A, Lee P, Rorman D, ym. Home-based infusion therapy for patients with Fabry disease. *Br J Nurs* 2008;17:653–7.
- Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, ym. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547–57.
- Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1447–53.
- Hughes DA, Elliott PM, Shah J, ym. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008;94:153–8.
- Hwu WL, Chien YH, Lee NC, ym. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the later-onset GLA mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Hum Mutat* 2009;30:1397–405.
- Kalliokoski RJ, Kalliokoski KK, Penttinen M, ym. Structural and functional changes in peripheral vasculature of Fabry patients. *J Inherit Metab Dis* 2006(b); 29:660–6.
- Kalliokoski RJ, Kantola I, Kalliokoski KK, ym. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006(a);29:112–8.
- Koskenvuo JW, Hartiala JJ, Nuutila P, ym. Twenty-four-month α -galactosidase A replacement therapy in Fabry disease has only minimal effects on symptoms and cardiovascular parameters. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:432–41.
- Laaksonen SM, Røyttä M, Jääskeläinen SK, Kantola I, Penttinen M, Falck B. Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1365–72.
- Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, ym. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007;28:1228–35.
- Lubanda JC, Anjalj E, Bzdúch V, Thurberg BL, Bénichou B, Tytki-Szymanska A. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med* 2009; 11:256–64.
- Mehta A, Beck M, Eyskens F, ym. Fabry disease: a review of current management strategies. *Q J Med* 2010;103:641–59.
- Mehta A, Beck M, Giugliani R, ym. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009(a);374:1986–96.
- Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, ym. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2009(b);46:548–52.
- Merta M, Reiterova J, Ledvinova J, ym. A nationwide blood spot screening study for Fabry disease in the Czech Republic haemodialysis patient population. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:179–86.
- Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, ym. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1628–35.
- Miners AH, Holmes A, Sherr L, Jenkinson C, MacDermot KD. Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson-Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* 2002;11:127–33.
- Monserrat L, Gimeno-Blanes JR, Marin F, ym. Prevalence of fabry disease in a cohort of 508 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2399–403.
- Moore DF, Ries M, Forget EL, Schiffmann R. Enzyme replacement therapy in orphan and ultra-orphan diseases: the limitations of standard economic metrics as exemplified by Fabry-Anderson disease. *Pharmacoeconomics* 2007;25:201–8.
- Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, ym. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation* 2000;69:2337–9.
- Parini R, Rigoldi M, Santus F, ym. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clin Genet* 2008;74:260–6.
- Penttinen M, Kantola I, Nuutila P, ym. Fabryn tauti ja suositus sen diagnostiikasta, seurannasta ja hoitoinjoiista Suomessa. *Duodecim* 2004;120:2407–14.
- Ramaswami U, Wendt S, Pintos-Morell G, ym. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007;96:122–7.
- Ramaswami U, Whybra C, Parini R, ym. Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006;95:86–92.
- Ries M, Clarke JT, Whybra C, ym. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics* 2006;118:924–32.
- Rolfs A, Bottcher T, Zschiesche M, ym. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005;366:1794–6.
- Schiffmann R, Askari H, Timmons M, ym. Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1576–83.
- Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, ym. High incidence of later-onset fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2006;79:31–40.
- Sirrs ST, West ML, Flowerdew M, ym. The Canadian Fabry disease initiative: A randomized controlled trial of agalsidase therapy in Fabry disease. *International Abstract in Congress of Inborn Errors of Metabolism, San Diego, USA, 29.8.–2.9.2009.*
- Thurberg BL, Fallon JT, Mitchell R, ym. Cardiac microvascular pathology in Fabry disease evaluation of endomyocardial biopsies before and after enzyme replacement therapy. *Circulation* 2009;119:2561–7.
- Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, ym. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS ONE* 2007;2:e598.
- Weidemann F, Niemann M, Breunig F, ym. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy. Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation* 2009;119:524–9.
- West M, Nicholls K, Mehta A, ym. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1132–9.
- Whybra C, Miebach E, Mengel E, ym. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med* 2009;11:441–9.
- Wilcox WR, Oliveira JP, Hopkin RJ, ym. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93:112–28.