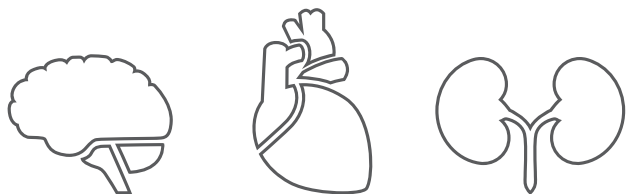




KAN DET VÆRE
FABRY
SYKDOM?



FABRY
sykdom

FABRY SYKDOM

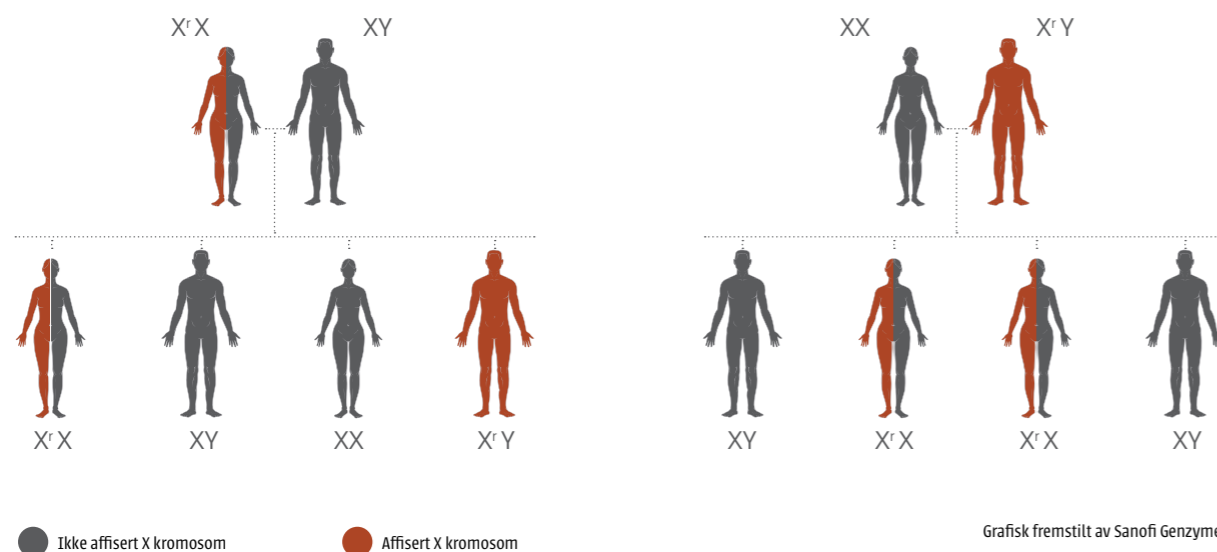
Fabry sykdom er en X-bundet, lysosomal avleiringssykdom, forårsaket av nedsatt aktivitet av enzymet α -galaktosidase A. Dette medfører akkumulering av glycosphingolipider, spesielt globotriaosylceramid (GL-3 eller Gb3) i ulike cellyper.¹

Pasienter med den klassiske fenotypen har svært lav eller ingen målbar aktivitet av α -galaktosidase A. Ved målbar aktivitet vil fenotypen være av mildere art.¹

Progressiv akkumulering av GL-3 spesielt i vaskulært endotel vil føre til manifestasjoner i nyre, hjerte og hjerne og forårsake tidlig død.¹

Sykdommen finnes i alle etniske grupper og har en estimert insidens på 1:100000. Med alderen vil det utvikles progressiv skade på vitale organsystemer hos begge kjønn. Dette kan gi alvorlig nyresykdom, hjertesykdom og cerebrovaskulære komplikasjoner med redusert forventet levetid på henholdsvis 20 år for menn og 10 år for kvinner.¹

NEDARVINGSMØNSTER



SYMPTOMER

De første kliniske symptomer oppstår allerede i barneårene, typisk mellom 3 og 10 års alder og kan vise seg noe senere hos jenter enn hos gutter. Symptomene påvirker barns mestringsevne og livskvalitet.¹

Det finnes et stort spekter av variasjoner av Fabry sykdom, fra kun milde symptomer til den klassiske varianten som er mere alvorlig, og progredierer raskere.¹

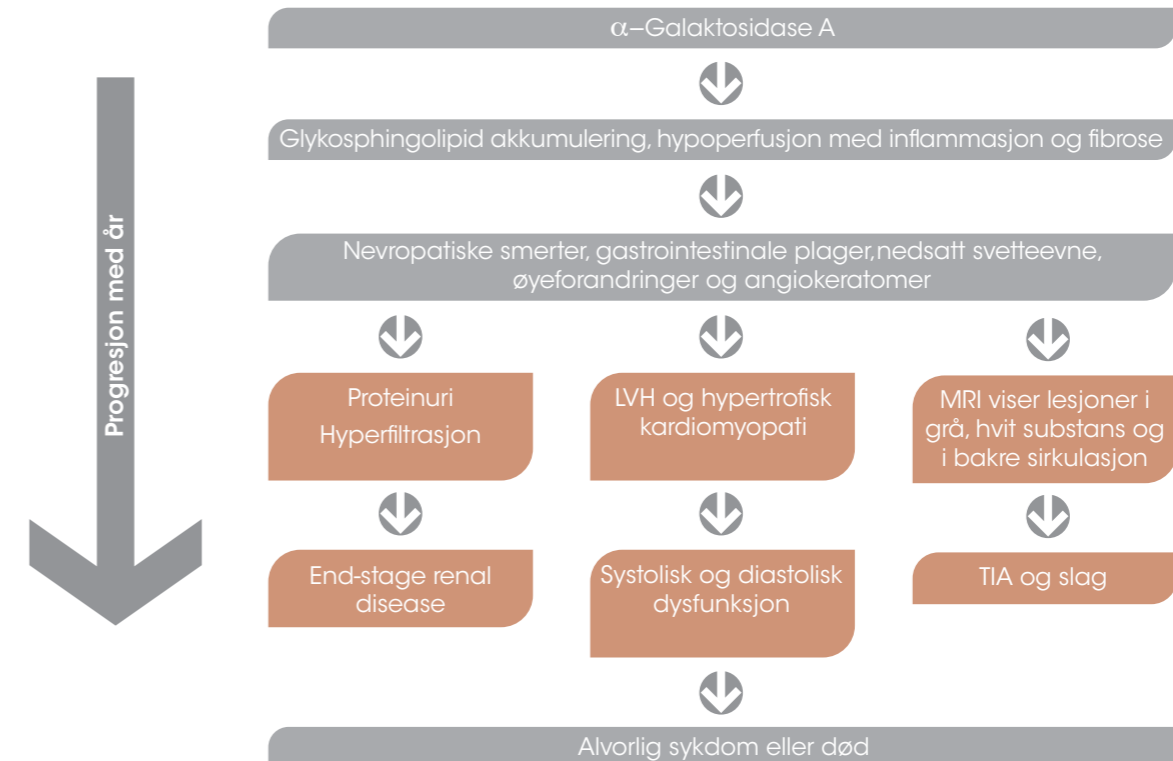
TEGN OG SYMPTOMER¹

- Arytmier
- Korneale forandringer
- Varme og kulde/aktivitetsintoleranse
- Akroparestesi/ smertekriser
- Hypohidrose
- Gastrointestinale plager
- Angiokeratomer
- Hørselstap

KLINISKE HENDELSER¹

- Progressiv nyresykdom
- Progressiv hjertesykdom
- Tidlig iskemisk slag

Progresjon av de ulike organmanifestasjonene vist i tabellen under kan finne sted uavhengig av hverandre. Det betyr at for noen pasienter vil hjertesykdom være mest alvorlig, mens for andre kan nyre eller CNS sykdom være dominerende.²



*LVH=venstre ventrikel hypertrofi. TIA=transitorisk iskemisk attack.³

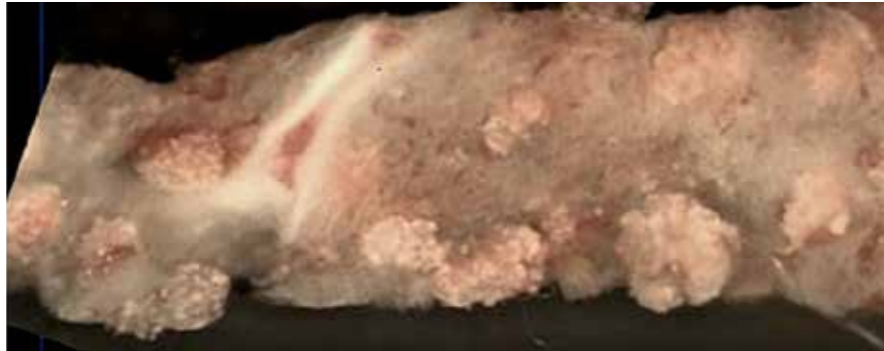
Grafisk fremstilt av Sanofi Genzyme

NYREMANIFESTASJONER

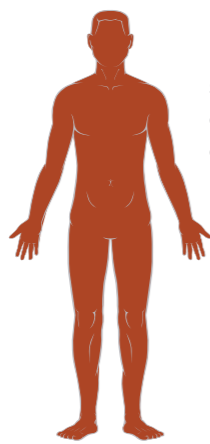
Nyreskade hos pasienter med Fabry sykdom skyldes intracellulær avleiring av GL-3 i glomeruli celler, podocytter, mesangiale celler og celler i interstitiet. Glykosphingolipid, ses som myelinlignende inklusjoner i epitelcellenes lysosomer.²

Akkumulering av GL-3 starter allerede i fosterlivet og fortsetter til voksen alder med progressiv vevsskade, som kan føre til nyresvikt. Avleiring i nyreceller samt podocyt foot process effacement kan finne sted hos unge pasienter på tross av normal albuminuri og GFR. Podocyt påvirkning kan være tegn på tidlig progressiv nyreskade hos unge pasienter med klassisk Fabry sykdom. Nyrebiopsi vil være viktig for tidlig diagnose av nefropati.³

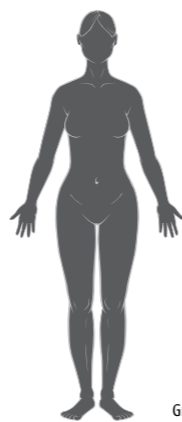
Bildet nedenfor viser en nyrebiopsi av glomeruli gjennom stereomikroskopi. Her vises tydelig "hvite glomeruli", som er typiske funn ved Fabry sykdom.⁴



ERA-EDTA ANBEFALER TESTING FOR FABRY SYKDOM HOS⁵:



MENN med kronisk nyresykdom (CKD) som er under 50 år, hvor årsak eller diagnose ikke er kjent.



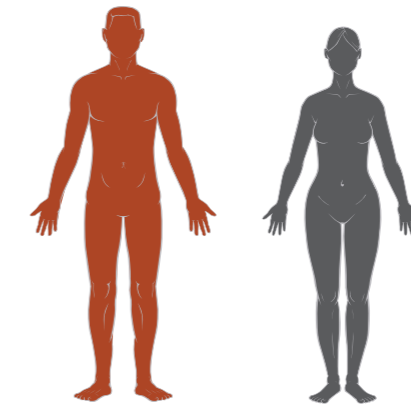
KVINNER med uforklarlig kronisk nyresykdom (CKD), uansett alder, med andre symptomer assosiert med Fabry sykdom.

Grafisk fremstilt av Sanofi Genzyme

HJERTEMANIFESTASJONER

Mer enn 50% av alle Fabry pasienter utvikler en eller annen form for hjertesykdom (Fabry kardiomyopati). Vanlige funn er konsentrisk venstre ventrikelhypertrofi (LVH), arytmier, klaffefeil, diastolisk dysfunksjon og angina. Når sykdommen progredierer vil grad av hypertrofi bli mer alvorlig og inkludere utvikling av myokardial fibrose og alvorlige kardiale hendelser som kan føre til død.⁶

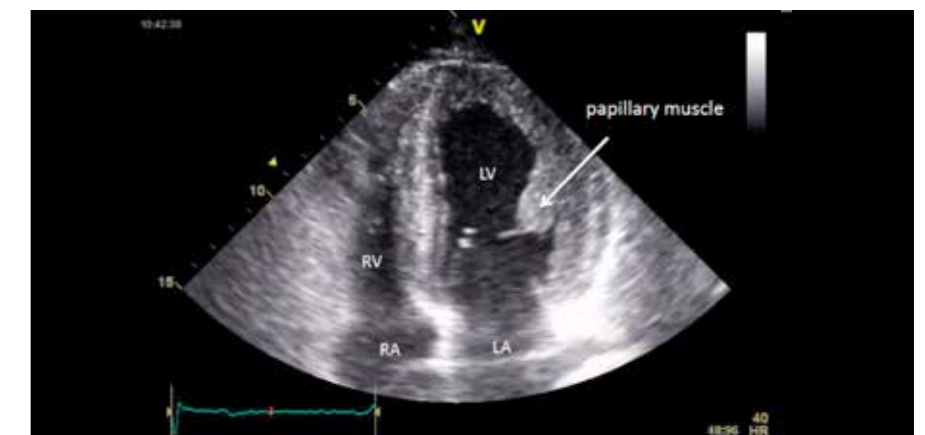
EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) ANBEFALER TESTING FOR FABRY SYKDOM HOS⁷:



MENN og **KVINNER** med atypisk hypertrofisk kardiomyopati hvor årsak ikke er kjent.

Grafisk fremstilt av Sanofi Genzyme

Bildet nedenfor viser et typisk ekkogardiografi bilde av en pasient med Fabryrelatert kardiomyopati. Dette bildet viser en fremtredende papillemuskel, fortykket interventrikulær septum og lateral venstre ventrikelvegg.⁶



Fabry sykdom er den vanligste metabolske sykdommen blant voksne med hypertrofisk kardiomyopati, med en prevalens på ca 0,5-1% hos pasienter eldre enn 35-40 år.⁷

Hjertesykdom er den mest vanlige årsaken til død hos pasienter med Fabry sykdom.⁸

CNS-MANIFESTASJONER⁹

PERIFER NEVROPATI

Nevropati, hovedsakelig tynnfibernevropati, er et vanlig kjennetegn ved Fabry sykdom med en insidens på 80%. Nevrologisk undersøkelse viser tap av temperaturfølsomhet i hender og føtter og redusert kuldetoleranse.

SMERTE

Nevropatisk smerte er et av de første symptomene hos de fleste Fabry pasienter. Smerten er alltid symmetrisk og starter i håndflatene og i fotsålene, og kan spre seg via armer og ben til andre deler av kroppen etter hvert som sykdommen progredierer. Smerte ved Fabry sykdom kan omfatte to typer.

Episodiske smertekriser (Fabry kriser)

- Smertefulle brennende smerter som starter i ekstremitetene. Smertekriser kan fremskyndes av feber, trening, fatigue, stress eller rask temperaturskifte

Kronisk smerte

- Brennende, stikkende smerter eller dysestesi i hender og føtter

CEREBROVASKULÆR SYKDOM

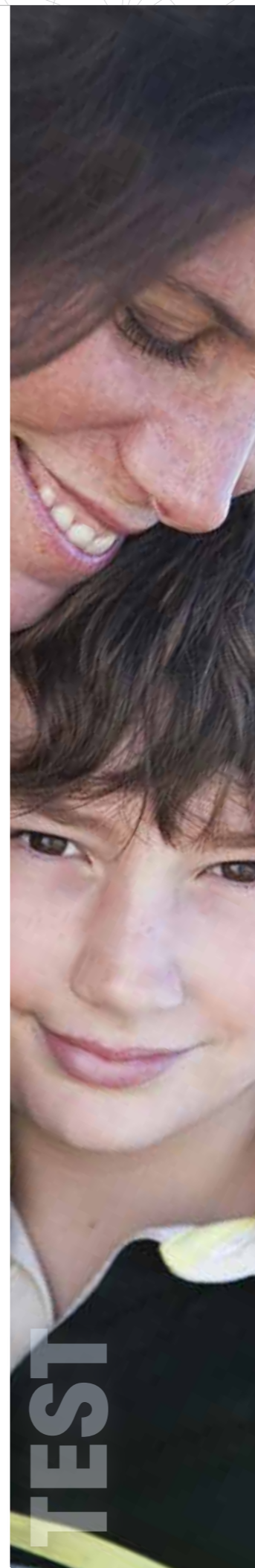
Tidlig perifer nevropati er gjerne fulgt av cerebrovaskulære komplikasjoner i voksen alder. Tegn og symptomer varierer fra mild til alvorlig hodepine, svimmelhet, TIA, iskemisk slag og vaskulær demens. Slag kan være første manifestasjon på sykdom. Data fra Fabry registeret anslår en slagprevalens ved Fabry sykdom til 6,9 % hos menn og 4,3 % hos kvinner. Median alder for første slag var i følge registeret 39 år hos menn og 46 år hos kvinner. Studier viser også at Fabry sykdom er en underliggende årsak til flere kryptogene slag og man antyder en insidens opp til 4,9 % hos unge slagpasienter.

HVORDAN DIAGNOSTISERE PASIENTER MED FABRY SYKDOM

Det anbefales å måle α -galaktosidase A enzymaktiviteten, både hos menn og kvinner.²

Videre anbefales det genetisk analyse av GLA genen for å identifisere aktuell mutasjon, og for å bekrefte diagnosen spesielt hos kvinner.²

Test av familiemedlemmer kan identifisere slektninger tidlig i sykdomsforløpet.¹⁰



ENZYMAKTIVITETSTEST FRA FULLBLOD PRØVE

A-GAL A ENZYM AKTIVITET

Klinisk Kemi Sahlgrenska sjukhuset Neurometabola sjukdomar. Bruna stråket 16, 413 45 Göteborg. www.kliniskkemi.se



ENZYMAKTIVITETSTEST FRA TØRKET BLOD (DBS)

Analyse av DBS utføres ved laboratorier utenfor Norge. Ta kontakt med oss for nærmere informasjon. e-post: medinfo-norge@sanofi.com



GENTEST

GLA GEN MUTASJON ANALYSE

Avdeling for medisinsk genetik - Seksjon for laboratoriediagnostikk - Enhet for generell genetik Oslo universitetssykehus HF, Ullevål.



NGS (NEXT GENERATION SEQUENCING)

www.genetikkportalen.no

BIOMARKØR

MÅLING AV LYSO-GL3

Lyso-GL3 er en biomarkør som kan brukes både ved diagnostikk og monitorering av behandling.¹¹ Prøven utføres ved tørket blodflekkanalyse (DBS) og analyseres ved laboratorier utenfor Norge. Ta kontakt med oss for nærmere informasjon. e-post: medinfo-norge@sanofi.com

FABRY SYKDOM

BEHANDLING¹⁰

Fabry sykdom kan behandles med enzymerstatningsterapi (ERT).

For å oppnå maksimal effekt bør behandling med ERT startes tidlig i sykdomsforløpet før irreversibel skade oppstår. Det er derfor viktig å teste, for å kunne identifisere individer med Fabry sykdom.



Fabrazyme 1 «Sanofi (Sanofi)»

Enzym
HT

ATC-nr.: A16A B04

PULVERTIL KONSTRATIL INFUSJONSVEESKE, oppløsning 5 mg og 35 mg: Hvert hetteglass inneh.: Agalsidase beta 5 mg, resp. 35 mg, mannitol, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat og dinatriumfosfatheptahydrat. Styrke etter rekonstituering er 5 mg/ml. **Indikasjoner:** Langsiktig enzymsubstitusjonsterapi hos pasienter med diagnose Fabrys sykdom (α -galaktosidase A-mangel). Indisert til voksne, barn og ungdom ≥ 8 år.

Doosering: Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Skal overvåkes av lege med erfaring i behandling av pasienter med Fabrys sykdom eller andre nedarvede metabolske sykdommer. **Anbefalt dose: Voksne, ungdom og barn ≥ 8 år:** 1 mg/kg kroppsvekt gift 1 gang hver 2. uke. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Data er ikke tilgjengelig. Nedsatt nyrefunksjon: Ikke nødvendig med dosejustering. Barn ≤ 7 år: Ingen anbefalt dosering, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Maks. anbefalt infusjonshastighet ved kroppsvekt <30 kg er 0,25 mg/minutt (15 mg/time). **Eldre >65 år:** Ingen anbefalt dosering, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. **Tilberedning/Håndtering:** Rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker og fortynnes deretter umiddelbart med 9 mg/ml natriumkloridoppløsning før infusjon. Fortynnet oppløsning bør administreres gjennom et 0,2 μ m in-line filter for å fjerne proteinpartikler. Les pakningsvedlegget grundig for rekonstituering, fortykning og administrering. **Administrering:** I.v. infusjon. Initial infusjonshastighet skal ikke overstige 0,25 mg/minutt (15 mg/time). Kan reduseres dersom infusjonsrelaterte reaksjoner oppstår. Kan økes i trinn på 0,05-0,083 mg/minutt (3-5 mg/time) ved hver påfølgende infusjon når pasientens toleranse er godt etablert. I kliniske studier ble infusjonshastigheten økt trinnvis til minimumsvarighet på 2 timer, som ble oppnådd etter 8 infusjoner med 0,25 mg/minutt (~5 mg/time) uten infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i hastighet eller avbrudd av infusjon. Ytterligere reduksjon av infusjonstiden til 1,5 timer var tillatt for pasienter uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner de siste 10 infusjonene eller alvorlige bivirkninger de siste 5 infusjonene. Hver økning i infusjonshastighet på 0,083 mg/minutt (~5 mg/time) ble opprettholdt i 3 påfølgende infusjoner uten nye infusjonsrelaterte reaksjoner, endring i hastighet eller avbrudd av infusjon, før påfølgende hastighetsøkninger. **Hjemmeinfusjon:** Kan vurderes dersom infusjonene føles godt. Ved bivirkninger skal infusjonen stanses og pasienten kontakte helsepersonell. Det kan være nødvendig at påfølgende infusjoner utføres på sykehus. Dose og infusjonshastighet bør være konstant, og kun endres under overvåkning av helsepersonell. **Kontraindikasjoner:** Livstruende overfølsomhet (anafylaktisk reaksjon) for innholdsstoffene. **Forsiktighetsregler:** De fleste pasientene med liten eller gjenværende enzymaktivitet utvikler IgG antistoffer mot agalsidase beta, vanligvis innen 3 måneder etter første infusjon. Pasienter med antistoffer har større risiko for å få infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og forsiktighet må utvises. Antistoffstatus må monitoreres regelmessig. 67% får minst 1 IRR og frekvens reduseres over tid. Ved milde/moderate IRR kan behandling fortsette dersom infusjonshastigheten reduseres og/eller antihistaminer, paracetamol, ibuprofen og/eller kortikosteroider administreres før behandling. IgE-antistoffer er påvist hos et begrenset antall pasienter. Ved alvorlige allergiske eller anafylaktiske reaksjoner må umiddelbar seponering vurderes og standard akuttbehandling må gis. Effekt på nyrer kan være begrenset ved fremskreden nyresykdom. **Hjelpstoffer:** Inneholder <1 mmol (23 mg) natrium i hvert hetteglass, og er så godt som natriumfritt. **Biljøring og bruk av maskiner:** Bivirkninger som svimmelhet, søvnighet, vertigo og synkope kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante

interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. Skal ikke administreres sammen med klorokin, amiodaron, monobenzon eller gentamicin pga. teoretisk fare for hemmet intracellulær α -galaktosidase A-aktivitet. **Graviditet, amming og fertilitet:** Graviditet: Begrensede data. Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk under graviditet. **Amming:** Utskilles i morsmelk. Effekt på nyfødte/spedbarn er ukjent. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering. **Bivirkninger:** Alvorlighetsgraden er for det meste mild til moderat. **Svært vanlige ($\geq 1/10$):** Gastrointestinale: Kvalme, oppkast. Generelle: Feber, frysninger, kuldefølelse. Nevrologiske: Hodepine, parestesi. **Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$):** Gastrointestinale: Abdominalmerter, abdominalt ubehag, diaré, oral hypoestesi, ubehag i magen, øvre abdominalsmerter. Generelle: Ansiktsødem, asteni, brystmerter, brystubehag, hypertemi, perifert ødem, smerter, utmattelse, varmefølelse. Hjerne: Bradykardi, palpitasjoner, takykardi. Hud: Angioødem, erytem, generalisert kløe, hevelse i ansiktet, kløe, makulopapuløst utslett, urtikaria, utslett. Infeksiøse: Nasofaryngitt. Kar: Flushing, metokteler, hypertensjon, hypotensjon, pallor. Luftveier: Dyspné, forverring av dyspné, hoste, hvesing, tett nese, tilsnørning i halsen. Muskel-skjelettsystemet: Artralgi, muskel-skjelettsivhet, muskelkramper, muskelspenning, myalgi, ryggmerter, smerter i ekstremitet. Nevrologiske: Hypoestesi, letargi, somnolens, svie, svimmelhet, synkope. Øre: Tinnitus, vertigo. Øye: Økt lakrimasjon. **Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$):** Gastrointestinale: Dysfagi, dyspepsi. Generelle: Influensalignende sykdom, malaise, reaksjon på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, trombose på infusjonsstedet, varme og kuldefølelse, ødem. Hjerne: Sinusbradykardi. Hud: Erytematøst utslett, kløende utslett, livedo reticularis, misfarging av hud, ubehag i huden. Infeksiøse: Rhinitt. Kar: Perifer kulde. Luftveier: Bronkospasme, rhinoré, smerter i faryngolarynx, takypné, tette øvre luftveier. Muskel-skjelettsystemet: Muskel-skjelettsmerter. Nevrologiske: Hyperestesi, tremor. Øre: Hevelse i øremuslingen, øresmerter. Øye: Kløe i øyet, okulær hyperemi. Ukjent frekvens: Hud: Leukocytoklastisk vaskulitt. Immunsystemet: Anafylaktoid reaksjon. Luftveier: Hypoksi. Undersøkelser: Redusert oksygenmetning. **Egenskaper:** Klassifisering: Rekombinant α -galaktosidase A med aminosyresekvens identisk med det naturlige enzymet. **Virkningsmekanisme:** Gjenoppretter enzymaktivitetsnivået tilstrekkelig til å hydrolysere akkumulert substrat (GL-3). **Absorpsjon:** Fjernes raskt fra sirkulasjonen ved opptak i lysosomer i vaskulære endotel- og parenkymoceller. Halveringstid: Ved doser på 0,3 mg/kg, 1 mg/kg og 3 mg/kg var eliminasjons t1/2 doseavhengig og varierte fra 45-100 minutter. **Metabolisme:** Degraderes via peptidhydrolyse. I.v. injeksjon av agalsidase beta 1 mg/kg 2 ganger pr. uke til voksne (infusjonstid ca. 300 minutter) ga gjennomsnittlig C_{max} 2000-3500 ng/ml, AUC_{inf} 370-780 μ g/ml/minutt, Vdss 8,3-40,8 liter, plasmaclearance 119-345 ml/minutt og gjennomsnittlig eliminasjons t1/2 80-120 minutter.

Oppbevaring og holdbarhet: Rekonstituert oppløsning kan ikke lagres. Fortynnet oppløsning kan oppbevares i inntil 24 timer ved 2-8°C.

Pakninger og priser: 5 mg: 1 stk.1 (hettegl.) kr 5322,40. **35 mg:** 1 stk.1 (hettegl.) kr 36765,90.

Refusjon:

¹H-resept: A16A B04_12 Agalsidase beta

Refusjonsberettiget bruk: Der det er utarbeidet nasjonale handlingsprogrammer/nasjonale faglig retningslinje og/eller anbefalinger fra RHF/LIS spesialistgruppe skal rekvirering gjøres i tråd med disse. **Vilkår:** (216) Refusjon ytes kun etter resept fra sykehuslege eller avtalespesialist.

Sist endret: 18.04.2024

Basert på SPC godkjent av DMP/EMA: 14.03.2024

Referanser:

1. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:30
2. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. Lancet 2008;372:1427-35
3. Tandell C, Kanai T, Larsen KK et al. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic Fabry patients without albuminuria. Nephron.2015;129:16-21
4. E.Svarstad, S. Leh, R. Skrunes et al. Bedside Stereo-microscopy of Fabry kidney biopsies: An easily available method for diagnosis and assessment of sphingolipid deposits. Nephron clinical paper DOI:10.1159/000479751, 26. august 2017
5. Ternyn W, Cochaf P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice Nephrol Dial Transplant, 2013;28:505-517.
6. Seydelmann, N MD Professor, Wanner, C, MD, Professor, Störk, S, MD, Professor et al. Fabry disease and the heart. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism (2014),http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.003
7. Elliot PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal 2014;35:2733-2779
8. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, et al. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. Genet Med. 2009;11(11):790-796
9. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. J Neurol Sci 2014
10. Öqvist B, Brenner BM, Oliveira JP, et al. Nephropathy in Fabry disease: the importance of early diagnosis and testing in high-risk populations. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(6):1736-1743
11. Aerts, Johannes M, Groener, Johanna E, Kuiper, Sijmen et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Feb 26; 105(8): 2812-2817.