



LANDSPÍTALI
HÁSKÓLASJÚKRAHÚS

Klínískar leiðbeiningar

um ensímuppþótarmeðferð við Fabry sjúkdómi

HEITI LYFS

Agalsidasi alfa (Replagal®) og agalsidasi beta (Fabrazyme®).

INNGANGUR

Fabry sjúkdómur er arfgeng efnaskiptatruflun sem stafar af stökkbreytingu í geni á X-litningi og leiðir til skorts á lýsósómal ensími, α -galaktósídasa A. Þessi skortur leiðir til uppsöfnunar af glóbótríaósyleramíði (Gb3) og skyldum glýkósphingólípíðum í frumum og líffærum. Þessi uppsöfnun leiðir til fjöllíffæraskemmda en þar eru marklíffæri nýru, hjarta og heilaæðakerfið. Fyrstu teikn og einkenni Fabry sjúkdóms koma í ljós í barnæsku og á unglingsárum og eru helst taugaverkjaköst í útlimum, æðakeratóma í húð, svitaleysi og einkenni frá þörmum s.s. niðurgangur, hægðatregða, kviðverkir og ógleði og uppköst. Þar sem þessi teikn og einkenni eru ósértæk þá eru sjúklingar oft misgreindir og dregst að greina sjúkdóminn.

Teikn um líffæraskemmdir koma oft í ljós á tvítugsaldri. Nýrnavanstarfsemi kemur í ljós hjá nærri öllum körlum með Fabry sjúkdóm og byrjar með vægri próteinmigu en í kjölfarið verður vaxandi skerðing á gauklasiunarhraða. Eftir fertugt má búast við lokastigs nýrnabilun en þó er mjög breytilegt hvenær því stigi er náð. Hjartasjúkdómur með m.a. vaxandi þykkt á vinstri slegli og hjartalokum auk leiðslutruflana. Heilaáföll eru algeng. Þessum líffæraskemmdum hefur einnig verið lýst hjá börnum og unglimum. Sjúkdómspróun leiðir til verulega skertra lífsgæða bæði hjá fullorðnum og börnum. Fabry sjúkdómur er miklu algengari hjá körlum vegna þess hvernig hann erfist en konur sem eru berar sjúkdómsins geta einnig fengið einkenni hans, jafnvel mjög alvarleg, en yfirleitt er sjúkdómsgangur hægari og kemur síðar fram á ævinni en hjá körlum.

SAMANTEKT UM LYFIÐ

1. Verkunarmáti lyfs og lyfjafræðilegar upplýsingar

Tvö lyf eru á markaði til ensímuppþótarmeðferðar fyrir sjúklinga með Fabry sjúkdóm. Agalsidasi alfa (Replagal®) og agalsidasi beta (Fabrazyme®). Sýnt hefur verið fram á að bæði lyfin bæta skort á α -galaktósídasa A og auka útskilnað á Gb3 sem hefur safnast upp í frumum og líffærum vegna Fabry sjúkdóms. Rannsóknir benda til að virkni lyfjanna sé svipuð en engar rannsóknir hafa verið gerðar með beinum samanburði á virkni þeirra. Slík samanburðarrannsókn er í gangi í Kanada en niðurstöður liggja ekki fyrir.

Agalsidasi alfa (Replagal®) er gefið í dreypi 0,2 mg/kg og tekur lyfjagjöfin 40 mínútur. Lyfið er gefið á tveggja vikna fresti. Agalsidasi beta (Fabrazyme®) 1,0 mg/kg er gefið í dreypi sem tekur allt að 4 klukkustundum á tveggja vikna fresti.

2. Ábendingar og hvenær á að hefja meðferð

Þegar örugg greining á Fabry sjúkdómi hefur verið staðfest með erfðafræðilegum og lífefnafræðilegum aðferðum skal gera ítarlegt mat á nýrnastarfsemi, hjarta- og æðakerfi, taugfræðilegt mat og einnig meta hvort þörf er á vefjasýnatöku frá nýrum til að meta umfang nýrnaskemmda og til að útiloka aðra sjúkdóma. Sama máli gegnir um vefjasýnatöku frá hjarta ef sýnt hefur verið fram á hjartavöðvaþykknun. Skrá skal öll einkenni sem gætu stafað af sjúkdómnum. Gera skal lífsgæðamat.

Vegna þess hversu rökrétt ensímuppþótarmeðferðin er, að bæta upp ensímskort sem vitað er að leiðir til alvarlegra líffæraskemmda og skerðir lífsgæði og lífslíkur, gæti það virst sjálfgefið að hefja meðferðina strax þegar greining hefur verið staðfest hjá öllum án tillits til aldurs, kyns og stigs sjúkdómsins.

Reyndar virðist stefna í að þetta verði raunin á næstu árum a.m.k. hjá þróuðum löndum með stöðugan efnahag en meðferðin er mjög kostnaðarsöm.

Þegar árið 2006 komu fram ráðleggingar um hvenær ætti að hefja meðferð. Voru þær samdar af tugum sérfræðinga frá öllum heimshornum sem allir höfðu mikla reynslu og sérþekkingu á Fabry sjúkdómi.

Í töflu 1. koma fram ráðleggingar um hvenær hefja eigi meðferð og er mælt með að þeim verið fylgt á Íslandi.

Tafla 1. Hvenær ber að hefja uppþótarmeðferð við Fabry sjúkdómi?

Fabry þýði	Upphaf meðferðar
Karlar (>16 ára)	Við greiningu
Drengir (<16 ára)	Við upphaf marktækra einkenna eða ef einkennalausir, íhuga við 10 - 13 ára aldur
Konur (á öllum aldri)	Reglulegt eftirlit. Hefja meðferð ef marktæk einkenni eða merki um líffæraskemmdir

Í nágrannalöndum okkar, öllum Norðurlöndum og á Bretlandi, virðist öllum Fabry sjúklingum vera boðin meðferð við greiningu en af ýmsum ástæðum þiggja hana ekki allir. Samkvæmt upplýsingum sem aflað hefur verið frá þessum löndum er rúmlega helmingur greindra Fabry sjúklinga á uppþótarmeðferð nú.

Teikn um líffæraskemmdir koma oft í ljós á tvítugsaldri. Nýrnnavanstarfsemi kemur í ljós hjá nærri öllum körlum með Fabry sjúkdóm og byrjar með vægri próteinmigu en í kjölfarið verður vaxandi tap á gauklasíunarhraða. Eftir fertugt má búast við lokastigs nýrnabilun en þó er mjög breytilegt hvenær því stigi er náð. Ef Fabry sjúkdómur greinist ekki fyrir en við lokastigsnýrnabilun og nýrnaígræðsla er meðferðarvalkosturinn er ráðlagt að hefja ensímuppþótarmeðferð til að vernda ígrædda nýrað, sama máli gegnir með sjúklinga á skilunarmeðferð.

3. Frábendingar

Lífshættulegt bráðaofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna.

4. Milliverkanir

Engar formlegar milliverkanarannsóknir hafa verið gerðar. Vegna lyfhrifa lyfsins er ekki líklegt að agalsidasi alfa/beta sé útsett fyrir cytókróm P450-tengdum milliverkunum. Lyfin á ekki að gefa með klórókíni, amíódaróni eða gentamicíni vegna fræðilegrar hættu á skerðingu á innanfrumu α -galaktósídas virkni.

5. Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem agalsidasi alfa/beta eru raðbrigða prótein má búast við IgG mótefnamyndun hjá sjúklingum með mjög litla eða enga ensímvirkni. Búast má við þessari mótefnamyndun innan þriggja mánaða eftir fyrstu gjöf lyfjanna. Með tímanum hefur sýnt sig að meirihluti sermisjakkvæðu sjúklinganna hafa lækkað í mótefnatíter án sérstakrar meðferðar. Fylgjast skal með mótefnatíter reglubundið.

Í klínískum rannsóknum hefur stór hluti sjúklinga fengið einhverjar innrennslistengdar aukaverkanir, allt frá staðbundnum óþægindum og sársauka á innrennslistað upp í almenn ofnæmisviðbrögð jafnvel bráðaofnæmi sem krefst tafarlausrar stöðvunar á innrennsli og krefst viðeigandi lyfjameðferðar. Reyna má síðari meðferð þrátt fyrir slík viðbrögð og íhuga þá hægari inngjöf lyfsins og lyfjaforgjöf með sterum, paracetamóli og andhistamínunum.

6. Skammtar, gjöf og fyrirhuguð meðferðarlengd

Agalsidasi beta (Fabrazyme®): 1 mg/kg líkamsþyngdar á tveggja vikna fresti sem innrennsli í bláæð. Lyfið er gefið á fjórum klukkustundum.

Í rannsókn þar sem mat var lagt á hvort unnt væri að lækka skammt á Fabrazymi eftir að fullir skammtar höfðu verið gefnir í 6 mánuði og Gb3 hreinsast úr frumum marklíffæra reyndist 90% sjúklinga viðhalda meðferðarmarkmiðum með 0,3 mg/kg líkamsþyngdar á tveggja vikna fresti.

Agalsidasi alfa (Replagal®): 0,2 mg/kg líkamsþyngdar aðra hverja viku sem innrennsli í bláæð. Innrennslið tekur 40 mínútur.

Meðferðarlengd: Ævilöng.

7. Aukaverkanir

Auk innrennslistengdra aukaverkana eru aðrar algengar aukaverkanir: höfuðverkur, náladofi, ógleði og uppköst, hrollur og hitahækkun. Sjaldnar koma fyrir: Svimi, syfja, þreyta, hraður hjartsláttur, háþrýstingur, hitakóf, mæði, þyngsl fyrir brjósti, astmalík einkenni, kviðverkir, kláði, húðútbrot, bjúgur, vöðvaverkir og liðverkir.

EFTIRFYLGNI

Mikilvægt er að hafa mjög þétt eftirlit með sjúklingum með Fabry sjúkdóm, hvort sem ensímuppbótarmeðferð er beitt eður ei. Fylgjast þarf með magni próteinmigu, nýrnastarfsemi, einkennum um hjarta- og æðasjúkdóma með hjartaómskoðunum og hjartalínuritum m.t.t. leiðsluflana. Reglulegt eftirlit hjá taugalækni er mikilvægt og vegna útfellinga í glæru augans og vaglmyndunar í augasteini sem aukin tíðni er af hjá Fabry sjúklingum er eftirlit hjá augnlækni þáttur í þessu eftirliti.

Tryggja þarf að unnt sé að mæla glóbótríaosýlceramíð (Gb3) í þvagi og plasma en það er það efni sem hleðst upp í líkamanum vegna ensímskortsins.

VÆNTINGAR/ÁVINNINGUR MEÐFERÐARINNAR

Rannsóknir á meðferðarárangri

Ekki hafa verið gerðar margar rannsóknir á árangri ensímuppbótarmeðferðar og lyfleysustýrðar samanburðarrannsóknir fáar og hafa staðið eðli málsins samkvæmt í tiltölulega skamman tíma. Er því enn talsverð óvissa um hversu mikill ávinningur af meðferðinni verður.

II./III. stigs rannsóknir

Tvíblind lyfleysustýrð slembuð rannsókn á vegum NIH tók til 26 karlmanna sem fengu ýmist lyfleysu eða agalsidasa alfa sem var gefið í 24 vikur. Virka meðferðin minnkaði marktækt Gb3 styrk bæði í blóði og þvagi. Höfuð rannsóknarviðmið var að meta taugaverki sem bötnuðu marktækt við virka meðferð. Sjúklingarnir undirgengust nýrasýnatöku fyrir og eftir meðferðina þar sem sást að hjá þeim sem fengu ensímuppbót minnkuðu breytingar í mesangium og glýkólípíð innlyksur í æðapeli. Versnun á nýrnastarfsemi var hægari hjá virka hópnum en náði ekki marktækni (minnkun á ínúlinúthreinsunarhraða var 6,2 og 19,5 ml/mín í hópnum tveimur, engin breyting var á próteinmigu). Önnur rannsókn á 58 sjúklingum (tvær konur) fengu ýmist lyfleysu eða agalsidasa beta á tveggja vikna fresti í 20 vikur. Aðal endapunktur þessarar rannsóknar var hlutfall sjúklinga sem voru lausir við smáæðapelsútfellingar af Gb3 í nýrum sem reyndist 69% í virka hópnum en 0% í lyfleysuhópnum.

Svipaðar niðurstöður voru á vefjasýnum frá hjarta og húð. Áhrif meðferðar með agalsidasa beta á nýru voru metin í rannsókn sem stóð í 11 mánuði. Algjört brotthvarf á Gb3 úr gauklaendópelfrumum, sléttum vöðvafrumum, mesangialfrumum og nýrnabarkarinterstitíal frumum og nokkur minnkun á pódócýtum og nýrnapipluepitelfrumum. Þessi rannsókn var framlengd í fjögur og hálf ár og reyndust áhrifin haldast allt rannsóknartímabilið. Nýrnastarfsemi hélst óbreytt hjá flestum sjúklinganna en 6 sjúklingar fengu versnun á nýrnastarfsemi en þeir höfðu haft verulega próteinmigu og gauklavefjabreytingar í upphafi.

IV. stigs rannsókn

Niðurstöður þessarar rannsóknar sem birt var 2007 benda til að agalsidasi beta samanborið við lyfleysu hægi á skerðingu á gauklasiunarhraða, einkum hjá þeim sem voru með tiltölulega góða nýrnastarfsemi í upphafi rannsóknarinnar. Í þessari fjölsetrarannsókn voru 82 fullorðnir Fabry sjúklingar með vægan til meðalslæman nýrnasjúkdóm sem fengu ýmist agalsidasa beta eða lyfleysu á tveggja vikna fresti í þrjú ár. Í upphafi rannsóknarinnar voru hóparnir sambærilegir hvað

varðar nýrnastarfsemi en þó var próteinmiga heldur meiri hjá þeim sem fengu virka lyfið (1,5 vs. 1,1 g/dag). Endapunktur rannsóknarinnar voru tími að fyrstu klínisku upptökum (frá nýrum, frá hjarta, heilaáföll) eða dauði. Nýrnaskaði var skilgreindur sem 33% hækkun á s-kreatíníni eða þróun í endastigs nýrnabilun. Eftir að meðaltali 18,5 mánaða meðferð var greint frá eftirtöldu: Einhver klínísk upptök sást hjá 13 af 31 sjúklingi (42%) í lyfleysuhópnum og 14 af 51 (27%) í hópnum sem fékk virka lyfið, flestir vegna hækkunar á s-kreatíníni (7 og 10 í virka meðferðarhópnum í sömu röð). Eftir aðlögun m.t.t. magns próteinmigu í upphafi meðferðar sýndi greining skv. fyrirhugaðri meðferðaráætlun að virka meðferðin gerði gagn sem var marktækt hjá þeim sjúklingum sem fylgdu að fullu rannsóknaráætluninni (74/82). Síðari greining sýndi að gagnsemi var nánast eingöngu bundin við þá sem höfðu gauklasíunarhraða yfir 55 ml/mín í upphafi en hjá þeim sem voru með gauklasíunarhraða lægri en 55 ml/mín voru áhrifin lítil.

Opnar framhaldsrannsóknir

Síðari framhaldsrannsóknir hafa staðfest að hjá þeim sjúklingum sem voru einungis með breytingar á nýrnastarfsemi hélst hún stöðug í a.m.k. 3 ár en þegar meðferð er hafin þegar marktækar nýrnaskemmdir eru til staðar er árangur sýnu lakari. Þessar niðurstöður benda ákveðið til að hefja eigi meðferð snemma og áður en verulegar nýrnaskemmdir hafa orðið.

Engar lyfleysustýrðar rannsóknir hafa beinst að því að meta áhrif meðferðarinnar á tíðni hjarta- og heilaáfalla þó telja verði líklegt að meðferðin leiði til lækkunar þar sem staðfest hefur verið minnkun á Gb3 í hjartavöðvafrumum og æðabælsfrumum bæði í heila og fleiri líffærum. Óhugsandi er af siðferðilegum ástæðum að frekari lyfleysustýrðar rannsóknir verði gerðar.

ÁÆTLAÐUR FJÖLDI SJÚKLINGA Á ÁRI

Þrjú sjúklingar hafa greinst með Fabry sjúkdóm, þeir fyrstu hér á landi. Óvíst er hvort fleiri gangi með sjúkdóminn án þess að hafa greinst.

KOSTNAÐARMAT/HAGKVÆMNI M.T.T. ÁVINNINGIS

Tvö lyf eru á markaði til ensímuppþótarmeðferðar fyrir sjúklinga með Fabry sjúkdóm

1. Replagal 3,5 mg kostar 339.651 kr. m/vsk. (verð í sept. 2011). Gert er ráð fyrir 75 kg einstaklingi og að hann fái meðferð með Replagali (0,2 mg/kg aðra hverja viku) eða 15 mg/einstakling. Ársmeðferð fyrir hvern sjúkling kostar samkv. því 37.850 þús kr.
2. Fabrazyme kemur í tveimur styrkleikum 5 mg og 35 mg, en 5 mg kosta 107.904 kr. en 35 mg 690.506 kr. (m. vsk. verð í mars 2012) Ársmeðferð fyrir sjúkling sem vegur 75 kg og fær 1 mg/kg aðra hvora viku kostar því 35.906 þús kr.

Ávinningur af meðferð m.t.t. lífunar er óviss, en margt bendir til að hann verði umtalsverður. Vegna hins háa verðs lyfjanna eru litlar líkur á að hægt sé að sýna fram á fjárhagslega hagkvæmni af meðferðinni.

HEIMILDIR:

Lidove O, West ML, Pintos-Morell G, et al. Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease – A comprehensive review of the medical literature. *Genetics in Medicine* 2010; 12:668-79.

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. *Genetics in Medicine* 2009; 11:790-6.

Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, et al. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *National Clinical Practice Nephrology* 2008; 4:327-36.

Lubanda J-C, Anijalg E, Bzdúch V, et al. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genetics in Medicine* 2009; 11: 256-64.

ENDURSKOÐUN

Leiðbeiningarnar eru gefnar út í september 2011 og verða endurskoðaðar ef nýjar upplýsingar koma fram varðandi uppbótarmeðferð við Fabry sjúkdómi.

Ábyrgðarmaður

Runólfur Pálsson, sérfræðingur í nýrnalækningum

HEIMILD FYRIR NOTKUN LYFSINS

1. Umsóknarferli

Sækja þarf um meðferðarheimild til Deildar lyfjamála LSH, þar sem fram kemur nafn og kennitala sjúklings ásamt greinargóðum upplýsingum um greiningu og sjúkdómsástand. Heimildin er veitt til tveggja ára í senn, en þá skal senda inn upplýsingar um sjúkdómsgang, einnig skal senda inn tilkynningar ef breyting verður á meðferð svo og allar aukaverkanir.

2. Hverjir mega ávísa lyfinu

Sérfræðingar í nýrnasjúkdómum og hjartasjúkdómum sem hafa sérþekkingu á greiningu og meðferð Fabry sjúkdóms.