

G26 Sjeldne diagnoser

Revidert: 09.11.2023

Mari Bakken, Ingrid B Helland, Sean Wallace, Stein Are Aksnes.

Innhold

G26.1	Innledning.....	s.1	G26.4	Legemiddelinteraksjoner.....	s.4
G26.2	Norske sjeldensentrene.....	s.1	G26.5	Sjeldne diagnoser i Europa	s.4
G26.3	Legemidler ved sjeldne tilstander.....	s.2	G26.6	Nettressurser.....	s.5
G26.3.1	Årsaksrettet behandling.....	s.2			
G26.3.2	Symptomrettet behandling.....	s.4			

G26.1. Innledning

Definisjon

En *sjelden tilstand* defineres som en helsetilstand med lav prevalens dvs. med veiledende forekomst færre enn 5 av 10.000 innbyggere. Definisjonen omfatter sjeldne diagnoser, sykdommer eller tilstander uavhengig om de er medfødt eller ervervet. Denne definisjonen samsvarer med den som benyttes i EU.

Forekomst

Når forekomsten er svært lav, brukes også betegnelsen *ultrasjeldne diagnoser*. Her finnes ingen internasjonal enighet om definisjonen, men en forekomst under 1 av 50.000 innbyggere benyttes ofte, andre bruker 1 av 100.000 – noe som tilsier inntil ca. 100 eller 50 personer totalt sett i Norge.

Utfordringer

Sjeldenhet medfører utfordringer i helsevesenet av ulike årsaker: Helsepersonell har ofte begrenset diagnosespesifikk kunnskap, og ofte finnes ikke kunnskapsbaserte retningslinjer. Årsaksrettet behandling mangler for de fleste sjeldne sykdommer, og forskning på små grupper krever utstrakt internasjonalt samarbeid og er krevende. Personer med sjeldne sykdommer kan ha behov langvarige og koordinerte tjenester - med mange involverte fra tjenesteapparatet.

Nasjonal kompetansetjeneste

I Norge er det etablert en egen Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser (**NKSD**) med ni kompetansesentra som har ansvar for ulike diagnosegrupper. **Sjeldentelefonen 80 04 17 10** (gratis) betjenes daglig av NKSD og er åpen for alle. Fagspørsmål uten personopplysninger kan sendes til e-post: **sjeldne-diagnoser@ous-hf.no**. Oversikt over hvilke diagnoser som har et tilbud i tjenesten, finner du også på [Helsenorge.no](https://helsenorge.no).

Det arbeides kontinuerlig for å gi tilbud til flere sjeldne diagnoser. Hovedkriteriene for å få et tilbud i NKSD er at tilstanden skal:

- 1) Være sjelden (dvs. ha forekomst mindre enn eller lik 5 av 10.000 innbyggere)
- 2) Være genetisk/medfødt
- 3) Ha behov for langvarige (livslange) og koordinerte tjenester

«[Norsk register for sjeldne diagnoser](#)» er opprettet med målsetning om å få oversikt over sjeldne diagnoser i Norge. Registeret vil kunne brukes til å identifisere personer som potensielt kan delta i kliniske forskningsstudier. Det vil også kunne danne grunnlag for kvalitetsforbedring, planlegging og styring i helsetjenesten med mål om et likeverdig og tilpasset tilbud til pasientgruppene.

G26.2. Norske sjeldensentrene

Oversikt med lenker

- [Norsk senter for cystisk fibrose](#) (NSCF) Oslo Universitetssykehus
- [Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier](#) (NevSom) Oslo Universitetssykehus
- [Nevromuskulært kompetansesenter](#) (NMK) Universitetssykehuset Nord-Norge
- [Nasjonalt kompetansesenter for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser](#) (NKSE) Oslo Universitetssykehus

- [Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer \(NAPOS\)](#) Haukeland Universitetssykehus
- [TRS kompetansesenter for sjeldne diagnoser](#) Sunnaas sykehus
- [Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser](#) Stiftelse
- [Nasjonalt kompetansesenter for oral helse ved sjeldne diagnoser \(TAKO-senteret\)](#) Lovisenberg Diakonale Sykehus
- [Senter for sjeldne diagnoser \(SSD\)](#) Oslo universitetssykehus

G26.3. Legemidler ved sjeldne tilstander

Generelt

Orphan drugs er legemidler spesielt utviklet for behandling av alvorlige, sjeldne sykdommer. Effektstudier av legemidler ved sjeldne diagnoser er spesielt krevende. Ofte mangler det detaljert kunnskap om sykdommens naturlige forløp, og studiedesign vanskeliggjøres av at pasientene er i forskjellige stadier av sykdomsprosessen. Internasjonalt samarbeid står således helt sentralt i utvikling av legemidler til bruk ved sjeldne tilstander.

Det er utviklet felles retningslinjer i Europa og flere andre land med den hensikt å stimulere til utvikling av legemidler til tross for den økonomiske ulempe det er å utvikle midler til svært små pasientgrupper. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>

Nye legemidler blir i større grad rettet direkte mot den spesifikke årsaken til sykdommen (persontilpasset medisin, også kalt presisjonsmedisin), f.eks. mot det genetiske avviket som kjennetegner denne. Behandlingen blir følgelig effektiv kun for denne lille gruppen av pasienter. Dette er et område med stort fokus internasjonalt og i Norge, og nye behandlingsmuligheter forventes å komme fortløpende. Overvåkning av bivirkninger og langtidseffekter er krevende og bør utføres systematisk og sentralisert ved bruk av kvalitetsregistre. Persontilpasset medisin er ofte svært kostbar, og vanligvis må slik behandling vurderes gjennom ordningen [Nye metoder](#).

Medikamenter for sjeldne sykdommer i Europa er omtalt her: www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.

Legemidler ved sjeldne tilstander kan deles inn i *årsaksrettet* og *symptomrettet* behandling:

G26.3.1. Årsaksrettet behandling

Revidert: 09.11.2023
Sist endret: 15.12.2023

Generelt

Se eksempler nedenfor på medikamenter som virker enten på gennivå eller genproduktivnivå.

På gennivå

- **Genterapi.** Defineres som overføring av nytt genetisk materiale til et individs celler for å oppnå behandlingseffekt. Det første genterapeutiske preparatet ble godkjent i 2012. For tiden pågår en rekke kliniske forsøk, men foreløpig er kun noen få behandlinger godkjent. Onasemnogenaberparvovek (Zolgensma® [SPC](#)) er en genterapi som brukes i Norge for behandling av spinal muskeltrofi (SMA) - en alvorlig og progredierende arvelig nevrologisk sykdom. SMA skyldes «loss-of-function»-mutasjoner i SMN1-genet som koder for SMN-proteinet, et protein som er nødvendig for at motornevroner skal overleve. Medikamentet er basert på en adenovirus-assosiert vektor som inneholder en fungerende kopi av SMN1-genet og er en engangsbehandling designet til å ha livslang effekt. Voretigene neparvovec (Luxturna® [SPC](#)) er genterapi som tilbys pasienter med en spesiell form for retinitis pigmentosa. CAR-T er en form for immunterapi der en ved å modifisere immunceller kan instruere immunsystemet til å angripe kreftceller med stor grad av spesifisitet. Denne behandlingen har radikalt bedret prognosen for enkelte typer blodkreft. Atidarsagene autotemcel (Libmeldy® [SPC](#), [metodevurdering](#)) er genterapi som brukes for å behandle den svært sjeldne, arvelige tilstanden metakromatisk leukodystrofi (MLD). MLD er en lysosomal avleiringssykdom som primært rammer nervesystemet og skyldes mangel på ARSA-enzym som følger av mutasjoner i [arylsulfatase A-genet](#) (ARSA).
- **Antisense-oligonukleotider (ASOs)** er små molekyler av enkelttrådet genetisk materiale som kan binde seg til RNA og endre måten RNA prosesseres, enten ved endret translasjon eller ved å påvirke hvordan eksonene settes sammen (mRNA-spleising). Et eksempel er nusinersen (Spinraza® [SPC](#)) til behandling ved spinal muskeltrofi (SMA). SMA skyldes «loss-of-function»-mutasjoner i SMN1-genet. Fra det relaterte genet SMN2 produseres små mengder SMN-protein hvorav 90 % er forkortet og subfunksjonelt grunnet et svakt spleise-sete og eksklusjon av ekson 7 fra mRNA. Nusinersen binder til SMN2-genet og tillater at ekson 7 spleises inn og fører til økt produksjon av funksjonelt, fullengde SMN-protein fra

SMN2-genet. Medikamentet gis intratekalt med regelmessige intervaller. Risdiplam (Evrysdi® SPC) er en SMN2 pre-mRNA splicing modifier og virker på en lignende måte som nusinersen. Risdiplam er en mikstur som gis peroralt.

- **Eksonoverhopping (exon skipping)** er en metode som påvirker avlesing av genetisk material (pre-RNA nivå). Ved «skipping» vil cellen unngå avlesingen av (hoppe over) den del av genet som har en mutasjon. Metoden er en mulig behandling for blant annet Duchenne muskeldystrofi (DMD). Målet er å påvirke avlesning av den genetiske koden med det resultat at det produseres et funksjonelt, men forkortet dystrofin-protein. For tiden er det ingen godkjente preparater med denne virkningsmekanismen.
- I behandling basert på **Stoppkodon gjennomlesning (stop codon readthrough)** benyttes medikamenter som undertrykker premature stoppkodoner som skyldes nonsense-mutasjon i DNA. Det premature stoppkodonet i mRNA forårsaker ellers sykdom ved å avslutte oversettelse før et fullengde protein blir generert. Et eksempel er ataluren (Translarna® SPC) som får ribosomer til å ignorere nonsense-mutasjoner som resulterer i dannelse av funksjonelt dystrofin-protein. Ataluren har fått betinget godkjenning for bruk ved Duchenne muskeldystrofi i noen europeiske land for pasienter over 2 år med selvstendig gangfunksjon og nonsense-mutasjon.

På genproduktnivå

?!) *Proteinförsterkende behandling*

- **Chaperoner** er proteiner som bidrar til stabilitet og struktur hos større proteiner. Chaperoner utviklet for og brukt i terapi, utnytter dette ved at de små molekylene selektivt binder seg til og stabiliserer mutante enzymer, øker den intracellulære konsentrasjonen og gjør dem mer funksjonelle. Siden chaperoner er små, kan noen også krysse blod-/hjernebarrieren. De kan gis per os. Migalastat (Galafold® SPC) som brukes mot Fabrys sykdom, er et eksempel på et slikt medikament. Medikamentet fester seg til visse mutante former av alfa-galaktosidase A og stabiliserer enzymet slik at det kan transporteres til lysosomene. Her vil dissosiasjon av migalastat gjenopprette enzymaktiviteten.
- Ved cystisk fibrose (CF, se T10.5 Cystisk fibrose (T10.5)) er det utviklet selektive modulerende substanser, såkalt **CFTR-modulatorer**. Korrektorer virker direkte på den cellulære prosessering og transport av CFTR-proteinet ved visse kjente mutasjoner. Det fører til økt mengde av protein i celleoverflaten. Eksempel er lumacaftor. Potensiatorer øker det mutante CFTR proteinets funksjon (evne til klortransport). Eksempel er ivakaftor (Kalydeco® SPC). Det er utviklet kombinasjoner av korrektorer og potensiatorer – eksempel er ivakaftor/lumacaftor (Orkambi® SPC). Amplifis bedrer CFTR translasjonen og kan gi bedret effekt av korrektorer og potensiatorer. Nesolicaftor (PTI-428) er et slikt medikament, og er under klinisk utprøving. Medikamentene gis per os, og behandlingen er antatt livslang dersom den gir effekt.

?!) *Substratreduksjonsterapi*

Substratreduksjonsterapi (SRT) er behandling med virkestoff som bremser opphopning av toksiske stoffer inne i cellene.

- *Miglustat* (Zavesca® SPC) er godkjent for bruk ved Gaucher og Niemann-Pick sykdom type C og virker ved å hemme glukosylceramidsyntase og dermed redusere mengde produsert glycosphingolipid. Dette medikamentet forsøkes også ved andre lysosomale avleiringssykdommer som Sandhoffs sykdom hvor det har vist å ha noe effekt.
- *Eliglustat* (Cerdelga® SPC) virker også ved å hemme glukosylceramidsyntase og er godkjent ved Gauchers sykdom.
- *Natriumfenylbutyrat* (Ammonaps® SPC) brukes som adjuvant terapi ved forstyrrelser i ureasyklus for å redusere nivået av ammoniakk og glutamin. Natriumfenylbutyrat er et prodrug som raskt metaboliseres til fenylacetat. Fenylacetat konjugeres med glutamin og danner fenylacetylglutamin som deretter utskilles via nyrene. Dette fungerer som en alternativ vei for utskillelse av overskuddsnitrogen.
- *Kargluminsyre* (Carbaglu® SPC) brukes ved hyperammonemi ved en rekke organiske acidurier. Kargluminsyre har en struktur som kan sammenlignes med N-acetylglutamat (naturlig forekommende aktivator av karbamylfosfatsyntetase, det første enzymet i ureasyklusen).
- *Nitisinon* (Nityr® SPC) er en kompetitiv hemmer av 4-hydroksyfenylpyruvatdioksygenase og reduserer således opphopning av skadelige metabolitter ved sykdommene arvelig tyrosinemi type I (HT-1) og alkaptonuri (AKU).
- *Sapropterin* (Kuvan® SPC) er en syntetisk versjon av det naturlig forekommende tetrahydrobiopterin (BH4) som blant annet er en kofaktor for hydroksylering av fenylalanin. Slik behandling kan være indisert ved hyperfenylalaninemi (HPA) som følge av klassisk fenylketonuri (PKU dvs. mangel på fenylalanin-hydroksylase) eller der hyperfenylalaninemien skyldes BH4-mangel.

?!) *Enzymerstatningsterapi*

Enzymerstatningsterapi (ERT) er behandling av medfødte enzyrmangeltilstander med kunstig lagde enzymer som enten gis intravenøst eller intratekalt. ERT virker best på godt sirkulerte organer, mindre godt på bensubstans, brusk, klaffeapparat og hornhinne. Slik behandling er i bruk ved en rekke lysosomale avleiringssykdommer for eksempel pegunigalsidase alfa (Elfabrio® SPC, *Nye metoder*) til behandling av

Fabrys sykdom, avaglcucosidase alfa (Nexviadyme® SPC, [Nye metoder](#)) til behandling av pasienter med Pompes sykdom og elosulfase alfa (Vimizim® SPC, [Nye metoder](#)) til behandling av mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom).

G26.3.2. Symptomrettet behandling

Eksempler

Sykdommer hvor medikamenter godkjent for andre indikasjoner kan benyttes:

- *Spinal muskelatrofi SMA*: Salbutamol (Ventoline®) gitt peroralt kan gi økt muskelstyrke hos pasienter med SMA2. Dette vil være mest aktuelt for pasienter som av forskjellige grunner ikke får tilbud om nyere behandling.
- *Duchenne muskeldystrofi*: Idebenon (Raxone® SPC) har vist effekt på tap av respirasjonsfunksjon hos pasienter som har Duchenne muskeldystrofi og som ikke bruker steroider.
- *Mitokondriesykdommer*: Idebenon (Raxone® SPC) er godkjent behandling for mitokondriesykdommen Lebers Hereditære Opticus Nevropati (LHON). Behandling med næringstilskudd som coenzym Q-10, kreatin, L-karnitin, L-arginin, riboflavin (vit B2) anbefales av noen, men evidens på effekt mangler.
- *Sjeldne bensesykdommer med nedsatt bentetthet* (f.eks. Osteogenesis imperfecta): Behandling med bisfosfonater benyttes både hos barn og voksne ved gjentatte brudd, betydelige skjelettsmerter og nedsatt bentetthet. Det er utarbeidet egen behandlingsprotokoll.

G26.4. Legemiddelinteraksjoner

Generelt

Se også [Interaksjoner \(G6\)](#).

Sjeldne sykdommer krever ofte behandling med flere legemidler samtidig og dermed risiko for legemiddelinteraksjoner. Noen medikamenter påvirker aktiviteten til flere CYP-enzymmer og kan dermed interagere med legemidler i gruppene makrolider, NSAIDs, H2-blokkere, hormonelle antikonseptiva m.fl. Et eksempel er lumakaftor/ivakaftor (Orkambi®) som brukes mot cystisk fibrose.

For aktuelle interaksjoner se [Interaksjonssøk på Statens legemiddelverks nettsider](#).

G26.5. Sjeldne diagnoser i Europa

European Reference Networks (ERN)

De siste årene har det vært stort fokus på håndteringen av sjeldne diagnoser i Europa. På initiativ i 2017 fra EU og den europeiske pasientorganisasjonen [EURORDIS](#) er det etablert nettbaserte europeiske referansenettverk for sjeldne og komplekse sykdommer, såkalte ERNs ([European Reference Networks](#)), på 24 ulike fagområder. Disse nettverkene er også omtalt i [Nasjonal strategi for sjeldne diagnoser \(2021\)](#). Formålet med nettverkene er å forbedre tilgang til diagnostikk, behandling og tilbud av helsetjenester til pasienter med sjeldne sykdommer eller sykdommer som krever en spesiell sentralisering av ekspertise og spisskompetanse. Norge er pr. jan 2022 medlem av eller tilknyttet følgende 17 ERN:

- [VASCERN](#) (multisystemiske karsykdommer)
- [ERN BOND](#) (beinsykdommer)
- [EURO-NMD](#) (nevromuskulære sykdommer)
- [ERN PaedCan](#) (kreft hos barn)
- [ERN CRANIO](#) (kraniofaciale misdannelser)
- [ERN-LUNG](#) (lungesykdommer)
- [ERN EpiCARE](#) (epilepsisykdommer)
- [ERN RITA](#) (immunologiske sykdommer)
- [ERN TRANSPLANT-CHILD](#) (transplantasjon, barn)
- [MetabERN](#) (metabolske sykdommer)
- [EURACAN](#) (solide svulster, voksne)
- [ERNICA](#) (medfødte anomalier, GI-traktus)
- [Endo-ERN](#) (endokrine sykdommer)
- [ErkNET](#) (nyresykdommer)
- [ERN RARE-LIVER](#) (leversykdommer)
- [ERN-ITHACA](#) (malformasjoner, utviklingshemninger og nevroutviklingsforstyrrelser)
- [ERN GENTURIS](#) (genetiske syndromer med tumorrisiko)

Andre internasjonale nettverk

I tillegg er en felles registerplattform for sjeldne diagnoser etablert: [EU RD Platform](#). EU anbefaler også [Orphanet](#) som er verdens største referanseportal med informasjon om sjeldne diagnoser og “orphan drugs”. Synligheten av sjeldne diagnoser er blant annet økt gjennom deres eget kodeverk, ORPHAcodes (ORPHA-koder på norsk), som er langt mer spesifikt enn f.eks. ICD-10 og OMIM. Mer enn 6000 sjeldne diagnoser har her fått sin unike kode, mens i ICD-10 har kun 8% av de sjeldne diagnosene egen kode. EU anbefaler at alle land implementerer dette kodesystemet på sikt. Kodeverket er foreløpig innført i pasientjournal ved Oslo universitetssykehus (DIPS) fra 2021. Mer informasjon om kodeverket: [ORPHA Coding – RD-CODE](#).

Det er også mange andre aktører innen sjeldenfeltet i Europa eksempelvis brukerorganisasjonen EURORDIS, forskningsprosjektet European Joint Program on Rare Disorders (EJP-RD) og det felles nordiske samarbeidet Nordic Network on Rare Disorders (NNRD).

Hele dette økosystemet, der de europeiske referansenettverkene nå står sentralt, gir et stadig bedre grunnlag for tett samarbeid på tvers av landegrensene, ikke minst knyttet til behandling og utvikling av flere «orphan drugs».

G26.6. Nettressurser

Aktuelle nettsider/kilder

- <https://oslo-universitetssykehus.no/fag-og-forskning/nasjonale-og-regionale-tjenester/nasjonal-kompetansetjeneste-for-sjeldne-diagnoser>
- <https://helsenorge.no/sjeldne-diagnoser>
- <http://www.helsebiblioteket.no/sjeldne-diagnoser>
- [Orphanet](#)
- https://ec.europa.eu/health/ern/networks_en
- Lists of medicinal products for rare diseases in Europe. Orphan Report Series [August 2021](#).
- [Sjeldenstrategien](#), Helse- og omsorgsdepartementet 10.08.2021
- Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: [analysis of the Orphanet database](#) - PubMed (nih.gov)