

## **Minnesanteckningar från Nordisk konferens om Gauchers sjukdom och Morbus Gaucher-föreningens 30-års jubileum, Göteborg 9-10 april 2005-04-23**

Konferensen hade anordnats i samarbete med Morbus Gaucher-föreningen i Sverige och den danska Gaucher-föreningen. Från Sverige deltog 22 föreningsmedlemmar, från Danmark 9 medlemmar, från Norge 5 personer och Finland två personer. Representanter från företagen Actelion och Genzyme medverkade också under första dagen. Tyvärr kunde inte en av de inbjudna talarna, Susan Lewis från den engelska Gaucher-föreningen, delta pga sjukdom.

**Konferensen inleddes** med en presentation av de svenska och danska föreningarnas historik och verksamhet. Bo Johansson (Kalix) och Anne-Grethe Lauridsen höll presentationerna.

**Den svenska föreningen grundades 1975 av 6 familjer från Norrbotten.** Det var Dr Sten Dreborg som då arbetade vid barnkliniken på Centrallasarettet i Boden som bjudit in en grupp föräldrar och ville att de skulle bilda en patient- och anhörigförening. Av det första mötesprotokollet från november 1975 kunde man utläsa att Barbro Hedqvist, som hade en son som hade sjukdomen, blev vald som ordförande och att Bo och Ulla-Greta Johansson som fortfarande är medlemmar också var med i den första styrelsen. Föreningens stadgar formulerades och gäller fortfarande, 30 år efter starten. Under alla år har föreningen verkat för de ursprungliga syftena att:

- främja och tillvarata de Gaucher-drabbades intressen beträffande behandling, vård, rehabilitering och social trygghet,
- sprida upplysning om sjukdomen,
- främja forskning,
- skapa förståelse för de Gaucher-drabbades problem.

Föreningen växte snabbt och redan nästa möte deltog 20 personer från sjukdomsdrabbade familjer. Morbus Gaucher-föreningen fick snabbt kontakt med forskare och ett fruktbart utbyte etablerades. Professor Lars Svennerholm, Sveriges mest meriterade Gaucher-forskare, deltog tidigt i träffar med föreningen. Även kända utländska experter medverkade, bl.a. forskaren John Barranger från USA

1978 anslöt Dr Anders Erikson till barnkliniken i Boden och arbetade tillsammans med Dr Sten Dreborg. 1980 publicerades en generell klinisk beskrivning av patientgruppen och 1986 disputerade Anders Erikson inom området neurobiologiska aspekter, kliniska mönster och behandling av Gaucher sjukdom – Norrbottensvarianten av typ III. Dessförinnan hade dock ett mycket stort framsteg skett. Den första lyckade benmärgstransplantation genomfördes 1981 då 9-åriga Lina Johansson fick benmärg från sin lillebror Nils. Resultatet var sensationellt och nyheten kom på förstasidorna på DN, Aftonbladet och Expressen. Benmärgstransplantation var dock en riskabel och även begränsad behandlingsmetod, eftersom det krävs en donator med passande vävnadstyp.

1992 kom äntligen den efterlängtade enzymterapi som räddat livet på många patienter. Resultaten var även denna gång sensationella. Treåringen Tomas Johansson var den förste typ III-patienten som fick enzymterapi i Sverige och även han hamnade på nyhetssidorna. När behandlingen påbörjades var han svårt sjuk men inom kort vände sjukdomsförloppet. Till att börja användes preparatet Ceredase som var framställt från moderkakor, men redan 1994 ersattes det av Cerezyme som framställs med hjälp av genteknik. Många experter var tveksamma till om terapin skulle fungera även för typ III-patienter. Uppföljningar efter mer än 10 års användning visar dock att terapin fungerar bra, även om inte alla sjukdomssymptom är eliminerade för patientgruppen.

Under 1990-talet anslöt sig flera typ I- patienter från södra Sverige till föreningen och ett tag hade föreningen närmare 130 medlemmar. Intresset att ansluta sig till föreningen har dock minskat under senare tid, kanske för att behandlingen numera inte är en nyhet utan en fungerande standardåtgärd. Aktiviteterna i Morbus Gaucher-föreningen har under alla år skötts av en liten grupp personer som försökt att sprida information och i övrigt jobba för att nå föreningens mål.

År 2005 är ett nytt viktigt årtal för Morbus Gaucher-föreningen. Årtalet står för att ett nordiskt samarbete etablerats mellan patientföreningar och patientgrupper i Norden. Samarbetet är mycket glädjande och ska

utvecklas betonade Bo Johansson innan han överlämnade ordet till Anne-Grethe Lauridsen, ordförande i den danska Gaucher-föreningen.

**Anne-Grethe såg också konferensen som historisk** och tyckte att det var väldigt glädjande att så många kommit och att så många länder var representerade. Anne-Grethe tackade även sponsorerna Genzyme och Actelion som gjort det ekonomiskt möjligt att genomföra konferensen.

De första tankarna på att starta en dansk Gaucher-förening hade Anne-Grethe redan 1993 då hon även kontaktade den svenska föreningen för att få råd. Det dröjde dock till 2002 innan den danska föreningen formellt bildades. Grundtanken med den danska föreningen är att skapa ett socialt nätverk för drabbade och deras familjer. Man träffas och utbyter erfarenheter och har idag ca 20 medlemmar varav flera finns i Sverige och Norge. Den danska föreningen har också lagt ned mycket arbete på att utveckla en egen informativ hemsida.

**Dr Sten Dreborg och Dr Anders Erikson berättade om behandling av Gauchers sjukdom under perioden 1975-2005.** Dr Sten Dreborg utbildade sig till läkare i Uppsala och fick då sina första kunskaper om Gauchers sjukdom. Bl.a. läste han Gaucher-pionjären P.O. Hillborgs skrift om de norrländska sjukdomarna. Sin första Gaucher-patient träffade han i Dalarna. Det var en svårt sjuk liten flicka och hennes symptom stämde väl in i den bild som gavs av den medicinska litteraturen.

I slutet av 1960-talet kom Dreborg till Boden för att arbeta på barnkliniken på centrallasarettet. Under arbetet där kom han i kontakt med en 18-årig flicka som arbetade som sekreterare och körde till lasarettet i egen bil. Flickan hade Gauchers sjukdom och Dreborg blev väldigt konfunderad eftersom han inte trodde att sjukdomen skulle medge detta. Dreborg förstod att det måste finnas många svårighetsgrader hos sjukdomen. För att få bättre kunskap kallades alla kända Gaucher-patienter in för noggranna undersökningar och provtagningar. Mängder av prover sändes till Göteborg där professor Lars Svennerholm utvecklade bl.a. metoder för analys av fostervatten och analys av anlagsbärare.

Redan 1969 hade tankar väckts om att man skulle kunna transplantera friska organ till Gaucher-patienter och att dessa organ sedan skulle försörja patienten med tillräcklig mängd enzym. Transplantationer med både mjälte och njure prövades. Organen fungerade som planerat men transplantationstekniken var inte tillräckligt utvecklad så patienterna överlevde inte operationerna.

Sten Dreborg hade tidigare varit med och initierat uppstarten av en föräldraförening för allergiska barn. Han tog med sig erfarenheterna från detta arbete och bjöd in Gaucher-familjer för att starta en Gaucher-förening. Till det första mötet kom 6 familjer och Morbus Gaucher-föreningen grundades 1975.

1969 började Dr Anders Erikson som barnneurolog vid centrallasarettet i Boden. Han kom tidigt i kontakt med Sten Dreborg och Gaucher-barnen och har sedan slutet av 1970-talet ägnat en stor del av sitt arbetsliv åt Gaucher-patienter. Anders Erikson berättade om grundorsaken till sjukdomen, genmutationer, vilka orsakar enzymbrist i cellernas lysosomer. Lysosomerna kan liknas vid cellernas återvinningsanläggning. Enzymbristen resulterar i att fettämnet glukocylseramid lagras in i magrofagerna, främst i mjälte, lever, skelett och även i centrala nervsystemet (typ III). Inlagringen leder i sin tur till olika sjukdomssymptom. Huvuddelen av det fett som lagras in kommer från vita blodkroppar som är förbrukade. Idag känner man till mer än 250 mutationer som orsakar Gauchers sjukdom

Gaucher sjukdom har länge delats in i tre typer:

- Typ I, vuxenformen utan neurologiska symptom,
- Typ II, spädbarnsformen med svåra neurologiska symptom och tidig död,
- Typ III, den juvenila formen med tydliga neurologiska symptom, varierande svårighetsgrad.

Anders Erikson har främst arbetat med Gauchers sjukdom typ III, den s.k. Norrbottensvarianten. Denna sjukdom orsakas av mutationen L444P som patienterna har i dubbel uppsättning. I förhållande till andra typ III-varianter är Norrbottensvarianten relativt mild, även om svårighetsgraden kan variera mycket. Innan effektiv behandling blev tillgänglig var medelåldern ca 12 år. Senare tids forskning har visat att indelningen i tre distinkta grupper inte är hållbar i alla avseenden. Sjukdomsbilden har istället en karaktär av kontinuerlig glidande skala. På denna skala finns allt från de

svåraste fallen som resulterar i död redan på fosterstadiet till de lättaste fallen där anlagen finns men inte resulterar i några nämnvärda symptom.

Under 1960-talet var det vanligt att mjälten tidigt opererades bort hos patienterna. Det gav en snabb men tillfällig förbättring eftersom inlagringsskadorna senare blev svåra i andra organ och i skelettet. När man sett denna effekt blev rekommendationen att behålla mjälten så länge som möjligt.

När benmärgstransplantation blev ett behandlingsalternativ för typ III-patienter opererades dock mjälten bort innan transplantationen. Detta gjordes för att öka överlevnadschanserna för den transplanterade benmärgen. Benmärgstransplantationer har bromsat/hindrat symptomutveckling i centrala nervsystemet och skelettet, men samtidigt varit förknippade med betydande risker (25 % dödsfallsrisk). Brist på passande donatorer har också begränsat användningen av benmärgstransplantation.

I början av 1990-talet blev enzymterapi en möjlighet. Först prövade man terapin på en liten flicka med typ II men flickan överlevde inte. Däremot fungerade enzymet mycket bra för typ I och III-patienter. Kraftigt förstörade mjältar och leverar minskade i volym på kort tid och olika typer av blodvärden normaliserades. Patienter blev snabbt piggare och fick energi att göra saker som man inte tidigare orkat med.

En långtidsuppföljning är genomförd på 8 typ III-patienter som behandlas med enzym. Följande har observerats.

- IQ tenderar att vara konstant. Utan behandling hade tydliga försämringar inträffat,
- problem med ataxi, skakningar, har minskat,
- neurologiska symptom har stabiliserats,
- epilepsi har trots behandling försämrats i vissa fall.

Går man utanför Norrbottengruppen och studerar effekterna så tycks delar av typ III-patienterna (och alltid typ II-patienterna) drabbas av fortsatt försämring trots enzymterapi. Vidare tycks delar av typ III-patienterna och typ I-patienterna få en fortsatt förbättring av terapin. För att med säkerhet säga något om effekterna krävs dock längre uppföljningar än vad som hittills gjorts.

Några av de kvarvarande problemen med enzymterapi är frågorna kring dosering. Hur ska doseringen styras för att nå bästa effekt? Ett grundproblem är här de höga kostnaderna för enzymet. Kostnadsaspekterna blir speciellt märkbara när det gäller behandling av de lindrigaste formerna av sjukdomen. Om och när ska behandling sättas in för de milda fallen? Slutligen har man ännu inget sätt att effektivt behandla de barn som är drabbade av typ II. Det är också väldigt tveksamt om enzymterapi någonsin kommer att bli en effektiv behandling för dessa barn.

Under senare år har substratdeprivation (bromsmedicin) kommit som alternativ till enzymterapi. Medicinen Zavesca hämmar bildandet av fettämnet glukocylseramid. Tanken är att patienternas restenzymaktivitet ska vara tillräcklig för att bryta ned en minskad alstring av glukocylseramid. Kliniska försök visar att metoden fungerar för milda former av typ I med Gauchers sjukdom. Fördelarna med denna terapi är intaget sker mha tabletter och att de verksamma beståndsdelarna passerar blodhjärnbarriären. Preparatet är godkänt för lätt till måttlig sjukdom för vuxna då enzymterapi av någon anledning inte är ett alternativ. Zavesca är inte godkänt för barn, för gravida eller för män som planerar att bli fäder. Användningsområdet är därför begränsat i dagsläget.

Anders Erikson gav även en inblick i framtida behandling av Gauchers sjukdom.

- Inom kort kommer troligen ett nytt enzympreparat att marknadsföras. Enzymet är framställt på ett nytt sätt, av celler från människor, och kan kanske innebära att förbättringar kostnadsmässigt och på annat sätt.
- Försök pågår med kombination av enzymterapi och bromsmedicin. Det gäller både typ I och III och resultat kommer troligen att publiceras hösten 2005
- Forskning om kalciumbalansen i nervcellerna hos Gaucher-patienter kan bidra till alternativa sätt att minska störningarna i centrala nervsystemet.

Efter Anders presentation fick åhörarna tillfälle att ställa frågor. En fråga gällde om man sett några problem eller symptom som var förknippade med att vara anlagsbärare. Svaret var att det har man inte. Däremot kanske det kan finnas vissa fördelar med att vara anlagsbärare, text ökad motståndskraft mot allvarliga smittsamma sjukdomar. En sådan ökad motståndskraft skulle kunna bidra till att förklara spridningen av sjukdomsanlaget. En fråga rörde epilepsiproblem och varför de ökat trots enzymterapi. Anders ansåg att frågan var mycket svår att besvara. En anledning kan vara att skador uppstått innan terapin satts in. En annan anledning kan vara att terapin inte är tillräcklig i alla fall.

**Efter Anders Eriksons föredrag intog docent Jan-Erik Månsson scenen.** Jan-Erik är biokemist ut i fingerspetsarna och att ge rättvisa åt hans genomgång är en omöjlighet för en lekman. Jan-Erik menade att det skett en osannolik utveckling sedan han började arbeta och forska om sjukdomen 1964. Då kunde inga lysosomala sjukdomar, som exempelvis Gauchers sjukdom, behandlas. Gemensamt för de lysosomala sjukdomarna är att funktionerna i lysosomerna är störd. Enzymet är förändrat på något sätt och fungerar inte som det ska. Bristande enzymfunktion ger inlagring av material, vilket ger olika former av symptom.

Kunskapen om cellernas funktion har ökat dramatiskt. Man har fått överge gamla enkla statistiska modeller för cellfunktionen. I dagsläget ser man mycket komplicerade dynamiska funktioner med en känslig balans mellan uppbyggnad och nedbrytning. Sjukdomssymtom visar sig primärt bara i organ där substansen förekommer. Svårighetsgraden hos sjukdomen beror i hög grad på inlagringshastigheten.

För Gauchers sjukdom ser man att 10-15 procent enzymaktivitet utgör en slags gräns för att sjukdomssymptom ska uppstå. Man har också sett att en ökning av det manliga hormonet testosteron kan öka bildandet av enzym.

Aktuell forskning har också visat att det sjukdomsalstrande fettämnet glukocylseramid inte bara är negativt utan även behövs för att människan ska överleva. Det visste man inte för bara några år sedan! Denna kunskap är också viktig för att rätt kunna dosera den nya bromsmedicinen Zavesca. Alstringen av glukocylseramid kan bromsas ned till ca 30 procent av ursprunglig nivå utan skadliga effekter.

Jan-Erik Månsson berättade även om effekterna av inlagring av fettämnet glukocylseramid. Det mest uppenbara är organförstoring, främst till följd av inflammationsreaktioner. En annan tydlig effekt är obalans i cellernas membranfunktioner, exempelvis obalans i kalkutbytet. En mycket tydlig effekt är också en kraftig ökning av ämnet chitotriosidase. Ämnet i sig skapar inga problem men koncentrationen av ämnet kan användas som markör för sjukdomens svårighetsgrad.

Biokemin vid Gauchers sjukdom är mycket komplicerad och inte bara beroende på mutationen. Den primära gendefekten samverkar med andra gener och olika miljöfaktorer så att en och samma mutation kan resultera i olika fenotyper, dvs. olika symtombilder och sjukdomsförlopp.

**Jan-Erik Månsson redogjorde även för laboratoriediagnostik av Gauchers sjukdom.** Innan man gör någon diagnostik i laboratorium så måste patienten först uppvisa kliniska symtom på sjukdomen, exempelvis förstörd mjälte, minskad tillväxt, mm. Därefter görs blodanalyser vid lokala kliniska laboratorier och först därefter vänder man sig till speciallaboratoriet i Mölndal där Månsson arbetar. Ett s.k. EDTA-blodprov tas och sänds till Mölndal där man testar om enzymbrist föreligger. Detta är ett rimligt enkelt sätt att fastlägga om patienten lider av Gauchers sjukdom eller något annat. Mutationsanalys utförs bara på de vanligaste mutationerna, inte på alla av de mer än 250 kända mutationerna. Analys av halten glukocylseramid utförs i plasma och erythrocyter. Man mäter också koncentrationen av chitotriosidase. Viktiga analyser är även de för anlagsbärardiagnostik och fosterdiagnostik. För fosterdiagnostik har man nu metoder som kan användas tidigt i en graviditet.

För övervakning av behandlingsresultat är hemoglobinvärden, glukocylseramidvärden samt chitotriosidasevärden viktiga. Man använder sig även av en ny markör som kallas CCL18. Efter uppföljning av mer än 10 års enzymterapi kan man se att chitotriosidase- och CCL18-värdena kan minska mer än 90 procent men markörvärdena går aldrig ned till de nivåer som friska människor har.

**Docent Johan Richter som forskar tillsammans med professor Stefan Karlsson vid Universitetssjukhuset i Lund föreläste om arbetet med att utveckla en musmodell för forskning om Gaucher sjukdom.** Det är främst doktoranden Ida Bergelin som jobbat med denna uppgift. Richter berättade hur viktiga musmodellerna var för att kartlägga sjukdomsmekanismer och för att utvärdera nya behandlingsmetoder. De försöksdjur som man tidigare utvecklat för Gauchers sjukdom föddes med sjukdomsanlag men blev direkt alltför sjuka för att de skulle kunna användas i försök. Det man nu gjort i Lund är att utveckla en försöksdjur som föds frisk men som sedan manipuleras så att den får en gendefekt som orsakar Gaucher sjukdom. Djurens sjukdom motsvarar Gaucher sjukdom typ I och man håller nu på att utveckla ytterligare en mustyp som ska motsvara typ III. Man planerar även att skapa en musmodell där man forskar om skelettpåverkan.

Den musmodell som Lundaforskarna tagit fram kommer att vara tillgänglig för andra forskningsinstitut och universitet men även för forskare hos läkemedelstillverkare.

**Johan Richter gav även en resumé av genterapiforskningen** som man tidigare hade mycket stora förhoppningar på men som drabbats av bakslag och som tappat tempo. Initialt hade man stora framgångar med genterapi mot en svår typ av könsbunden immunbristsjukdom. Sjukdomen drabbade barn som oftast dog inom 1-2 år om de inte placerades i ”plastbubblor” där de kunde leva utan att utsättas för bakterier och virus. 10 sjuka barn genomgick genterapi och botades mot immunbristsjukdomen men 3 av barnen utvecklade senare leukemi. Man kunde konstatera att leukemin direkt orsakats av genterapin som inte var tillräckligt ”träffsäker”. Man undersöker nu om utveckling av leukemi är ett generellt problem vid genterapi eller om det är förknippat enbart med den aktuella grundsjukdomen. Det finns även framgångsrika pågående studier av andra svåra immunbristsjukdomar, så allt ser inte mörkt ut. Richter nämnde också att forskningen om genterapi för Gauchers sjukdom ligger långt framme jämfört med många andra sjukdomar, men att det omöjligt att säga om när genterapi kan bli en fungerande terapi. Dagens genterapimetoder är fortfarande väldigt grova och kan förfinas väldigt mycket. Richter gjorde följande liknelse.

”Om man jämför dagens genterapi med en bilreparation så kan man säga så här. När ett tändstift är trasigt i bilen så reparerar man genom att montera in en extra motor i baksätet för att ersätta den ursprungliga motorn. Men framtidens genterapi så sätter man bara in ett nytt tändstift”.

**Torbjörn Ritzler från Actelion berättade om effekt och säkerhet vid behandling av Gauchers sjukdom med preparatet Zavesca.** Medicinen lindrar symtom från Gaucher sjukdom men lindrar även Tay Sachs, Fabrys och Sandhoffs sjukdomar.

Medicinen doseras så att alstringen av de skadliga fettämnena reduceras till ca 30 procent av normalvärdet. Har patienterna en tillräcklig restenzymaktivitet kan då inlagring förhindras. Normaldosen Zavesca är 100 mg tre gånger dagligen i form av tablett som sväljs hela.

I försök med patienter med mild eller måttlig Gauchers sjukdom typ I redovisas följande positiva resultat:

- minskad lever och mjälte,
- minskad halt av chitotriosidase,
- återbildning av benmärgsfett.
- 

Vanliga övergående biverkningar var:

- diarréer,
- viktnedgång,
- tremor (darrningar i händer).
- 

Idag rekommenderas en successiv upptrappning av dosen för att minska magproblemen. Behandling med Immodium rekommenderas också. Patienter bör även förändra sin diet genom att undvika stora intag av socker under samma måltid. Intag av mjölk bör minskas och fördelas jämnt över dagen. Zavesca är för närvarande godkänd för patienter över 18 år med mild eller måttlig sjukdom typ I eller till patienter som av någon anledning inte kan behandlas med enzymterapi. Det pågår fler intressanta kliniska försök med Zavesca där resultat kommer att publiceras till hösten 2005 och längre fram.

**Jan Westerdal från Genzyme** inledde sitt föredrag med att berätta att han hade en dansk mor, en svensk far och att han själv bott i Norge i 15 år och att han därför kände sig väldigt hemma på det nordiska Gaucher-mötet. Westerdal redogjorde för Genzymes verksamhet och berättade att man utvecklat flera enzympreparat efter Cerezyme, bl.a. Fabrazyme mot Fabrys sjukdom. Westerdal jämförde Genzymes syften med Morbus Gaucher-föreningens syften och menade att det fanns stora likheter. Han betonade att Genzyme var mycket angelägna om att hålla en bra kontakt med patientföreningarna och att man bla stöttade initiativ till att bilda föreningar och initiativ till att föreningar ska samverka.

**Genzymes Gaucher register** redovisas i årsrapporter som är tillgängliga för forskare och behandlande läkare. Vid presentationen lovade Westerdal att även patientföreningarna skulle få tillgång till årsredovisningarna.

Årsrapporten från 2004 visade bl.a. att 90 procent av de registrerade patienterna hade typ I, 5 procent hade typ III, 4 procent hade okänd typ och en procent hade typ II. Av patienterna var 54 procent kvinnor och 46 procent män. Det land som hade flest patienter var USA med 43 procent av alla registrerade. Totalt finns 3 337 patienter från hela världen i registret.

**Randi Krogsgaard informerade om en intervjuundersökning som hon gjort med 21st typ I – patienter.** Undersökningen är finansierad av Genzyme som ville få ett patientperspektiv på upplevda symptom och kontakter med sjukvården. Randi hade mycket att berätta och här redovisas några resultat i korthet.

Diagnoser ställs numera ofta i unga år. Tidigare fick man ofta diagnosen fastställd i vuxen ålder. Det var några tidiga symtom som gällde för många av de intervjuade patienterna:

- väldigt mycket mjälthugg under barndomen,
- kraftig växtvärk,
- smärtor i leder och skelett,
- magsmärter och problem med att äta fet mat,
- svår baksmälla när man druckit alkohol.

Dessa symtom är också vanliga bland friska och man upplevde att symptomen ofta blev bortförklarade av den anledningen. Kvinnorna som ingick i undersökningen berättade även att de hade haft väldigt kraftiga menstruationer när de var unga.

Innan resultaten av undersökningen kommer att publiceras ska patienterna ges möjlighet att granska dem för att ge klartecken för publicering. Randi ansåg att materialet bör kunna användas för att utbilda läkare om tidiga och mindre specifika sjukdomssymtom.

**På konferensens andra dag 10 april inledde Anne-Grethe Lauridsen med att redovisa statistik över hur enzymterapi ges i olika länder och hur patienter uppfattar hembehandling.**

I vissa länder är hembehandling inte tillåten medan det är väldigt vanligt i andra länder. Regelverk, kultur och tradition samt tillgänglighet till öppenvård och annan vård påverkar hur vanlig hembehandling är. Patienter som har hembehandling, på egen hand, med hjälp av familj eller sköterska, är oftast mycket positiva till behandlingsformen. Den ger större frihet och kontroll över tillvaron samtidigt som den kräver en hel del av patienterna och familjerna. Man måste lära sig hur medicin ska förvaras, beredas och ges. Anne-Grethe gav själv en levande beskrivning av hur hon under en semester behandlat sig själv med framgång under rätt så primitiva förhållanden. Hembehandling ska ses som en av många tillgängliga behandlingsformer och det är väldigt viktigt att patienterna och familjerna känner sig trygga med behandlingsformen.

**Under söndagen redovisade Dr P-O Hillborg sin mycket gedigna och intressanta släktforskning om Gaucher-familjernas anfäder.**

Han är nu nere på slutet av 1500-talet för några familjer och har funnit att en stor andel av förfäderna arbetade inom gruvhanteringen. Hillborgs hypotes är att exponeringen för tungmetaller kan ha orsakat den mutation som orsakar Gauchers sjukdom.

**Under söndagen diskuterade konferensdeltagarna hur man skulle kunna etablera ett nordiskt samarbete.** Patientföreningar finns i Sverige och Danmark men inte i Norge och Finland. Många förslag togs upp och diskuterades. Sammanfattningsvis kom man fram till följande:

- De nationella föreningarna är viktiga och kan inte ersättas av en gemensam nordisk förening.
- De nordiska föreningarna ska samarbeta mer med informationsutbyte.
- En nordisk hemsida ska skapas där respektive förening lägger in information som man vill sprida.
- I varje förening/patientgrupp utses en kontaktperson som håller i samarbetet.

Efter de danska och svenska föreningarnas årsmöten **sammanfattade Bo Johansson nyheter från en konferens om Gauchers sjukdom typ III** som hölls i Leicester i England i november 2004. Bo och Lena Johansson som deltog i konferensen för Morbus Gaucher-föreningens räkning. En sammanfattning bifogas.

#### **Därefter avslutades den välarrangerade och helt igenom lyckade konferensen.**

Ulla-Greta Johansson, Lars Magnusson och Anne-Grethe Lauridsen ska ha ett stort tack för ett bra initiativ som genomförts på bästa sätt. Även Actelion och Genzyme ska ha ett stort tack för den ekonomiska sponsringen som möjliggjorde arrangemanget.

#### **Konferens i Leicster, England, om Gauchers sjukdom typ III, 26-27 nov 2004**

Sammanfattning av Bo och Lena Johansson som deltog i konferensen.

Konferensen arrangerades av Gauchers Association genom Tanya Collin Histed som själv har en dotter med Gauchers sjukdom, typ III.

Familjer från Storbritannien, Tyskland, Italien, Sverige, Nya Zeeland, Jordanien och Serbien/Montenegro deltog. Sammanlagt 31 familjer med 19 barn var där för att lyssna på föredrag av framstående forskare och läkare samt för att utbyta erfarenheter.

#### **Ett dominerande intryck var att typ III-patienterna i Sverige inte är lika hårt drabbade av neurologiska symtom som de barn vi fick träffa under konferensen.**

Många barn hade svåra problem med balans och koordination trots att de behandlades med både Cerezyme och Zavesca. Ett tvåårigt barn kunde inte stå eller gå utan hjälp. Problem med inlärning och skolgång tycktes också vara större.

En rad framstående internationella experter höll föredrag. Mycket av det som sades var känt sedan tidigare men en del riktigt intressanta nyheter presenterades också. Vi har här försökt att sammanfatta och lyfta fram de mest intressanta nyheterna.

**Det absolut mest intressanta föredraget hölls av Tony Futerman som bl.a. forskar om kalciumbalansen i nervsystemet.** Han nämnde att 2/3 av alla metaboliska inlagringssjukdomar, bl.a. Gauchers sjukdom typ II och III, ger symtom på centrala nervsystemet. De bakomliggande mekanismerna är okända och Futerman ansåg att chockerande lite grundforskning är genomförd. Ett stort problem är att forskarna saknar en bra musmodell för Gauchers sjukdom (en försöksmus som har sjukdomen och som man kan utföra forskning med).

Futerman berättade att kalciumfysiologin i Gauchercellerna var i kraftig obalans och att kalcium är en nyckelfaktor inom nervfysiologin. Tillskott av kalciumjoner ( $\text{Ca}^{2+}$ ) i nervceller skapar celldöd eller nedsatt funktion. Jämfört med friska kontrollgrupper så visar alla typer av Gauchers sjukdom, även typ I, stora avvikelser i kalciumbalansen i nervcellerna. För typ II är balansen mycket kraftigt rubbad.

Futerman betonade gång på gång att nya och verkningsfulla terapier bara kan utvecklas om forskarna lär sig mera om varför och hur hjärnan påverkas av olika inlagringssjukdomar. De bakomliggande sjukdomsmekanismerna måste karläggas genom utökad grundforskning.

Futerman ställde frågor som han ansåg måste besvaras:

- Hur fungerar Cerezyme på cellnivå? Man måste forska mer grundligt om detta. Kan man modifiera enzymet så att det kommer in i nervsystemet? Kan man modifiera enzymet så att det blir mera stabilt och inte bryts ned så snabbt? Cerezyme har plockat bort alla sockerkedjor på enzymet vilket lett till att det hittar rätt men samtidigt blivit instabilt, fått kort livslängd. Labförsök har visat att om man behåller vissa sockerkedjor så blir enzymet både stabilt och mycket aktivt över lång tid. Detta måste undersökas och utvecklas vidare!
- Kan kalciumpåverkande mediciner minska symtomen?

Fran Platt diskuterade olika kombinationsterapier, bl.a. enzym plus bromsmedicin, men även mycket intressanta resultat då det gällde medicinering mot inflammationer i nervsystemet. I försök med mycket svårt Gaucher-sjuka möss såg man mycket tydliga positiva resultat då de fick bromsmedicin plus tillskott av aspirin/ibutemin samt vitamin E och C. Försöken indikerar att centrala nervsystemet drabbas av inflammationer och att effekterna av dem kan lindras av behandlingen. Behandling med antiinflammatoriska preparat samt antioxidanter och bromsmedicin kan i framtiden visa sig effektivt men området är ännu inte utforskat tillräckligt för att man ska kunna hävda det.

Fran Platt berättade även att bromsmedicin föreslagits av forskare för mer än 20 år sedan men att inga läkemedelsföretag då var intresserade av att utveckla iden. Idag finns bromsmedicinen Zavesca tillgänglig men medicinen har biverkningar då det gäller nedbrytningen av kolhydratrik föda. Inom några år kommer ett nytt bromspreparat att vara tillgängligt där dessa biverkningar är eliminerade. Det nya preparatet kommer istället att ge problem med nedbrytningen av mjölkprodukter i födan. Detta anses dock vara lättare att hantera än problemen med nedbrytning av kolhydrater.

### **Pauline Campbell, England, forskar om hur ljudintryck processas i centrala nervsystemet.**

I studier av Gaucher-patienter har man mätt 5 olika nervsignaler som utgör svar på yttre ljudstimuli. Med hjälp av en avancerad mät- och analysutrustning kan man se hur nervsignaler grupperas och synkroniseras. Genom mätningarna får man ett mått på hur effektivt och precist ljudinformation behandlas. Mätningar är gjorda på friska personer samt patienter med Gaucher sjukdom typ I, II och III. För patienter med typ II och III har man mätt upp försämringar över tid.

De största problemen för patienterna är svårigheter att behandla och tolka ljud i bullriga miljöer, exempelvis en normal skolmiljö. Man ser även kopplingar till problem med inläring och förståelse av olika skolämnen, bl.a. språk och matematik. Vidare kan man se samband mellan mätresultat och problem med försämring av både kort- och långtidsminne. Man har också observerat en överkänslighet för ljud

### **Chris Harris, England, forskar om ögonrörelser och hur de påverkas av olika sjukdomar, bl.a. Gauchers sjukdom.**

Harris menar att onormala ögonrörelser är ett generellt problem för alla typ III-patienter. I en studie där 74 st typ III-patienter deltog hade alla tydliga problem med låsning av blickriktning när man skulle följa ett synobjekts kontinuerliga rörelse från höger till vänster. Överlag var också ögonrörelserna mycket långsamma jämfört med en frisk kontrollgrupp. Typ I-patienter visade inte upp samma problembild utan de hade samma resultat som den friska kontrollgruppen.

Harris betonade att visuella IQ-test inte fungerar för typ III-patienter eftersom de inte kan flytta blicken tillräckligt effektivt och snabbt. De får därför för låga värden i traditionella test. En viktig uppgift för skolan och föräldrarna är enligt Harris att anpassa skolgång och inläring till de speciella syn- och hörselproblem som är kopplade till sjukdomen.

### **Dr David Begley, England, redogjorde för hur den fysiska och biokemiska barriären mellan hjärnan och blodomloppet fungerar.**

Barriären är ett mycket effektivt skydd för hjärnan samtidigt som den i stor utsträckning hindrar behandling av sjukdomar i centrala nervsystemet. Begley presenterade en modell för enzymterapi via receptorer som tar enzymet genom barriärceller och släpper det fritt när det kommit in i nervsystemet.

Denna forskning är väldigt tidig och har ännu bara utförts på möss. Man vet ännu inte om mekanismen finns hos människor och om den kan utnyttjas där.

Begley nämnde också att man vet att bromsmedicinen Zavesca tar sig in i centrala nervsystemet, men man vet inte hur! Då det gäller att tillföra enzym till nervsystemet är man fortfarande på labbförsöksnivå, dvs. det tar troligen mer än 10-15 år innan sådan terapi kan vara tillgänglig för patienter.

**Elin Davies-Pope har koordinerat försök med Zavesca för typ III-patienter i England.**

Det är främst sjuka barn som deltagit men även några vuxna patienter. Koordineringen har innefattat mycket utbildning och motivering av föräldrar och familjer så att försöksplaneringen ska kunna följas så bra som möjligt. Försöken har varit påfrestande eftersom medicinen smakar väldigt bittert och även ger besvärliga biverkningar, bl.a. i form av inledande diarréer. Familjer som medverkar i försöken bekräftade att behandlingen varit svår att klara av men att man kämpat på eftersom man hoppas att medicinen ska lindra de svåra neurologiska problem som barnen har.

**Fern Torquati, Italien, berättade om European Gaucher Alliance arbete.** Idag ligger fokus på att hjälpa östeuropeiska patienter och föreningar, speciellt stort är behovet i Ryssland. Sammanlagt 57 patienter får idag enzymterapi tack vare alliansens arbete. Företaget Genzyme betalar för en stor del av de östeuropeiska patienternas behandling men man hoppas att de berörda länderna successivt ska ta över betalningsansvaret.

**Vi träffade föräldern Karen Mills från Nya Zeeland som har en dotter, Hana, som har Gauchers sjukdom typ III.** Karen är lika gammal som vår Tomas (17 år) och deras symtom och sjukdomsförlopp har varit nästan identiska. Karen behandlas för närvarande med Cerezyme men pga. finansieringsproblem så överväger läkare benmargstransplantation. Karen är helt emot detta och ville ha hjälp med sakargument för fortsatt enzymbehandling från läkare och forskare i Europa och USA. Om enzymterapi inte kan finansieras i Nya Zeeland kommer Karen och Hana att flytta till England för att få tillgång till enzymterapi.

Vi träffade även andra föräldrar där de flesta hade små barn. Förhoppningsvis kunde vi och Karen Mills ge dem lite extra hopp genom att berätta hur våra lite äldre barn klarat sjukdomen.