

Referat från Nordic Gaucher Symposium 25-26 April 2009 i Asker, Norge

Symposiet inleddes av Anne-Grethe Lauridsen (Danmark) som hälsade alla deltagare välkomna och berättade att sammanlagt 65 personer slutit upp. Från Norge fanns där 9 patienter/anhöriga, från Danmark 9, Finland 6, Lettland 2, Estland 2 och från Sverige 20 patienter/anhöriga. Från Sverige deltog även 5 läkare, medan en läkare från vardera Danmark och Finland deltog. Märkligt nog fanns inga norska läkare på plats. Läkemedelsföretagen var däremot välrepresenterade. Genzyme hade anmält hela 7 företagsrepresentanter medan Actelion och Shire hade var sin representant. Huvudföreläsarna Pramod Mistry och Atul Mehta kom från USA respektive Storbritannien.

Föreläsning av Pramod Mistry

Professor Pramod Mistry, från Department of Pediatrics, Yale School of Medicine, USA, inledde sin föreläsning med en historik om Gauchers sjukdom. Han hyllade flera svenska forskningspionjärer inom Gaucher-forskningen, bl.a. Lars Svennerholm, som han betecknade som en legend, Anders Eriksson, Jan-Eric Månsson, Stefan Karlsson m.fl.

Därefter redovisade Mistry förekomstfrekvenser för Gauchers sjukdom inom olika befolkningsgrupper, bl.a. den höga frekvensen bland Ashkenasi judar (1/850). En sak som förbryllade var den låga förekomsten av diagnostiserade fall i Norden. Rent statistiskt sett borde det finnas mellan 250-500 patienter i Norden, men bara 75 finns diagnostiserade.

Mistry berättade att det idag bedrivs en hel del forskning om Gauchers sjukdom, men att man fortfarande vet alltför lite om den. Speciellt gäller det de grundläggande mekanismerna som orsakar skador. Man hittar dock ständigt nya mutationer som orsakar sjukdomen. Den vanligaste mutationen som betecknas N370S har man beräknat ska ha uppstått någon gång på 900-talet.

Inom läkarkåren har man generellt svårt att diagnostisera Gauchers sjukdom även om de mest typiska symtomen föreligger. Den vanligaste feldiagnosen är cancer. Gauchers sjukdom är dock många gånger svår att diagnostisera eftersom symtomen kan variera mycket. Den genetiska variationen är också stor. Studier av enäggstvillingar visar att symtomen kan variera mycket trots att tvillingarna har identiska genuppsättningar.

Forskningen har också visat att sjukdomens svårighetsgrad bättre kan beskrivas med en glidande skala än en fast typuppdelning enligt tidigare vedertagna modell, dvs typ 1, 2 och 3.

Det finns forskningsstudier som visar en förhöjd cancerrisk för Gaucher-patienter, men Mistry betonade att de resultaten främst gäller för patienter som inte haft tillgång till enzymterapi.

Beträffande skelettförändringar har man sett att det är viktigt att sätta in enzymterapi tidigt och med tillräckliga doser. Det är dock inte alltid som enzymterapi räcker för att förhindra problem. Man har sett att Gaucher sjukdom påverkar både bildandet av ben och nedbrytningen av ben i skelettet, men man vet ännu för lite om hur och varför påverkan sker. Det finns vissa resultat som pekar på att försämrade benuppbbyggnad

kan vara huvudorsak och inte ökad nedbrytning.

Forskning har visat att Gaucher-patienter har en klart förhöjd frekvens av gallsten. Många patienter, även unga har behövt genomgå gallstensoperationer. Gallsten är ofta förknippad med övervikt, men det gäller inte Gaucher-patienter som i de flesta fall är tämligen smala. Man har även sett att Gaucher-patienter oftast har låga kolesterolvärden och att gallstenarna innehåller kolesterol i kristallform. Teoretiskt sett skulle låga kolesterolhalter kunna ge ett förbättrat skydd mot hjärt- och kärlsjukdomar, men det är inte verifierat bland Gaucher-drabbade.

Viktiga forskningsområden är idag främst de områden som undersöker grundmekanismerna bakom sjukdomen. Känner man till mekanismerna så finns goda förutsättningar för att ta fram ännu bättre mediciner än de som finns tillgängliga idag. Arbetet är dock inte lätt eftersom man sett att sjukdomen är mycket komplex. För forskningen är det också mycket viktigt att ha tillgång till en sk musmodell för sjukdomen. Det handlar om att kunna utföra kontrollerade experiment med laboriemöss som har Gauchers sjukdom och som utvecklar liknade symtom som sjuka människor. Här har professor Stefan Karlsson och hans forskargrupp i Lund utfört ett mycket viktigt pionjärarbete när de tagit fram en musmodell.

Föredrag av Atul Mehta

Dr Atul Mehta, Royal Free Hospital, London, berättade hur man organiserat 6 st Gaucher-centra i Storbritannien (3 i London, 1 i Cambridge, 1 i Manchester och 1 i Birmingham). Varje centra ansvarar för ca 70 patienter vardera och i de flesta fall behandlas patienterna med enzymterapi. Även en hel del utländska Gaucher-patienter behandlas tillfälligt när de är på besök i landet. Anledningarna till centraliseringen var att behandlingen är kostsam samtidigt som sjukdomen är svår och att man därför vill förvissa sig om att rätt vård ges av läkare som har tillräcklig kompetens och erfarenhet.

Dr Mehta berättade också att det fanns ett fåtal patienter som av olika skäl inte kunde genomgå enzymbehandling. De hade då i de flesta fall erbjudits behandling med Zavesca. Dr Mehta redovisade olika terapier som erbjuds/efterfrågas av brittiska patienter:

- ”Medicinsemester”, dvs ett längre uppehåll - rekommenderas ej av läkare
- Utglesning av behandling - samma totaldos men färre tillfällen. En studie har visat att för 90% av patienterna räcker det med behandling en gång per månad.
- Byte till bromsmedicin - Zavesca eller Genzymes alternativ som blir tillgängligt sommaren 2009
- Byte till annat enzymfabrikat - som kontrollerat försök i forskningsprojekt
- Byte till chaperon (liten molekyl) - som kontrollerat försök i forskningsprojekt

I England har man genomfört en enkätstudie bland Gaucher-patienterna för att kartlägga patienternas önskemål beträffande behandling. Resultatet blev följande:

- Effektivare mediciner, bl.a. beträffande skelettproblem
- Lättare få behandling i hemmet (90% ville ha hembehandling)
- Mediciner mot påverkan på centrala nervsystemet
- Medicin i tablettform

De brittiska patienterna oroade sig mest för:

- Skador på nervsystemet, inklusive risken att få Parkinsons sjukdom
- Skelettsjukdomar
- Nedsatt immunförsvar
- Lungproblem

Forskning har visat att Gauchers sjukdom ger ökad risk för cancerformen multipel myelom, dvs en slags blodcancer som angriper plasmacellerna, hos patienter som inte behandlats med enzymterapi. Risken som sådan är dock fortfarande väldigt låg.

Forskning har tidigare visat på samband mellan Gaucher sjukdom och ökad risk för Parkinsons sjukdom bland Gaucher-patienter. Nu har man funnit att det finns ett sådant samband även för anlagsbärare av Gauchers sjukdom. Risken som sådan är dock fortfarande väldigt låg.

Många Gaucher-patienter går upp i vikt sedan de påbörjat sin enzymterapi, men få blir överviktiga även om några få kan uppleva sådana problem. En anledning till övervikt kan vara att patienter som tidigare ätit mycket pga. hög ämnesomsättning fortsätter med det trots att ämnesomsättningen minskat tack vare enzymbehandlingen.

En del Gaucher-patienter upplever en onormal allmän trötthet och att denna trötthet ignoreras av läkare. Idag finns det inte tillräckligt bra mätmetoder för att mäta och förstå orsakerna bakom den upplevda tröttheten. Ett genombrott kan dock vara på gång. Professor Hans Aerts (Holland) har påbörjat att utveckla metoder som inom några år kommer göra det möjligt att från endast en droppe blod mäta ett stort antal blodparametrar på ett kostnadseffektivt sätt.

Dosfrågan är fortfarande ett omstritt ämne och i alla länder ges inte höga doser. I England har det däremot på senare år blivit lättare att få behandla med högre doser när så är motiverat. Den europeiska arbetsgruppen för Gauchers sjukdom (EWGGD) har sett över sina rekommendationer beträffande dosering för typ III och de nya rekommendationerna kommer inom kort att bli tillgängliga. Behandlingsstrategin för barn är dock fortfarande oförändrad, dvs. man ska börja med höga doser för att successivt gå ned till lämplig underhållsdos.

Föredrag av Anders Eriksson och Lars Magnusson

Anders Eriksson (aktiv pensionär) berättade kortfattat om hur det europeiska samarbete utvecklats inom Gaucherforskningen, från de första formella träffarna 1978 till omfattande möten inom EWGGD (det senaste i Budapest 2008). Forskarna och läkarna Hans Aerts och Timothy Cox har varit mest aktiva och pådrivande. Ett viktigt resultat har varit de rekommendationer för behandling som utarbetats gemensamt.

Parallellt med EWGGD har patientföreningar från olika länder organiserat sig, berättade Lars Magnusson, ordförande i Morbus Gaucher-föreningen. Först i form av en löst sammansatt europeisk allians med en liten grupp länder, EGA, till att nu vara en formell och registrerad organisation med ett stort antal länder som är anslutna. Samarbetet inom EGA och med EWGGD är mycket viktigt eftersom patientgruppen är relativt liten. Framtidfrågorna handlar om att vara en samarbetspartner med forskarna, ett stöd för forskarna och att bidra till skapandet av bra rekommendationer

för behandling. EGA finanseras idag med medel från EU och från läkemedelsföretagen. Inget enskilt företag får dock bidra med mer än 30 % av totala omsättningen för EGA.

Föredrag av Maciej Machaczka

Dr Maciej Machaczka från Karolinska institutet berättade om det Gaucher Center som man startat upp för Stockholmsregionen. Karolinska Institutet är Sveriges viktigaste medicinska forskningsinstitut där ca 2 100 forskare publicerar sina forskningsresultat i ca 5000 internationella artiklar per år. Statistik visar att svenska Gaucher-läkare har relativt få patienter per läkare, jämfört med övriga Europa. Exempelvis har ingen svensk läkare hand om fler än 20 Gaucher-patienter. I Stockholm finns idag 12 patienter och med närregionen har man sammanlagt 18 patienter.

Det nya Gaucher Center som är under uppbyggnad har startats för att samarbeta och uppdatera sig kunskapsmässigt om Gauchers sjukdom. För närvarande ingår 12 läkare/specialister inom ett flertal områden. Centret har en egen hemsida där man kan läsa mer om verksamhetsmål, deltagare etc: www.gauchercenter.org

Vidare finns där information riktad till personer utan specialistkompetens. Hemsidan ska också göra det möjligt att skriva och fråga specialister direkt. Sidan ska dessutom användas för intern kommunikation och för vetenskaplig information.

Maciej pekade avslutningsvis på behovet av ett nordiskt samarbete och att de skulle vara fördelaktigt med ett nordiskt kompetenscentrum.

Föredrag av Markku Savolainen

Dr Markku Savolainen från Uleåborg, Finland, berättade att det finns 9 diagnostiserade Gaucher-patienter i Finland och att man har ett Gaucher-center i Uleåborgs Universitetssjukhus. Verksamheten bedrivs genom ett multifunktionellt läkarteam på 5-6 doktorer. Tyvärr saknas ännu en neurolog i teamet som verkat i tre år. Teamet jobbar med hela behandlingskedjan; diagnos, behandling, kontroll. I Uleåborg är man intresserade av att samarbeta med Karolinska Institutet.

I Finland har man ett komplext finansieringssystem och väldigt många små kommuner med begränsade ekonomiska resurser, vilket gör att den dyra behandlingen försvåras. Patienterna behöver dock inte betala för livräddande mediciner.

Föredrag av Allan Meldegard Lund

Dr Allan Meldegard Lund från Rigshospitalet i Köpenhamn berättade om hur man organiserat vården av Gaucher-patienter i Danmark. Vid Rigshospitalet har man ett center för ärftliga ämnesomsättningssjukdomar, varav Gauchers sjukdom är en. Man jobbar med diagnos, klinisk uppföljning och genetisk rådgivning. Tydliga terapimål ställs upp för varje patient och man följer upp hur väl man lyckas nå målen. Meldegard Lund ansåg att det finns ett klart behov av centralisering och koordinering då det gäller behandling och forskning.

Frågestund med Pram Mistry och Atul Mehta söndag 26 april

På söndag förmiddag fick patienter och anhöriga möjligheter att ställa frågor direkt till Pram Mistry och Atul Mehta. Det blev många frågor och svar och här redovisas endast ett litet urval och i förenklad form.

Fråga: Varför har jag bensmärter trots att MRI visar bra resultat?

Svar: Det finns ingen entydig förklaring till smärtorna. Vi vet för lite om vad som händer i skelettbenen. Skelettsmärter är en del av symtombilden och används för att bedöma svårighetsgraden.

Fråga: Varför blir jag så väldigt trött efter en enzyminfusion? Jag är trött i 1-1.5 dag.

Svar: Det är ingen vanlig reaktion, men den finns ändå hos en del patienter. Man vet inte varför men frågan bör undersökas genom forskning.

Fråga: Varför ökar smärtorna i benen när jag nu fått börja med enzymterapi?

Svar: Fenomenet är inte ovanligt, men vi vet inte vad som orsakar det. En hypotes är att när Gaucher-celler försvinner och ersätts av celler som återuppbygger så orsakar det smärta.

Fråga: Varför tar man fram nya enzympreparat när Cerezyme redan finns?

Svar: Cerezyme är säkert och effektivt så den främsta anledningen är nog affärs-, pris- och konkurrensskäl.

Fråga: Vilka är framtidens mediciner?

Svar: Största chansen till ett riktigt genombrott finns nog för specialdesignade ”små molekyler”. De kan nå in i t.ex. nervsystemet och skelettet på ett effektivt sätt och göra nytta där.

Fråga: Om jag blir allergisk mot enzymet, tappar det då sin verkan?

Svar: Ungefär 15 % av patienterna bildar antikroppar och ca 1 % blir mer eller mindre allergiska. Allergin går att medicinera i de flesta fall. Enzymet gör sitt jobb i alla fall, oavsett allergi eller ej.

Fråga: Finns det någon riktigt bra behandling mot problemen i centrala nervsystemet?

Svar: Tyvärr så finns det inte det ännu, även om enzymbehandling tycks bromsa det naturliga förloppet. Problemen kan ev bero på en obalans i kalciumbalansen i hjärnan. En forskningsstudie om det kommer att redovisas inom kort.

Fråga: Hur ska man behandla epilepsi som orsakas av Gauchers sjukdom?

Svar: En erfaren neurolog bör ingå i det läkarteam som har ansvaret för behandlingen och individanpassa insatserna. Det finns ingen standardlösning.

Fråga: Hur ska man övervaka sjukdomen?

Svar: Man bör ställa upp klara terapimål och följa upp med mätningar på årsbasis. Utifrån resultaten beslutar man om ev förändringar i terapin. Förhoppningsvis kommer vi snart att få betydligt fler mätparametrar (markörer) att följa upp med.

Fråga: Varför kan man få krökt ryggrad trots att man får enzym?

Svar: Man vet inte, men man spekulerar i att det finns ett s.k. co-enzym som påverkar bildandet av benvävnad och att det orsakar krökningen.

Fråga: Hur hårt ska man träna fysiskt om man har sjukdomen och har ryggbesvär till och från?

Svar: Det är viktigt att ryggstaus är klarlagd med röntgen och bendensitetsmätning. Man ska inte riskera att kotor komprimeras. Försiktig träning utan stöt- och punktbelastning gäller, speciellt om man har benskörhet. Smärtstillande tabletter kan användas vid smärta, men absolut inte för att motionera för hårt.

Symposiet avslutades

Söndagens aktiviteter avslutades med att Anne-Grete Lauridsen tackade alla medverkande och speciellt huvudföreläsarna Mistry och Mehta. De och Anne-Grethe fick därefter vackra lusekoflor av den norska föreningen som tack för sina värdefulla insatser. Lars Magnusson överlämnade också presenter till Anne-Grethe för hennes insatser.

Anne-Grete uppmanade därefter de nordiska föreningarna att vid sina respektive årsmöten diskutera hur det nordiska samarbetet ska fortsättas och hoppades att ett nytt nordiskt möte skulle kunna hållas i Danmark om två år, 2011.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis var det ett mycket lyckat symposium som ordnats i Asker. Föreläsare, uppslutning, transporter, inkvartering, natur, kvällsunderhållning och mat var av högsta klass. Både gamla och nya medlemmar hade stort utbyte. Anne-Grete är en mästerrangör och kan inte nog tackas för sin insats, men till nästa gång måste hon få stöd och en rimlig ersättning för sitt arbete. Det måste övriga föreningar se till.

Vid anteckningarna

Bo Johansson