

Gaucherforeningen i Danmark, 22. april, 2006

Pram Mistry: Gauchers sygdom og behandling

Randi Krogsgaard

Dr. og Ph.D Pram Mistry arbejder til dagligt på Gauchercentret på Yale Universitetet i Connecticut i USA. Han holdt et levende og interaktivt foredrag, hvor han med udgangspunkt i tilhørernes spørgsmål fortalte om Gauchers sygdom og den nyeste viden sygdommens udvikling.

En fremadskridende sygdom

Gauchers sygdom er en sygdom, som ubehandlet udvikler sig hele livet, og som fortløbende involverer flere og flere af kroppens organer. Det er derfor, at det er så vigtigt at forebygge komplikationer ved at behandle tidligt med enzymbehandling.

Pram Mistry's overordnede budskab var, at alle Gaucherpatienter skal undersøges og følges nøje uanset alder på tidspunktet for diagnosen. Man bør med andre ord ikke affærdige personer, der får diagnosen sent i livet med, at deres sygdom er godartet. Det er den ikke,. Samtidig understregede han, at enhver person med Gauchers sygdom er nødt til selv at tage ansvar for at stille krav til sundhedsvæsenet om at blive undersøgt og fulgt optimalt. Der er nemlig stadig ikke nok viden om sygdommen til, at man kan kalkulere med, at sygehuspersonale og læger er opmærksomme nok. Pram sammenlignede flere gange Gauchers sygdom med sygdomme som sukkersyge eller for højt blodtryk, som rammer et stort antal mennesker, og hvor der er megen viden og megen erfaring. Her behandler man i høj grad forebyggende. I modsætning dertil oplever mange med Gauchers sygdom, at lægerne 'ser tiden an,' fordi de fejlagtigt opfatter sygdommen som værende 'i ro'.

"Man skal ikke se tiden an," sagde Pram. Har man Gauchers sygdom, bør man derfor stille krav om grundige undersøgelser og behandlingsmuligheder, samt at man bliver fulgt tæt, så snart man har fået diagnosen.

Gauchers sygdom er en fremadskridende sygdom, men den varierer fra person til person. Nogle oplever få, milde eller slet ingen symptomer gennem hele livet, mens andre fra et tidligt tidspunkt har dominerende symptomer i de indre organer eller i knoglerne. Det skyldes bl.a., at der findes flere forskellige genotyper af sygdommen. På spørgsmålet om, hvorvidt alle så skal behandles med enzymterapi, sagde Pram, at hvis ikke Gauchers sygdom behandles så tidligt som muligt, risikerer man at udvikle alvorlige senkomplikationer, der kan være invaliderende eller ligefrem livstruende. De eneste tilfælde, hvor man måske kan se tiden an er, hvis man ved fosterscreening har konstateret, at barn får Gauchers sygdom, men hvor barnet ikke umiddelbart har symptomer. Her kan man overveje at vente med behandling til de første symptomer viser sig. Barnet bør dog følges tæt fra starten.

Hvad sker der i kroppen?

Manglen på enzymet glucocerebrosidase betyder, at fedtstoffet glucocerebrosid ikke bliver nedbrudt. Det hober sig derfor op i kroppens celler, men i begyndelsen kan man ikke 'se' det. I første omgang bliver lever og milt fx kun let forstørret. Den fortsatte ophobning af

glucocerebrosid infiltrerer imidlertid organerne efterhånden, og det bliver tydeligt for enhver, at de er forstørrede. Tidligere behandlede man sygdommen ved at fjerne den forstørrede milt. Det har ført til, at nogle blev syge på grund af den manglende milt og måske døde alt for tidligt på grund af blødninger, leversvigt, infektioner, invaliderende knoglesygdom, forhøjet blodtryk i lungerne, lungesvigt og forskellige kræftformer. Når milten er fjernet, fortsætter ophobningen af glucocerebrosid nemlig i andre dele af kroppen. Det fører bl.a. til, at bindevævet bliver ødelagt, så der opstår arvæv og mere bindevæv, betændelsestilstande og dårlig blodcirkulation. Præsentation fremhævede flere gange, at gauchercellerne også kan påvirke lungerne på flere måder, bl.a. kan ophobningen af glucocerebrosid forårsage forhøjet blodtryk i lungerne, hvilket i øvrigt kan være vanskeligt at måle. Derudover påvirker sygdommen knoglerne, hvilket hos nogle får alvorlige følger. Især ældre mennesker med Gauchers sygdom får knoglepåvirkning, som kan udvikle sig til knoglecancer, det såkaldte multiple myelom.

Komplikationer bør forebygges

Når man sammenligner Gauchers sygdom med henholdsvis sukkersyge og for højt blodtryk, ser man tydelig, at Gauchers sygdom har flest komplikationer. Ikke desto mindre bliver Gauchers sygdom i dag ikke behandlet ud fra samme principper, som man behandler de to andre sygdomme.

Sygdom	Komplikationer	Behandling
Gauchers sygdom	smerter i knoglerne med feber ('knoglekriser'), knogleskørhed, knoglesmerter, knoglebrud, leversygdom, blodmangel, blødninger, knoglekræft, parkinsons sygdom og galdesten	Forebyggende: Cerezyme
Diabetes (sukkersyge)	blindhed, nyresvigt, hjerteanfald, blodpropper i hjernen og føleforstyrrelser	Forebyggende: Insulin eller tabletter til at sænke blodsukkerniveauet
For højt blodtryk	blodpropper i hjernen, hjertesygdom og nyresvigt	Forebyggende: Flere former for medicin

At få diagnosen

Mange af dem, der i dag har diagnosen Gauchers sygdom type 1, er trods tidlige symptomer blevet diagnosticeret sent i livet. Præsentation refererede til flere undersøgelser, som viser dette. I én undersøgelse så man fx på, hvilke læger Gaucherpatienter havde set, inden de fik diagnosen. Det viste sig, at mere end 90% af de patienter, der indgik i undersøgelsen, havde været undersøgt af en læge med speciale i blodsygdomme, uden at diagnosen var blevet stillet. En anden undersøgelse, hvor man fokuserede på lægernes viden, viste det sig, at kun 18% af 136 læger med speciale i blodsygdomme, kunne genkende tegn og symptomer korrekt på Gauchers sygdom.

Får man stillet diagnosen for sent eller bliver man fejldiagnosticeret kan det få alvorlige konsekvenser for helbredet. Præsentation viste flere eksempler på fejldiagnoser hos patienter, der

endte med at få diagnosen Gauchers sygdom type 1. Disse patienter var i alderen 19 – 74 år, da diagnosen blev stillet. Blandt fejldiagnoserne var voksevæk, leversygdom, skrumpeliver, frossen skulder, knogleskørhed, lymfekræft, anden kræft, fibromyalgi og bindevævssygdom.

En ihærdig mor

Siden enzymbehandlingen blev udviklet for 25 år siden, er der sket en stor udvikling med hensyn til viden om Gauchers sygdom. Det er imidlertid stadig ikke nemt at diagnosticere Gauchers sygdom. Og over hele verden oplever gaucherpatienter, at de ikke bliver diagnosticeret tidligt nok. Der kan gå op til 10 år, fra de første gang opsøger en læge på grund af symptomer, til de får diagnosen. I USA er det primært askenasi jøder med Gaucher Type 1 som oplever at blive fejldiagnosticeret. I fremtiden vil det dog blive nemmere, bl.a. pga. det store oplysningsarbejde patientforeningerne udfører og mulighederne for at søge information på internettet, mente Pram, der havde medbragt et interessant eksempel på, hvor vanskeligt det kan være at få medhold, når man præsenterer symptomer på Gauchers sygdom:

En 'hispanic' mor til et søskendepar, som blev født i henholdsvis 1989 og 1991, syntes ikke, at børnene voksede, som de skulle. De fik desuden hyppigt blå mærker, og de havde ofte næseblod. Derudover klagede de over smerter i knoglerne. Da de var henholdsvis 5 og 7 år gamle, mente moderen, at begges milt var forstørret. To år senere i 1998 tastede hun børnenes symptomer ind på internettet og kom frem til, at børnene måtte have Gauchers sygdom. Hun opsøgte derfor adskillige læger, som imidlertid ikke var enige i hendes diagnose. De begrundede det med, at børnene ikke havde neurologiske symptomer – påvirkning af hjernen. Moderen fortsatte derfor sin søgen via internettet og fandt frem til et Gauchercenter, hvor børnene blev undersøgt og fik stillet diagnosen.

De hyppigste symptomer hos børn

Gaucherregistret gør det muligt at få et overblik over det generelle billede af symptomerne på Gauchers sygdom. Bl.a. har man undersøgt, hvilke symptomer, børn hyppigst får. En undersøgelse af 1474 børn fra Gaucherregistret viste bl.a., at:

- ca. 31% af børnene ikke voksede, som de skulle
- 37,1% havde blodmangel
- 89,2% havde moderat til alvorlig forstørret lever
- 96,5% havde moderat til alvorligt forstørret milt
- 90% havde moderat til alvorlig trombocytopeni (blå mærker)
- 29% smerter i knoglerne
- 10% havde oplevet brud på knoglerne
- røntgenbilleder af børnenes knogler viste, at 78,5% havde forandringer i form af deformiteter, gaucherceller i knoglemarven, mineralstofmangel, celledød i en knogle eller et led (celledød kan skyldes at blodkarrene er blokeret pga. sammenfald eller svaghed i knoglen) eller nye brud.

Senkomplikationer

Senkomplikationer kan vise sig gennem hele livet, og de kan opstå til trods for, at man får enzymbehandling, hvis dosis er for lav, eller hvis man har fået enzymbehandling i en

periode for herefter at 'holde fri' fra behandlingen i en periode. Pram illustrerede dette ved hjælp af nogle eksempler:

TM er 53 år. Han fik fjernet sin milt før 11-års alderen og fik herefter gentagne 'knoglekriser' dvs. knoglesmerter og feber. 23 år gammel fik han en kunstig hofte i venstre side. Da han var 32, var hans højre ankel påvirket af gaucherceller, og som 35-årig havde han fortsat tilbagevendende episoder med intense og akutte smerter flere steder i skelettet. De kunne vare fra en time til flere dage. Det skyldes, at gauchercellerne infiltrerede den normale blodgennemstrømning og skabte mangel på ilt i det pågældende område. Samtidig fik han feber. Fra TM var 43 til han var 44 år, fik han enzymbehandling. Herefter fik han ingen behandling i fire år. I løbet af disse fire år, oplevede han adskillige 'knoglekriser'. Da TM var 50, konstaterede man, at han havde for meget jern i leveren, og som 53 årig havde han fået knogleskørhed.

HN, der er 49 år, fik fjernet milten, før hun var 14. Som 17-årig fik hun 'knoglekriser' i det højre skinneben. Da HN var 36, startede hun enzymbehandling, men blev ikke fulgt regelmæssigt. Hun fik derfor samme dosis, dvs. 15 enheder pr. kilo hver anden uge, gennem 11 år. Da HN var 47, havde hun alvorligt forhøjet blodtryk i lungerne og knogleskørhed. Da HN var 48 fik hun hævet antallet af enheder til 60 pr. kilo hver anden uge, og blodtryk i lungerne faldt markant.

HK var 74 år, da han fik en såkaldt avaskulær nekrose (celledød som følge af mangel på blodgennemstrømning) i det venstre skulderled, Han fik dræneret skulderen, og der opstod betændelse i knoglemarven. Herefter fik han sammenfald af rygsøjlen. Da HK var 77 år, fik han hofteprotese, og som 80-årig fik han foretaget en galdeblæreoperation på grund af galdesten. Inden HK var 84 faldt han og brækkede flere ribben, hvilket førte til blødning og infektion. Som 85-årig fik han enzymbehandling.

Flere symptomer

Den omfattende forskning betyder, at lægerne stadig bliver klogere på Gauchers sygdom, og de komplikationer, den kan medføre. Fx har man via intens forskning fundet ud af, at sygdommen kan medføre andre symptomer end de kendte, som fx knoglekræft, forhøjet blodtryk i lungerne, galdesten samt parkinsons sygdom. Man ved i dag, at det forhøjede blodtryk primært opstår hos personer, som har fået fjernet milten, og at det er et alvorligt symptom, som kan udvikle sig fatalt, hvis man ikke får enzymbehandling, eller hvis man får for få enheder. Det kan være vanskeligt at måle blodtrykket i lungerne, men kan lade sig gøre via et ekkokardiogram.

Forhøjet risiko for knoglekræft

2742 patienter i Gaucherregistret er blevet undersøgt for knoglekræft, og 10 af de undersøgte patienter viste sig at have det. Ud fra en normal statistik, skulle tallet kun være 1,7 ville have sygdommen, så den såkaldt relative risiko for at udvikle knogle kræft når man har gauchers sygdom er 6 gange højere end i normalbefolkningen.

Parkinsons sygdom

Parkinsons sygdom forekommer hos 0,5-1% af alle personer mellem 65 og 69 og hos 1-3% af alle over 80. Ud af 99 personer, der var bærere af gauchersygdommen, havde 31,3% Parkinsons sygdom.

Måling af biomarkører

Det er vanskeligt at afgøre, hvor alvorlig Gauchers sygdom er hos den enkelte. Men via regelmæssig måling af biomarkører (forskellige kemiske substanser i blod produceret af gaucherceller) kan man sige noget om sygdomsudviklingen og virkningen af behandling.

Der er fire former for biomarkører i blodet, som kan angive, hvor alvorlig sygdommen er. Hvis man fx vil være sikker på at finde tidlige tegn på knoglekræft, bør man ved årlige opfølgingsundersøgelser undersøge forskellige biomarkører som fx serum immunoglobulin og SPEP.

ICGG-anbefalede biomarkører:	Lysosomal dysfunktion	Inflammation	Hypertrofi af RE system
Chitotriosidase Kan bruges til at vedligeholde behandlingen med enzymterapi, niveauet falder i løbet af behandlingen	Cathepsin K	M CSF	Ferritin
TRAP	Lysozyme	IL 6	HDL Cholestreol ↓
ACE	Beta hexosaminidase B	IL 10	LDL Cholesterol ↓
		TNF alfa	
		CCL18 kan vise 'body burden' af Gaucher celler - ved enzymbehandling falder CCL18 niveau	
		↑IGS	

Ved at undersøge Gaucherpatienter, som har fået enzymbehandling gennem længere tid, kan man se, hvad der sker med biomarkørerne i forbindelse med behandlingen. I en undersøgelse af 1028 patienter, der var behandlet med enzymbehandling gennem længere tid, kunne man se, at patienterne havde

- højere blodprocent
- flere blodplader
- ophør af blødningstendens
- normal milt og lever
- ingen knoglesmerter med feber
- knoglemarv uden infiltration af gaucherceller
- forbedret knogletæthed
- normalvækst (hos børn)
- beholdt milten
- forbedret livskvalitet

Målet for behandling af Gauchers sygdom

Målet for behandlingen af Gauchers sygdom er at vende sygdomsudviklingen, forebygge komplikationer og forbedre livskvaliteten. Da sygdommen viser sig så forskelligt, bør behandlingen tilrettelægges helt individuelt.

Man skal vurdere den enkeltes situation, fastsætte målene for behandlingen og herefter beslutte den individuelle dosering af medicinen. Herefter skal man kontrolleres regelmæssigt, for at lægen kan vurdere, om de fastsatte mål er nået. Er de ikke det, skal den individuelle enzymdosis justeres. Når man har opnået de fastsatte mål, skal behandlingen vedligeholdes i forhold til de individuelle mål ved regelmæssig kontrol og individuel justering.

Behandlingen bør iværksættes, før der opstår uigenkaldelige komplikationer,

- man skal fx allerede gribe ind, når man kan se, at knoglemarven er begyndende infiltreret af gaucherceller.
- når milten er bare en smule forstørret, bør man starte behandling
- når leveren er en smule forstørret, skal man starte behandling. Før enzymbehandlingen blev udviklet døde de fleste Gaucherpatienter faktisk af leversvigt.

Vedligeholdelsesbehandling

Det kan ikke anbefales at holde pause i enzymbehandlingen, sagde Pram, selv om nogle patienter med en stabil sygdomsaktivitet måske kan tåle det. Han havde eksempler på, at sygdommen skrider voldsomt frem, hvis man stopper med enzymbehandling. Omvendt kan man måske godt i samråd med sin læge trække behandlingen en uge i forbindelse med ferie eller tage den tidligere.

Enzymbehandling forbedrer symptomerne på Gauchers sygdom uanset, hvor alvorlig sygdommen er. Hvis man starter behandling, før der er opstået vedvarende komplikationer, kan den helt forhindre sygdommens udvikling. Pram viste følgende eksempler på sygdommens forløb hos patienter, som ikke har fået enzymbehandling:

MS KW, der er 60, fik diagnosen Gaucher type 1 som 58-årig, hendes blodprocent og blodpladeantal var lave. Hun fik ikke behandling, og den lave blodprocent var vedvarende og antallet af blodplader er fortsat faldet to år efter – desuden har hun osteoporose.

MS RL på 72 fik fjernet milten, da hun var 57. Som 70-årig fik hun en alvorlig blødning i forbindelse med en operation, og hun fik konstateret knoglecancer. Hun havde alvorlig knogleskørhed som 72-årig og flere knoglebrud bl.a. i ribbenene. Hun fik en knoglemarvstransplantation.

Maveproblemer

Blandt de spørgsmål Pram besvarede fra tilhørerne var sørgsmålet om maveproblemer. Mange har problemer med maven, enten fordøjelsesproblemer eller smerter. Hvordan kan det være? Gaucherpatienter er som regel tynde, sagde Pram. Det skyldes et forhøjet stofskifte og at kolesterolindholdet i blodet er lavt. Det lave kolesterolindhold hænger sammen med, at sygdommen er aktiv. Samtidig får gaucherpatienter hyppigt galdesten, hvilket er specielt idet det normalt hænger sammen med overvægt og forhøjet kolesterol i

blodet. Pram fortalte om den forskning, der foregår vedrørende galdesten i forbindelse med Gauchers sygdom. Man har bl.a. undersøgt galdeblæren hos en del patienter, som har fået fjernet milten. Det viser sig, at kolesterolen hos Gaucherpatienter bliver 'dumpet' i galdeblæren. De galdesten, som gaucherpatienter har, er nemlig fyldt med kolesterolkrystaller.

Sidesting

Mange gaucherpatienter oplever at have sidesting. Det skyldes, at ophobningen af celler i lever og milt ødelægger vævet. Gaucherceller producerer cytokiner, som skaber arvæv, og det skaber smerter..

Tør hud

Mange oplever at have meget tør hud, og der kan være en sammenhæng med sygdommen. Glucocerebrosid skal bl.a. nedbrydes til ceramid. Ceramid, som findes i de fleste hudcremer, er væsentlig for den membran, der beskytter huden. Når glucocerebrodid ikke nedbrydes til ceramid, kan det godt betyde, at man får tør hud.

Træthed og feber

Flere oplever en voldsom træthed og følelsen af at have feber. Det skyldes, sagde Pram, de cytokiner, som Gauchercellerne producerer. De giver betændelse, og det er, hvad man bliver udmattet af og og føler sig syg af.

Bivirkninger

Pram fortalte om de bivirkninger, man kan se ved behandling med Cerezyme. De er ikke voldsomme, men der kan forekomme rødmen ved indstikstedet i forbindelse med infusionen, en allergisk reaktion, smerter i brystet, svimmelhed eller hjertebanken. Disse forskellige bivirkninger forekommer dog hos mindre end én procent af dem, der får behandlingen. Mere end 99% af dem, der bliver behandlet med Cerezyme har det godt med cerezyme efter 3 år.

Bivirkningerne i forbindelse med Miglustatbehandling blev også berørt.

Her viser undersøgelser, at omkring 50% af de, der havde fået miglustatbehandling i 3 år, havde det ok med behandlingen. Han fortalte samtidig, at mere end 80% af dem, der bliver behandlet med miglustat får diarré, mere end 60% taber sig, mere end 30% har oplevet manglende følsomhed eller rysten. Og i undersøgelser på dyr har man påvist, at hankønsvæsener blev ufrugtbare.

Ferritin i blodet

Ferritin er en biomarkør, der bliver nævnt i forbindelse med Gachers sygdom. Og hvad betyder det, når man har forhøjet ferritin i blodet? Et ferritinmolekyle kan opvare jern, sagde Pram. Og ferritin er en biomarkør, som kan forekomme, når man har en betændelsestilstand i kroppen. Pram fortalte om en undersøgelse, hvor man målte Ferritinmængden i kroppen hos gaucherpatienter, der havde fået milten fjernet og hos patienter, der stadig havde deres milt. Ferritinmængden var øget i begge grupper i forhold til mængden hos personer uden Gauchers sygdom. Mængden hos Gaucherpatienterne var faktisk 8 gange højere end normalt. Det er imidlertid vigtigt et finde ud af, om mængden er øget på grund af en betændelsestilstand, eller om det er fordi man har for meget jern i kroppen, sagde Pram. Hos de fleste patienter med Gauchers sygdom skyldes det høje ferritinniveau en betændelsestilstand, og det høje niveau viser, at sygdommen er

meget aktiv. I takt med enzymbehandling vil mængden af ferritin blive mindre. Man kan med andre ord vurdere virkningen af behandlingen ved at måle ferritinmængden. Hvis ferritinmængden fx ikke falder, får man ikke enzymbehandling i tilstrækkelige doser

Ferritinmængden kan også være forhøjet, fordi man har for meget jern i kroppen. Og det kan give alvorlige komplikationer i form af skrumpeliver og leverkræft. Ud af de 700 gaucherpatienter Pram følger, har 5-6 af dem forhøjet jernindhold. Behandlingen for det er blodtapninger.

Den rette dosis

Hvordan ved man, om man får den rette dosis enzym, dvs. nok enheder pr. kilo. Er 7 enheder pr. kilo fx nok, blev der spurgt. Pram besvarede dette spørgsmål ved at vise resultater fra undersøgelser, hvor man har vurderet sygdomsaktiviteten ud fra det antal enheder enzym, patienterne fik pr. kilo.. Han påpegede, at behandlingen succes afhænger nøje af, at man får det antal enheder, der er nødvendigt, og at sygdomsaktiviteten skal følges nøje, så man er sikker på, at der bliver givet enheder nok.

Biomarkørerne skal være lave

Man kan bedst følge sygdomsaktiviteten via biomarkører, hvor man hele tiden sammenligner med patientens egne biomarkører. Pram vist nogle helt nye data, hvor man har undersøgt 4000 patienter og analyseret statistisk, hvad forskellige doser betyder for den enkelte patients sygdomsudvikling. Han understregede, at man ikke kan sammenligne patienterne indbyrdes, fordi sygdommen optræder forskelligt fra person til person. Resultatet af undersøgelsen var, at man opnår den bedste virkning på sygdomsaktiviteten ved at behandle med 60 enheder per kilo hver anden uge. - Vi ser på lever, milt og blodplader hos alle, og hos børn ser vi også på væksten, sagde Pram. Han viste påkurver, hvordan den bedste behandling, hvis man fx vil forbedre knogletætheden, er 60 enheder per kilo. Og hvordan fx 15 enheder pr kilo giver det dårligste resultat. For at finde den rette dosis, skal man have et godt billede af sygdomsaktiviteten i kroppen, dvs. hvor mange gaucherceller, der er, og hvor aktive de er. Det kan man ved hjælp af biomarkører. Får man for lave doser, vil biomarkørerne være for høje. Behandlingen skal føre til, at biomarkøren bliver lavere og forbliver lav. Målet er, sagde Pram, at ændre sygdomsprocessen, så man undgår problemer og komplikationer i fremtiden..

Knoglecancer

Forekomsten af knoglekræft hos Gaucherpatienter, som er over 50 år, er 6 gange højere end i den almindelige befolkning. Ud af 180 patienter i Gauchercentret på Yale har 6 knoglekræft. Det er en ualmindeligt høj risiko. Og en ud af 10 gaucherpatienter har forstadier til knoglekræft. Men man kan påvise disse forstadier ved hjælp af biomarkører, og finder man forstadier og behandler med enzymbehandling vil celleveksten i knoglerne blive normal.

Følg med i udviklingen

Pram sluttede med at opfordre til at alle med Gauchers sygdom til at følge godt med i litteraturen og på internettet. Han fortalte, at forskerholdet fra Yale bl.a. vil udvikle internetbaserede undervisningsmaterialer, som man kan følge. På den måde vil man altid få den nyeste viden og være klædt godt på til at stille krav.