

1. Endringer siden forrige versjon

- gjennomgang av dokumentet, fjernet ufullstendig referanseliste

2. Hensikt og omfang

Hensikten med dette dokumentet å beskrive diagnostikk, behandling og oppfølging av voksne pasienter med Gauchers sykdom, type 1. Mistenkes Gauchers sykdom type 2 eller 3, kontakt overlegene Per Ole Iversen eller Tobias Gedde-Dahl ved Avdeling for blodsykdommer.

3. Ansvar

- helsepersonell som omfattes av prosedyren er ansvarlige for å sette seg inn i og følge den
- leger som er involvert i behandlingen av voksne pasienter med Gauchers sykdom med fokus på type 1 varianten er ansvarlig for å sette seg inn i og følge denne prosedyren

4. Fremgangsmåte

Utføres av	Oppgave
	Diagnostikk og utredning
Behandlerende lege	<p><i>Anamnese:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> familieanamnese som etnisitet og lignende symptomer hos andre i familien skal dokumenteres i pasientens journal <p><i>Klinisk undersøkelse skal omfatte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> en klinisk undersøkelse inkludert en orienterende neurologisk undersøkelse blødningstegn abdominalundersøkelse med tanke på forstørret milt og lever <p><i>Blodprøver:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> hemoglobin, erythrocytter, EVF, MCV, retikulocytter, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, ASAT, ALAT, ALP, bilirubin, kreatinin, fastende glukose og HbA1c, serum elektroforese, LD, haptoglobin, ferritin, transferrinmetning, løselig transferrinreseptor, vitamin B₁₂ og folat blodutstryk (med tanke på annen årsak til beinmargsvikt) måling av aktiviteten til enzymet glukocerebrosidase i leukocytter. Utføres ved Avd. for biokjemi, Oslo universitetssykehus (se vedlegg) genotyping. Noen genotyper indikerer type 1 (f eks. N370S), mens andre er assosiert med type 2/3 (f. eks. L444P). Gjøres ved avd. Klinisk kemi, Bruna Stråket 16, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 13 45 Gøteborg, Sverige (se vedlegg) måle chitotriosidase. Merk at noen pasienter har genetisk betinget mangel på dette enzymet. Chitotriosidase måles ved Sahlgrenska Universitetssykehuset <p><i>Beinmargsprøve:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> beinmargsbiopti og beinmargspirat tas på indikasjon, ikke nødvendig for å stille diagnosen Gauchers sykdom tilstedeværelse av Gaucherceller i beinmargen er ikke tilstrekkelig til å fastsette Gaucher diagnosen fordi pseudo-Gaucher-celler kan ses ved andre tilstander (f. eks. maligne blodsykdommer). En slik prøve kan være viktig i differensialdiagnostiske overveielser og bør inngå som ledd i utredningen av beinmargsvikt. <p><i>Billediagnostikk:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> helkroppsmåling av mineraltetthet (DXA) MR (helst) eller CT av lumbosakralcolumna, hofte og begge lårbein. Andre deler av skjelettet undersøkes avhengig av symptomer

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

	<ul style="list-style-type: none"> • få et objektivt mål på milt- og leverstørrelse, f.eks. med CT eller MR
Behandling	
Behandelnde lege	<p><i>Behandlingsindikasjoner:</i> Ta stilling til om det foreligger behandlingsindikasjon.</p> <p>Det er ingen klare kriterier, men det kan være nyttig å overveie disse momentene:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lett anemi som ikke gir plager (Hb > 11 g/dL), er oftest ikke behandlingsindikasjon • trombocytopeni uten vesentlig økt blødningsrisiko (trombocytter > 50-75 x 10⁹/L) er oftest ikke behandlingsindikasjon • ingen smerter fra skjelettet og ingen billedverifiserte funn tilsier at det oftest ikke er behandlingsindikasjon • forstørret milt og/eller lever som gir symptomer bør overveies som behandlingsindikasjon <p>Varigheten av behandling: Lite sannsynlig at de som først har startet behandling noen gang bør avbryte behandlingen.</p>
Behandelnde lege	<p><i>Medikamentell behandling:</i> Enzymsubstitusjon</p> <ul style="list-style-type: none"> • ved oppstart er førstevalget enzymsubstitusjon gitt intravenøst, vanligvis 30 IE/kg • det er to tilgjengelige preparater i Norge: imiglukerase («Cerezyme») og velaglukerase alfa («VPRIV»), de anses om klinisk likeverdige. P.t. skal imiglukerase brukes ved OUS (Sykehusinnkjøp HF) <ul style="list-style-type: none"> ◦ ingen av de to penetrerer blod-hjernebarrieren. Derfor er de nokså uegnet til behandling av de nevrologiske manifestasjonene ved Gaucher type 2 og 3 ◦ for de fleste pasienter med hematologiske manifestasjoner er dette god behandling • ved behandlingssvikt med enzymsubstitusjon bør man: <ul style="list-style-type: none"> ◦ vurdere å øke dosen, f.eks. til 45 eventuelt senere til 60 IE/kg ◦ skifte enzympreparat ◦ prøve substrathemmer ◦ det kan måles blokkerende antistoffer rettet mot enzym (gjøres bl.a. av Sanofi). Det er sjelden man har nytte av dette fordi det finnes en rekke ikke-blokkerende antistoffer. <p>Dersom man ikke oppnår tilstrekkelig effekt med enzymsubstitusjon eller pasienten av andre årsaker ikke kan nyttiggjøre seg enzymbehandling, er substrathemmer et alternativ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • hensikten er å forhindre opphopningen av lysozymale sfingolipider ved å blokkere aktiviteten til glukocerebrosid syntase, det første enzymet i syntesen av de fleste glykolipider. <p>Substrat hemmer:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eliglustat («Cerdelga») i tablettform: <ul style="list-style-type: none"> ◦ før oppstart bør pasienten genotypes for å bestemme aktiviteten (omsetterstatus) til enzymkomplekset CYP2D6 ◦ dosen er 2 x 84,4 mg daglig for intermedieære og raske omsettere, og 1 x 84,4 mg daglig for langsomme omsettere ◦ ytterligere informasjon som er nyttig ved start av eliglustat finnes i Belmatoug et al. (Eur J Int Med, 37. 25, 2017) • Miglustat («Zavesca») i tablettform: <ul style="list-style-type: none"> ◦ startdoseringen er 100 mg 3 ganger daglig ◦ de vanligste bivirkningene: diare, magesmerter, perifer nevropati (dette har begrenset bruken betydelig, så dette preparatet brukes nesten ikke) <p>Målet med behandlingen er å:</p> <ul style="list-style-type: none"> • øke Hb-konsentrasjonen (til > 11 g/dl) • heve trombocyttkonsentrasjonen slik at blødningsfare minimeres (til > 100 x 10⁹/L) • redusere splenomegali slik at miltstørrelsen ikke overstiger 2-8 ganger øvre referanseverdi • redusere hepatomegali slik at leverstørrelsen ikke overstiger 1,5 ganger øvre referanseverdi • unngå osteoporose/skjelettsmerter/frakturer (øke beintettheten til T-score > -1 bedømt ved DXA-måling) <p><i>Kirurgisk behandling:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • hos pasientene med splenomegali kan splenektomi være et alternativ dersom enzymbehandlingen ikke virker • enzymbehandling har variabel effekt på plagene fra skjelettet. Kirurgisk intervensjon (f. eks. innsetting av ledd) bør vurderes hos pasienter med irreversible plager fra skjelettet.
Spesielle utfordringer	
Behandelnde	<i>Fertilitet:</i>

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

lege	<ul style="list-style-type: none"> • det er ingen holdepunkter for at Gauchers sykdom reduserer fertilitet hos kvinner • det finnes ingen data vedrørende menn • genetisk veiledning bør tilbys pasienter med Gauchers sykdom som har barneønske <p><i>Svangerskap, amming:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • svangerskap kan forverre plagene hos kvinner med Gauchers sykdom, særlig skjelettet er utsatt. • enzymbehandling bør optimaliseres før man blir gravid for å redusere risikoen for sykdomsforverrelse • det er ingen holdepunkter for at enzymbehandling med imiglukerose eller velglukerose alfa har uønskede effekter på gravide, på foster eller ved amming • "Cerdelga" bør ikke brukes ved graviditet eller under amming <p><i>Hjerte-lungemanifestasjon:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • noen få pasienter med type 1 har hjerte-kar eller lungesykdom, som f. eks. pulmonal hypertensjon eller klaffefeil, disse bør håndteres i samarbeid med hjerte- og/eller lungelege <p><i>Assosiasjon til annen sykdom:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pasienten med Gauchers sykdom har en overhyppighet av kreftsykdom. Det er særlig økt risiko for myelomatose. Dette er bakgrunnen for anbefalingen om årlig kontroll av serum-elektroforese • pasienter med Gauchers sykdom type 1 har økt risiko for Parkinsons sykdom. Denne opptrer i tidligere alder hos Gaucher-pasienter sammenliknet med den generelle befolkningen og kan være mer aggressiv.
Oppfølging	
Behandlerne lege	<p><i>Ved oppstart av medikamentell behandling:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ved hematologisk manifestasjon bør det tas celletellinger og serum-elektroforese (andre prøver på indikasjon) hvert halvår <ul style="list-style-type: none"> ◦ måling av chitotriosidase-aktivitet kan vurderes • lever og miltforstørrelse bør kontrolleres hvert halvår • ved skjelettmanifestasjon bør det tas billedundersøkelse og måling av beintetthet <p><i>Senere kontroller:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • når behandlingsmålene er nådd bør pasientene kontrolleres en gang i året med blodprøver (celletellinger og serum-elektroforese, andre prøver på indikasjon) og billedanalyser • barn og unge bør følges noe tettere, f. eks. hvert halvår • trolig er det ingen indikasjon for å starte behandling basert på kun biomarkør-målinger. Slike målinger kan være nyttig for å evaluere pasientenes etterlevelse av medisiner.
Pasientforening	
Den norske pasientforeningen kan nås via hjemmesiden: http://gaucherforeningen.no	

5. Definisjoner

Gauchers sykdom (ICD 10-kode E75.2) skyldes mangel på enzymet glukocerebrosidase. Mutasjoner i det tilhørende genet (GBA1) på kromosom nr. 1 gir sykdommen. Sykdommen nedarves autosomal recessivt. Per i dag er det påvist ca. 300 ulike mutasjoner i GBA1 genet. Redusert aktivitet av enzymet fører til opphopning av sfingolipider i lysozymer, spesielt i mononukleære fagocytter som makrofager ("Gaucher-celler"). Det er særlig det lysozymale innholdet av sfingolipidet glukosylceramid som øker, men også andre sfingolipidformer er involvert, og det er ikke endelig kartlagt hvor mye de enkelte sfingolipidformene bidrar til sykdommens patogenese. Vi har ingen informasjon om utbredelsen av sykdommen i Norge, men basert på internasjonale data kan det anslås til om lag 30-50 pasienter.

Vanligvis deles Gauchers sykdom inn i tre hovedformer:

- *Type 1 (hovedsakelig ikke-nevropatisk sykdom):* dette er den vanligste (> 90 % av pasientene) formen i den vestlige del av verden inkludert Norge. Symptomer inntreffer gjerne i ung, voksen alder. Det er vesentlig skjelettet og de retikuloendoteliale organer (beinmarg, lever og milt) som affiseres. Progresjonen er variabel. Forventet levealder er nær normal. Oppgitt forekomst på verdensbasis varierer fra 1/40.000 til 1/100.000, men er ca. 100 ganger større blant Ashkenazi-jøder
- *Type 2 (fulminant nevropatisk sykdom):* den akutte, sentralnervøse formen (bl.a. med hydroks føtalis, strabisme, trismus) rammer spedbarn, progredierer hurtig og er fatal i spedbarnsalder. Disse pasientene utgjør om lag 1 % av alle pasienter med Gauchers sykdom
- *Type 3 (kronisk nevropatisk sykdom):* den juvenile, sentralnervøse formen (bl.a. med myoklone krampes, mental

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

retardasjon) rammer hyppigst barn og ungdom. Progresjonen er variabel. Skjelett, beinmarg, milt og lever kan også affiseres. Forventet levealder er sterkt redusert og de fleste dør i barne- eller tidlig voksenalder. Disse pasientene utgjør om lag 5 % av alle pasienter med Gauchers sykdom.

Type 1 karakteriseres særlig av symptomer fra beinmarg og/eller skjelettet, noe som delvis forklares ved infiltrasjonen av makrofager med lysozymal sfingolipidopphopning. Det er holdepunkter for at også andre og mer spesifikke immunologiske mekanismer er involvert i patogenesen ved Gauchers sykdom. I beinmargen fører dette til redusert blodcelledannelse og dermed risiko for anemi, blødningstendens og/eller infeksjonstilbøyelighet. Økt nedbrytning av erythrocytter/trombocytter kan medføre forstørret milt og/eller lever. Affeksjon av skjelettet gir seg utslag i avaskulær nekrose, osteopeni og økt frakturfare samt vekstretardasjon hos barn/unge. Det er særlig skjelettplagene som gir forringet livskvalitet hos Gaucher-pasienten. I sjeldne tilfeller kan man se alvorlig nedsettelse av lungefunksjonen.

En rekke mutasjoner kan forårsake type 1 varianten. Homozygoti for punktmutasjonen N370S er vanligst og utgjør omtrent 70 % av sykdomstilfellene. Det er ingen sikker assosiasjon mellom geno- og fenotype hos den enkelte pasient, slik at to pasienter med samme mutasjon kan ha vidt forskjellige sykdomsforløp.

Den største utfordringen i diagnostikken av Gauchers sykdom er at man overveier muligheten. Særlig gjelder dette ved beinmargssvikt og skjelettsmerter der differensialdiagnosene ofte er mange og varierte. Forsinket diagnostisering er uheldig fordi sjansen for irreversible organendringer (f. eks. patologiske frakturer og vekstretardasjon hos barn) øker med tiden. En god håndtering av Gaucher-pasientene fordrer samarbeid mellom flere ulike spesialister, bl.a. indremedisinere/hematologer, lab. leger, radiologer, ortopedier, gynekologer og pediatere.

6. Avvik eller dissens

Avvik fra prosedyren som medfører eller kunne ha medført skade på pasient, meldes via sykehusets [avvikssystem](#). Medisinsk begrunnede endringer er ikke nødvendigvis avvik, men skal begrunnes i journalnotat av lege.

Vedlegg

- [Gaucher prøveskjema genetikk OUS](#)
- [Gaucher prøveskjema remiss 8 klinisk kemi](#)