

## 1. Endringer siden forrige versjon

Noen presiseringer vedrørende diagnostikk og behandling.

## 2. Hensikt og omfang

Hensikten med dette dokumentet å beskrive diagnostikk, behandling og oppfølging av Gauchers sykdom

## 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
Behandlerlege	<p><b>Anamnese:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• familieanamnese som etnisitet og lignende symptomer hos andre i familien skal dokumenteres i pasientens journal</li> </ul> <p><b>Klinisk undersøkelse skal omfatte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en vanlig klinisk undersøkelse inkludert en orienterende nevrologisk undersøkelse</li> <li>• blødningstegn</li> <li>• abdominalundersøkelse med tanke på forstørret milt og lever</li> <li>• hos barn må det fastslås om det foreligger forsinket vekst (bruk vekstkurve).</li> </ul> <p><b>Blodprøver:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hemoglobin, erythrocytter, EVF, MCV, MCH, retikulocytter, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, ASAT, ALAT, ALP, bilirubin, kreatinin, fastende glukose og HbA1c, serum elektroforese, LD, haptoglobin, ferritin, transferrinmetning og løselig transferrinreseptor</li> <li>• blodutstryk (med tanke på annen årsak til beinmargsvikt)</li> <li>• måling av aktiviteten til enzymet glukocerebrosidase i leukocytter. Utføres ved Avd. for biokjemi, Oslo universitetssykehus (<a href="#">se vedlegg</a>)</li> <li>• 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 (<a href="#">se vedlegg</a>)</li> <li>• måle chitotriosidase<sup>10</sup>. Merk at noen pasienter har genetisk betinget mangel på dette enzymet. Chitotriosidase måles ved Sahlgrenska Universitetssjukehuset</li> <li>• glukosylsfigosin (Lyso-Gb1)<sup>11</sup>. Gjøres ved avd. Klinisk kemi, Bruna Stråket 16, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 13 45 Gøteborg, Sverige</li> </ul> <p><b>Beinmargsprøve:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beinmargsbiopti og beinmargspirat tas på indikasjon, ikke nødvendig for å stille diagnosen Gauchers sykdom</li> <li>• 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 beinmargssvikt.</li> </ul> <p><b>Billediagnostikk:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• helkroppsmåling av mineraltetthet (DXA)</li> </ul>

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

- MR (helst) eller CT av lumbosakralkolumna, hofter og begge lårbein. Andre deler av skjelettet undersøkes avhengig av symptomer
- få et objektivt mål på milt- og leverstørrelse

### Behandling

Behandelnde leger

#### Behandlingsindikasjoner:

Ta stilling til om det foreligger behandlingsindikasjon.

Det er ingen klare kriterier, men det kan være nyttig å overveie disse momentene:

- lett anemi som ikke gir plager (Hb > 11 g/dL), er oftest ikke behandlingsindikasjon
- trombocytopeni uten vesentlig økt blødningsrisiko (trombocytter > 50-75 x 10<sup>9</sup>/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 bør overveies som behandlingsindikasjon
- hos barn som har skjelettplager bør man være med agressiv av hensyn til mulig vekstretardasjon

Varigheten av behandling: lite sannsynlig at de som først har startet behandling noen gang bør avbryte behandlingen.

Behandelnde leger

#### Medikamentell behandling:

##### Enzymsubstitusjon

- ved oppstart er førstevalget vanligvis enzymsubstitusjon gitt intravenøst, vanligvis 30 IE/kg<sup>1,2</sup>
- det er to tilgjengelige preparater i Norge: imiglukerase («Cerezyme») og velaglukerase alfa («VPRIV»)
  - ingen av de to penetrerer blod-hjernebarrieren. Derfor er de nokså uegnet til behandling av de neurologiske manifestasjonene ved Gaucher type 2 og 3
  - utgifter til begge preparater dekkes av NAV etter søknad om individuell godkjenning paragraf 3B. Dersom pasientene skal sette enzym selv så går dette på blåresept §5 punkt 14 (se: [Helfo.no produkt- og prisliste](http://Helfo.no/produkt-og-prisliste))
  - for de fleste pasienter med hematologiske manifestasjoner er dette god behandling<sup>13</sup>
- ved behandlingssvikt med enzymsubstitusjon bør man:
  - vurdere å øke dosen opp mot 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.

Dersom man ikke oppnår tilstrekkelig effekt med enzymsubstitusjon eller pasienten av andre årsaker ikke kan nyttiggjøre seg enzymbehandling, er substrat hemmer et alternativ.

- Hensikten er å forhindre opphopningen av lysozymale sfingolipider ved å blokkere aktiviteten til glukocerebrosid syntase, det første enzymet i syntesen av de fleste glykolipider.

##### Substrat hemmer:

- Eliglustat («Cerdelga») i tablettform:
  - dosen er 2 x 84,4 mg daglig for intermediære og raske omsettere, og 1 x 84,4 mg daglig for langsomme omsettere
  - før oppstart bør pasienten genotypes for å bestemme aktiviteten (omsetterstatus) til enzymkomplekset CYP2D6
  - dette preparatet er godkjent til behandling av Gauchers sykdom type 1 på lik linje med enzymbehandling, men er dyrere enn enzympreparatene
  - ytterligere informasjon som er nyttig ved start av eliglustat finnes i Belmatoug et al. (Eur J Int Med, 37. 25, 2017)
  - utgifter til eliglustat dekkes av NAV etter søknad om individuell godkjenning paragraf 3B med indikasjon langvarig behandling av voksne pasienter med Gauchers sykdom type 1. I følge Felleskatalogen 2017 koster to ukers behandling med Cerdelga (dosering 2 x 84,4 mg/dag) kr. 144.013,15
- Miglustat («Zavesca») i tablettform:
  - startdoseringen er 100 mg 3 ganger daglig
  - de vanligste bivirkningene: diare, magesmerter, perifer nevropati (dette har begrenset bruken betydelig)
  - utgifter til miglustat dekkes av NAV etter søknad om individuell godkjenning paragraf 3B med

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

	<p>indikasjon lett til moderat Gauchers sykdom type 1 der enzymbehandling er uegnet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o dette medikamentet vil neppe være aktuelt å starte med grunnet bivirkningsprofilen</li> </ul> <p>Målet med behandlingen er å:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• øke Hb-konsentrasjonen (til &gt; 11 g/dl)</li> <li>• heve trombocyttkonsentrasjonen slik at blødningsfare minimeres (til &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>• redusere splenomegali slik at miltstørrelsen ikke overstiger 2-8 ganger øvre referanseverdi</li> <li>• redusere hepatomegali slik at leverstørrelsen ikke overstiger 1,5 ganger øvre referanseverdi</li> <li>• unngå osteoporose/skjelettsmerter/frakturer (øke beintettheten til T-score &gt; -1 bedømt ved DXA-måling)</li> <li>• unngå vekstretardasjon hos barn/unge<sup>20</sup>. Det kan ta opptil 1-2 år å oppnå målene og opp mot 3 år for å oppnå mål</li> </ul> <p><i>Kirurgisk behandling:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hos pasientene med splenomegali kan splenektomi være et alternativ dersom enzymbehandlingen ikke virker</li> <li>• enzymbehandling har variabel effekt på plagene fra skjelettet. Kirurgisk intervensjon (f. eks. innsetting av ledd) bør vurderes hos pasienter med irreversible plager fra skjelettet.</li> </ul>
<b>Spesielle utfordringer</b>	
Behandelnde lege	<p><i>Fertilitet:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• det er ingen holdepunkter for at Gauchers sykdom reduserer fertilitet hos kvinner<sup>23</sup></li> <li>• det finnes ingen data vedrørende menn</li> <li>• genetisk veiledning bør tilbys pasienter med Gauchers sykdom som har barneønske</li> </ul> <p><i>Svangerskap, amming:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• svangerskap kan forverre plagene hos kvinner med Gauchers sykdom, særlig skjelettet er utsatt.</li> <li>• enzymbehandling bør optimaliseres før man blir gravid for å redusere risikoen for sykdomsforverrelse</li> <li>• det er ingen holdepunkter for at enzymbehandling med imiglucerase eller velglucerase alfa har uønskede effekter på gravide, på foster eller ved amming<sup>24,25</sup></li> <li>• "Cerdelga" bør ikke brukes ved graviditet eller under amming</li> </ul> <p><i>Hjerte-lungemanifestasjon:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul> <p><i>Assosiasjon til annen sykdom:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pasienten med Gauchers sykdom har en overhyppighet av kreftsykdom<sup>26</sup>. Det er særlig økt risiko for myelomatose<sup>5</sup>. Dette er bakgrunnen for anbefalingen om årlig kontroll av serum-elektroforese</li> <li>• pasienter med Gauchers sykdom type 1 har økt risiko for Parkinsons sykdom<sup>27,28</sup></li> </ul>
<b>Oppfølging</b>	
Behandelnde lege	<p><i>Ved oppstart av medikamentell behandling:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved hematologisk manifestasjon bør det tas celletellinger, serum-elektroforese, enzymaktivitet av glukocerebrosidase samt biomarkørene chitotriosidase og Lyso-Gb1 hvert halvår</li> <li>• lever og miltforstørrelse bør kontrolleres hvert halvår</li> <li>• ved skjelettmanifestasjon bør det tas billedundersøkelse hvert halvår samt måling av beintetthet<sup>29</sup></li> </ul> <p><i>Senere kontroller:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• når behandlingsmålene er nådd bør pasientene kontrolleres en gang i året med blodprøver og billedanalyser</li> <li>• barn og unge bør følges noe tettere, f. eks. hvert halvår</li> <li>• 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 medisinerings.</li> </ul>
<b>Pasientforening</b>	
	<p>Den norske pasientforeningen kan nås via hjemmesiden:  <a href="https://sites.google.com/site/gaucherforeningeninorge/home">https://sites.google.com/site/gaucherforeningeninorge/home</a></p>

## 5. Definisjoner

Gauchers sykdom (ICD 10-kode E75.2) skyldes mangel på enzymet glukocerebrosidase<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>. 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<sup>3</sup>.

Vanligvis deles Gauchers sykdom inn i tre hovedformer<sup>4</sup>:

- *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<sup>4</sup>
- *Type 2 (fulminant nevropatisk sykdom)*: den akutte, sentralnervøse formen (bl.a. med hydroptis, strabisme, trismus) rammer spedbarn, progredierer hurtig og er fatal i spedbarnsalder. Disse pasientene utgjør om lag 1 % av alle pasienter med Gauchers sykdom<sup>1</sup>
- *Type 3 (kronisk nevropatisk sykdom)*: den juvenile, sentralnervøse formen (bl.a. med myoklone kramper, mental 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<sup>5</sup>.

I følge det internasjonale Gaucher-registeret så var forekomsten av de ulike organmanifestasjoner ved diagnostidspunktet hos alle former av Gauchers sykdom slik:

- 85 % hadde splenomegali
- 63 % hadde anemi
- 34 % hadde trombocytopeni
- 68 % hadde osteopeni
- 55 % hadde frakturer
- 14 % hadde skjelettsmerter
- 36 % var vekstretardert

Fordi type 1 dominerer i Norge og pga. mangel på effektiv behandling mot type 2 og 3, vil denne veilederen fokusere på type 1. Mistenker man type 2 eller 3 hos pasienter bør man kontakte institusjoner med erfaring i Gauchers sykdom hos barn direkte som har erfaring i utredning og behandling av disse. (feks. via det internasjonale Gaucher-registeret: <https://www.registrynxt.com/Gaucher/Pages/Home.aspx>)

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<sup>6</sup>. I beinmargen fører dette til redusert blodcelledannelse og dermed risiko for anemi, blødningstendens og/eller infeksjonstilbøyelighet. Økt nedbrytning av erytrocytter/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<sup>7</sup>. Det er særlig skjelettplagene som gir forringet livskvalitet hos Gaucher-pasientene<sup>8</sup>. 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. Data fra USA viste at det tok i gjennomsnitt 4 år fra symptomdebut til diagnosen ble fastslått og da hadde pasientene i gjennomsnitt blitt utredet av 3 leger, og kun 20 % av 406 leger vurderte Gaucher-diagnosen selv om pasientene hadde typiske symptomer på type 1 varianten<sup>9</sup>. Forsinket diagnostisering er uheldig fordi sjansen for irreversible organendringer (f. eks. patologiske

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Gauchers sykdom - Diagnostikk, behandling og oppfølging	Utskriftsdato: 02.11.2018
Dokumentansvarlig: Per Ole Iversen	Godkjent av: Geir Erland Tjønnfjord
Dokument-id: 122121 - Versjon: 1	Side 4 av 6

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, ortopeder, 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.

## 7. Referanser

1. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. *Crit Rev Oncog* 2013;18:163-75.
2. Hruska KS, Lamarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567-83.
3. Iversen PO, Wisloff F. [Gaucher disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:304-7.
4. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 201;118:1463-71.
5. Mistry PK, Taddei T, vom DS, Rosenbloom BE. Gaucher disease and malignancy: a model for cancer pathogenesis in an inborn error of metabolism. *Crit Rev Oncog* 2013;18:235-46.
6. Pandey MK, Grabowski GA. Immunological cells and functions in Gaucher disease. *Crit Rev Oncog* 2013;18:197-220.
7. Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, Taylor JS, Mistry PK. Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type 1 Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *J Bone Miner Res* 2012;27:1839-48.
8. Giraldo P, Solano V, Perez-Calvo JI, Giralto M, Rubio-Felix D. Quality of life related to type 1 Gaucher disease: Spanish experience. *Qual Life Res* 2005;14:453-62.
9. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologistsoncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematol* 2007;82:697-701.
10. Aerts JM, van Breemen MJ, Bussink AP, Ghauharali K, Sprenger R, Boot RG, et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. *Acta Paed* 2008;97:7-14.
11. Rolfs A, Giese AK, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One* 2013;8:e79732.
12. Wisloff F. [Financing of enzyme treatment in Gaucher disease]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003;123:364.
13. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole JA, Kerstenetzky M, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis* 2013, 36:543-53.
14. Zimran A, Ilan Y, Elstein D. Enzyme replacement therapy for mild patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2009;84:202-4.
15. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab* 2007;90:157-63.
16. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics* 2009;3:407-17.
17. Tukan I, Hadas-Halpern I, Altarescu G, Abrahamov A, Elstein D, Zimran A. Achievement of therapeutic goals with low-dose imiglucerase in Gaucher disease: a single-center experience. *Adv Hematol* 2013;2013:151506.
18. de FM, Hollak CE, Groener JE, Aerts JM, Maas M, Poll LW, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood* 2006;108:830-5.
19. Ben TH, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2013;88:179-84.
20. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
21. Cox TM, Drellichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood* 2017;129:2375-83.
22. Pleat R, Cox TM, Burrow TA, Giraldo P, Goker-Alpan O, Rosenbloom BE, et al. Stability is maintained in adults with Gaucher disease type 1 switched from velaglucerase alfa to eliglustat or imiglucerase: A sub-analysis of the eliglustat ENCORE trial. *Mol Genet Metab Rep* 2016;9:25-8.
23. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA, et al. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood Cells Mol Dis* 2009;43:264-88.
24. Zimran A, Morris E, Mengel E, Kaplan P, Belmatoug N, Hughes DA, et al. The female Gaucher patient: the impact of enzyme replacement therapy around key reproductive events (menstruation, pregnancy and menopause). *Blood*

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Gauchers sykdom - Diagnostikk, behandling og oppfølging	Utskriftsdato: 02.11.2018
Dokumentansvarlig: Per Ole Iversen	Godkjent av: Geir Erland Tjønnfjord
Dokument-id: 122121 - Versjon: 1	Side 5 av 6

Cells Mol Dis 2009;43:264-88.

25. Elstein D, Hughes D, Goker-Alpan O, Stivel M, Baris HN, Cohen IJ, et al. Outcome of pregnancies in women receiving velaglucerase alfa for Gaucher disease. J Obstet Gynaecol Res 2014;40:968-75.
26. Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. Blood 2005;105:4569-72.
27. Chetrit EB, Alcalay RN, Steiner-Birmanns B, Altarescu G, Phillips M, Elstein D, et al. Phenotype in patients with Gaucher disease and Parkinson disease. Blood Cells Mol Dis 2013;50:218-21.
28. Alcalay RN, Dinur T, Quinn T, Sakanaka K, Levy O, Waters C, et al. Comparison of Parkinson risk in Ashkenazi Jewish patients with Gaucher disease and GBA heterozygotes. JAMA Neurol 2014;71:752-7.
29. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. Semin Hematol 2004;41(4 Suppl 5):15-22.

#### Vedlegg

- [AGREE Gaucher sykdom.docx](#)
- [Gaucher prøveskjema genetikk OUS](#)
- [Gaucher prøveskjema remiss & klinisk kemi](#)

Vær oppmerksom på at dokumentet kan være endret etter utskrift.

Prosedyre Gauchers sykdom - Diagnostikk, behandling og oppfølging	Utskriftsdato: 02.11.2018
Dokumentansvarlig: Per Ole Iversen	Godkjent av: Geir Erland Tjønnfjord
Dokument-Id: 122121 - Versjon: 1	Side 6 av 6