



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

ΝΟΣΟΣ GAUCHER

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER	9
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	9
2.ΑΡΧΙΚΗ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	10
3.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER	12
4.ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	15
5.ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	16
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ GAUCHER	16
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΜΑΚΡΟΠΡΟΘΕΣΜΟΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΓΙΑ ΝΟΣΟ GAUCHER	17
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΝΗΛΙΚΕΣ (>18 ΕΤΩΝ) ΜΕ ΝΟΣΟ GAUCHER: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΔΟΣΗ	18
ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΙ (<18 ΕΤΩΝ) ΜΕ ΝΟΣΟ GAUCHER: ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΙ ΔΟΣΗ	18
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΓΙΑ ΝΟΣΟ GAUCHER ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	19
ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ	20
ΣΧΗΜΑ 1. ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΜΕ ΤΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ	21
6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	22

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραίος Ελευθέριος. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδιάτρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

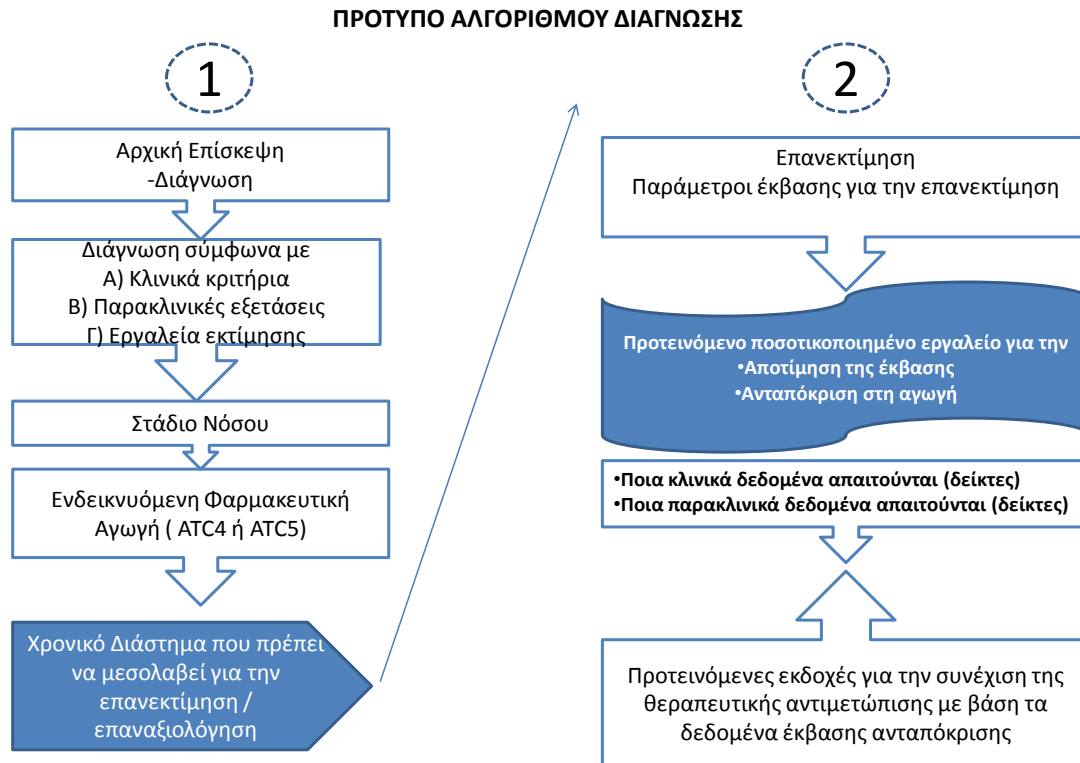
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
 - Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ, ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER

ICD-10: E75.2

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ-ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η νόσος Gaucher (GD) είναι η συχνότερη **Αθροιστική Λυσοσωμική Νόσος (LSD)**, προκαλείται από λειτουργική ανεπάρκεια του λυσοσωματικού ενζύμου γλυκοκερεβροσιδάση (GBA) και οδηγεί στην συσσώρευση **γλυκοκερεβροσιδίου (GC)** στα μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (κύτταρα Gaucher). Ο πληθυσμός των μακροφάγων υπερπλάσσεται με συνέπεια οργανομεγαλία, διήθηση μυελού των οστών και αργότερα και άλλων οργάνων εκτός του ΔΕΣ.

Κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και εμφανίζεται με συχνότητα 1 νέα περίπτωση ανά 50000-70000 γεννήσεις, που αντιστοιχεί σε συχνότητα ετεροζυγωτών 1:250 – 1:500 περίπου. Υπάρχει σαφής σχέση του είδους των μεταλλάξεων του γονιδίου της GBA και της υπολειμματικής δραστικότητας του ενζύμου, η οποία αντικατοπτρίζει και την κλινική βαρύτητα της νόσου, και όσο λιγότερο επηρεάζεται η ενζυμική δραστικότητα, τόσο ελαφρότερος είναι ο κλινικός φαινότυπος και απουσιάζει η προσβολή του ΚΝΣ. Έχουν περιγραφεί περίπου 300 διαφορετικές μεταλλάξεις, από τις οποίες αρκετές δεν αναγνωρίζονται εύκολα. Η πιο συχνή είναι η N370S σε ομοζυγωτία ή διπλή ετεροζυγωτία, με άγνωστη την μετάλλαξη του δεύτερου αλληλίου. Η παρουσία της, ακόμα και σε ένα αλληλίο, διασφαλίζει την διατήρηση κάποιας ενζυμικής δραστικότητας, και ο κλινικός φαινότυπος είναι ηπιότερος. Μαζί με την αντιδραστικά αυξημένη μεταγραφή της GBA και άλλα ένζυμα (όξινη φωσφατάση, χιτοτριωσιδάση, SACE) υπερμεταγράφονται, αντικατοπτρίζοντας το ποσόν του συσσωρευμένου GC, και αποτελούν έμμεσο δείκτη του φορτίου της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία και παρουσιάζεται με τρεις κλινικούς τύπους, τον χρόνια μη νευροπαθητικό (τύπο-1) των ενηλίκων, τον βρεφικό οξύ νευροπαθητικό (τύπο-2), και τον εφηβικό υποξύ, νευροπαθητικό (τύπο-3), με διαφορετικό προφίλ κλινικών εκδηλώσεων.

Ο τύπος 1 είναι ο συχνότερος και χαρακτηρίζεται από κυτταροπενίες, ηπατοσπληνομεγαλία και οστική νόσο. Ο σπλήνας μπορεί να μεγαλώσει έως 20 φορές, προκαλώντας μηχανικά συμπτώματα και σπληνικά έμφρακτα. Η βαρύτητα της οστικής νόσου ποικίλει από τελείως απύσα, έως σοβαρή, με έντονα οστικά άλγη-κρίσεις, οστεονεκρώσεις και αυτόματα κατάγματα. Οι κυτταροπενίες οφείλονται κυρίως στον υπερσπληνισμό, αλλά σε μικρότερο βαθμό και στη διήθηση του μυελού από κύτταρα Gaucher. Αιμορραγικές εκδηλώσεις μπορεί να προκαλούνται από θρομβοπενία, λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, είτε από ανεπάρκεια παραγόντων πήξης. Επιπλέον εμφανίζονται σύνδρομο χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης, με αδυναμία,

καταβολή, αντιδραστική λεμφαδενοπάθεια, σπανίως καχεξία, με ελάττωση λευκωματίνης, αύξηση προφλεγμονωδών πρωτεϊνών και κυτταροκινών στον ορό, και προδιάθεση για εκδήλωση νόσου Parkinson. Μονοκλωνικές παραπρωτεΐνες αναδεικνύονται συχνά, και μπορεί να εξελιχθούν σε ενεργές πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες. Έχει επίσης αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης αυτοανόσων και νεοπλασματικών νόσων, με κυρίαρχη την εμφάνιση Β-λεμφοϋπερπλασιών, όπως Β-ΟΛΛ, Β-ΧΛΛ, λέμφωμα Hodgkin, διάφοροι τύποι Ν.Η.Λεμφωμάτων, αλλά κυρίως MGUS και πολλαπλού μυελώματος.

Περίπου 6% των ασθενών έχουν νευροπαθητική συμπτωματολογία, 5% λόγω τύπου-3 νόσου και 1% λόγω οξείας τύπου-2. Ο τύπος-2 είναι κεραυνοβόλος νευροεκφυλιστική νόσος, θανατηφόρος κατά τη βρεφική ηλικία. Υπάρχει και ένας ακόμα βαρύτερος, νεογνικός υπότυπος, που εκδηλώνεται με εμβρυικό ύδρωπα και συγγενή ιχθύαση.

Οι ασθενείς με νόσο τύπου-3 μπορεί να εκδηλώσουν πρώιμα συστηματικές διαταραχές και η νευρολογική συμμετοχή να εκδηλωθεί αργότερα με αταξία, οριζόντιο στραβισμό, σπασμούς ή άνοια, αλλά μπορεί να έχουν ελάχιστη νευρολογική προσβολή, που περιορίζεται σε διαταραχές της κίνησης των οφθαλμών.

2.ΑΡΧΙΚΗ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- **Πλήρης αιματολογικός έλεγχος** με αιματολογικές παραμέτρους, μορφολογία επιχρίσματος περιφερικού αίματος, ΔΕΚ, ΤΚΕ, έως ανά εβδομάδα στην φάση διερεύνησης της νόσου, ανά μήνα στην περίοδο σταθεροποίησης του αποτελέσματος της θεραπείας και έως ανά 3-μηνο σε ασθενείς με ρυθμισμένη νόσο υπό τακτική παρακολούθηση.
- **Πλήρης βιοχημικός έλεγχος** (ουρία, κρεατινίνη, ουρικό, κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, φωσφορικά, μαγνήσιο, AST/SGOT, ALT/SGPT, ALP, γ-GT, ολική και άμεση χολερυθρίνη, LDH, CPK, αμυλάση, ολικά λευκώματα, λευκωματίνη, CRP, σίδηρος, TIBC, φερριτίνη, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, ολικά λιπίδια, HDL- και LDL-χοληστερίνη) περιλαμβανομένων των ειδικών δεικτών δραστηριότητας της νόσου (ολική όξινη φωσφατάση, ανθεκτική στο τρυγικό αλκαλική φωσφατάση, μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης – SACE) μία φορά τον μήνα στην αρχική διερεύνηση του ασθενούς, ανά 3-μηνο την φάση αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ή τροποποίησής της, και ανά 6-μηνο σε θεραπευτικά ρυθμισμένους ασθενείς.
- **Παράμετροι πηκτικότητας:** Χρόνος προθρομβίνης, και μερικής θρομβοπλαστίνης, επίπεδα ινωδογόνου και D-διμερών στην αρχική διάγνωση, ανά 3-μηνο στη φάση ανά 3-μηνο την φάση αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας της θεραπείας ή τροποποίησής της, και ανά 6-μηνο σε θεραπευτικά ρυθμισμένους ασθενείς. Εξειδικευμένος έλεγχος λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων ή θρομβοφιλικός έλεγχος μόνον επί συγκεκριμένων ενδείξεων.
- **Δείκτες φλεγμονής και ανοσίας:** Απτοσφαιρίνη, β2-μικροσφαιρίνη, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού, επίπεδα ανοσοφαιρινών IgG, IgA και IgM στην αρχική διάγνωση και ανά 6-12 μήνες στην φάση χρόνιας παρακολούθησης των ασθενών. Επί εμφάνισης παθολογικών ευρημάτων μονοκλωνικής παραπρωτεΐνης οι παραπάνω εξετάσεις

δύνανται να πραγματοποιούνται έως ανά 3-μηνο, με επιπλέον προσδιορισμό των κ- και λ-ελαφρών αλυσίδων στον ορό και τα ούρα 24-ώρου και ολικού λευκώματος με ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ούρων έως επίσης ανά 3-μηνο.

- **Ιολογικός έλεγχος πλήρης** σαν βασικό αφετηριακό προφίλ του ασθενούς, που να περιλαμβάνει αντιγόνα και αντισώματα για τους ιούς HBV, HCV, HAV, CMV, EBV, HSV, HIV και λοιπό κατά περίπτωση ενδεικνυόμενο (παιδιά, εγκύους, προ εμβολιασμών) screening (Ιλαρά, ερυθρά, VZV, παρνο-B19, τοξόπλασμα κλπ). Επανεκτίμηση μόνον επί συγκεκριμένων ενδείξεων, κατά την κρίση του θεράποντος.
- **Έλεγχος παρουσίας ή ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων** Έλεγχος για παρουσία οργανοειδικών (αντιθυροειδικών, αντιερυθροκυτταρικών-άμεση Coombs, αντιτοιχωματικών του στομάχου κλπ) και μή οργανοειδικών αντισωμάτων (ANA, αντι-DNA, αντι-ENA, ASMA, AMA C-ANCA κλπ) εφ'άπαξ στην αρχική εκτίμηση του ασθενούς και επί ενδείξεων ή επί ύπαρξης ήδη εγκατεστημένης αυτοανοσίας ανά 12-24 μήνες κατόπιν.
- **Απεικονιστικός έλεγχος σπλάγχων:** Υπερηχογράφημα ήπατος και σπληνός ή αξονική τομογραφία άνω κοιλίας με προσδιορισμό του όγκου των οργάνων, στην αρχική εκτίμηση κάθε ασθενούς, με δυνατότητα πρώτης επανεκτίμησης 6 μήνες μετά από την πρώτη έναρξη θεραπείας και ακολούθως ανά 12-24 μήνες σε τακτικά παρακολουθούμενο ασθενή. Αξονική τομογραφία θώρακος, και ολόκληρης της κοιλίας επί ύπαρξης υποψίας ανάπτυξης λεμφοϋπερπλαστικής ή άλλης νεοπλασματικής νόσου.
- **Απεικονιστικός έλεγχος οστικής νόσου:** Συμβατικός ακτινολογικός έλεγχος μακρών και πλατέων οστών στην αρχική εκτίμηση του ασθενούς και ακολούθως επί ενδείξεων οστικής προσβολής σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού. Μαγνητική τομογραφία σπονδυλικής στήλης και λεκάνης-μηριαίων σαν αφετηριακός έλεγχος επί όλων των ασθενών και ακολούθως ανά 12-36 μήνες, ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου και την εφαρμοζόμενη θεραπεία. Έλεγχος οστικής πυκνότητας στην αρχική εκτίμηση του ασθενούς και ακολούθως ανά 24 μήνες περίπου σύμφωνα και με τις κλινικές ενδείξεις και την κρίση του θεράποντος ιατρού.
- **Παρακέντηση μυελού και οστεομυελική βιοψία:** Μπορεί να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα αιματολογικά κέντρα και κλινικές, αν και δεν συνιστάται σαν διαγνωστικός χειρισμός της νόσου Gaucher. Μπορεί να γίνει επί υποψίας διάγνωσης άλλης νόσου και να θέσει ισχυρότατη υποψία για τη νόσο Gaucher. Δεν συνιστάται σαν έλεγχος της νόσου Gaucher, παρά μόνον αν αυτή επιπλακεί με κάποια αιματολογική νεοπλασία (πολλαπλούν μύελωμα, λέμφωμα, λευχαιμία κλπ).
- **Εξειδικευμένος ενζυμικός και γονιδιακός έλεγχος:** Ο έλεγχος αυτός περιλαμβάνει ποσοτική μέτρηση της δραστηριότητας της β-γλυκοσιδάσης σε λεμφομονοκύτταρα περιφερικού αίματος και γονοτύπηση της χρωμοσωμικής περιοχής 1q21 όπου εδράζεται το γονίδιο GBA, για την αναζήτηση γενωμικών ελλειμμάτων ή σημειακών μεταλλάξεων, με χρησιμοποίηση συγκεκριμένων ανιχνευτών του DNA. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιείται άπαξ στην αφετηριακή εκτίμηση του ασθενούς, μόνο σε πιστοποιημένα εργαστήρια ενζυμολογίας και μεταβολισμού, με αποδεδειγμένη εμπειρία στο αντικείμενο και δεν επαναλαμβάνεται επί σαφών και διαγνωστικών αποτελεσμάτων.

- **Μέτρηση δεικτών ενεργότητας της νόσου:** Επίπεδα χιτοτριοσιδάσης, λυσοσιφιγκοσίνης, CCL-18/ PARC ή και άλλων μονοκυτταρικών προϊόντων και κυτταροκινών. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιείται μόνον επί διαγνωσμένων ασθενών ανά 3-12 μήνες (συνηθέστερα ανά 6-μηνο) και συνιστάται να γίνεται μόνο σε εξειδικευμένα / πιστοποιημένα εργαστήρια. Δεν πραγματοποιείται για διαγνωστικούς σκοπούς επί μη διαγνωσμένων ασθενών.
- **Τακτική κλινική νευρολογική εκτίμηση** επί απουσίας συμπτωμάτων ανά 1-2 χρόνια και επί ύπαρξης σχετικής συμπτωματολογίας συχνότερα, ανάλογα με την ένδειξη. Μπορεί να συμπληρώνεται με τον κατά περίπτωση ενδεικνυόμενο παρακλινικό έλεγχο (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, MRI εγκεφάλου, προκλητά δυναμικά, ηλεκτρονευρογράφημα κλπ).
- **Έλεγχος πνευμονικής λειτουργίας:** Κλινική πνευμονολογική εκτίμηση, σπιρομέτρηση διάχυση, αέρια αρτηριακού αίματος και λοιπός εξειδικευμένος έλεγχος επί υπάρξεως κλινικών σημείων προσβολής πνευμόνων και όχι στα πλαίσια τακτικού ελέγχου

3.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ GAUCHER

Σε κάθε ασθενή θα πρέπει να τίθενται συγκεκριμένοι θεραπευτικοί στόχοι, με την υιοθέτηση κατευθυντήριων οδηγιών.

Η σωστή διαχείριση της νόσου περιλαμβάνει την αναζήτηση και άλλων οικογενειακών μελών, δυνητικά πασχόντων, καθώς και την παροχή γενετικής συμβουλής και προγεννητικής διάγνωσης. Λόγω της σπανιότητας της νόσου και των εξειδικευμένων γνώσεων που απαιτούνται για τον χειρισμό της, σε πολλές χώρες έχουν αναπτυχθεί ειδικά κέντρα παρακολούθησης (κέντρα αναφοράς).

Συμπτωματική / υποστηρικτική αγωγή, που ήταν η μοναδική θεραπεία μέχρι το 1990, ενδείκνυται πάντοτε και περιλαμβάνει την αντιμετώπιση της αναιμίας, των οστικών αλγών, των σκελετικών ανωμαλιών και της σπληνομεγαλίας.

Σπληνεκτομή πρέπει να αποφεύγεται γιατί αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων, άσηπτης νέκρωσης μηνιαίων κεφαλών, πνευμονικής υπέρτασης και οστικών επιπλοκών. Σήμερα εφαρμόζεται μόνο σε περιπτώσεις εκσεσημασμένης σπληνομεγαλίας με πιεστικά φαινόμενα και συμπτώματα υπερσπληνισμού, σπανιότατα επί μη καλής ανταπόκρισης στη θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης, επί ρήξης του σπληνός και σε υποψία ύπαρξης λεμφώματος.

Σε σοβαρές οστικές κρίσεις, όπου τα συνήθη παυσίπονα ανεπαρκούν, η νοσοκομειακή περίθαλψη είναι απαραίτητη για την ενυδάτωση και τη χορήγηση μειζόνων αναλγητικών.

Επί αρνητικών αιμοκαλλιεργειών συνιστάται συντηρητική αντιμετώπιση, αλλά λόγω υψηλού κινδύνου βακτηριακής οστεομυελίτιδας, όταν η υποψία για λοίμωξη είναι μεγάλη, πρέπει η προσβεβλημένη περιοχή να υπόκειται σε βιοψία και καλλιέργεια.

Συνήθεις ή υψηλές δόσεις κορτικοειδών ανακουφίζουν τις οστικές κρίσεις και η ποιότητα ζωής βελτιώνεται σημαντικά με την κατάλληλη ορθοπεδική παρέμβαση (π.χ. ολική αρθροπλαστική του ισχίου ή του γόνατος).

Η χρήση διφωσφονικών συμβάλλει στη βελτίωση της οστικής νόσου και έχουν αναφερθεί ικανοποιητικά αποτελέσματα με χρήση παμιδρονάτης, στην ανακούφιση από τον πόνο, την αύξηση της οστικής πυκνότητας και την μείωση της συχνότητας των καταγμάτων.

Για αποφυγή αιμορραγικών εκδηλώσεων οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για διαταραχές της πήξης, ιδίως πριν από χειρουργικές, οδοντιατρικές και γυναικολογικές επεμβάσεις.

Τέλος καθώς η νόσος είναι χρόνια και κληρονομική θα πρέπει να υπάρχει δίκτυο ψυχολογικής και κοινωνικής υποστήριξης (ψυχολόγος, σύλλογοι υποστήριξης ασθενών, κ.α.)

Δύο είναι οι κύριες θεραπευτικές προσεγγίσεις στην GD: η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ERT) και η θεραπεία ελάττωσης σχηματισμού υποστρώματος (SRT).

Το 1991 έγινε δυνατή η IV χορήγηση του ελλείποντος ενζύμου σαν αλγλουσεράση, πλακουντιακού προϊόντος δραστικού στα μακροφάγα, με σημαντικά αποτελέσματα. Αργότερα το ένζυμο παρασκευάστηκε βιοτεχνολογικά σε ανασυνδυασμένη μορφή σαν ιμιγλουσεράση σκευάσματος ισοδύναμου του φυσικού ενζύμου, που εγκρίθηκε από τον FDA το 1994 και τον EMA το 1997. Η ιμιγλουσεράση χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες σε δόση 30-60 U/kg μειώνει την οργανομεγαλία και τους οστικούς πόνους και βελτιώνει τις αιματολογικές παραμέτρους, την οστική πυκνότητα και την ποιότητα ζωής. Στα παιδιά αποκαθιστά τη σωματική ανάπτυξη και διορθώνει την οστεοπόρωση. Δεν διορθώνει τις νευρολογικές εκδηλώσεις στον τύπο-3 γιατί δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Το 2004 από μια συνεργατική ομάδα ειδικών προτάθηκαν θεραπευτικοί στόχοι και κατευθυντήριες οδηγίες για την παρακολούθηση της GD (Πίνακας 1). Επιπρόσθετοι των αναφερόμενων στον Πίνακα 1 στόχοι που αφορούν την πνευμονική συμμετοχή είναι η βελτίωση της πνευμονικής υπέρτασης (μαζί με συμπληρωματικές-βοηθητικές θεραπείες) και η αποφυγή οξείας επιδείνωσης της πνευμονικής νόσου και αιφνιδίου θανάτου. Για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών οι στόχοι είναι η μείωση/εξαφάνιση του πόνου, της δυσανεξίας και της κόπωσης, η βελτίωση/αποκατάσταση της φυσικής δραστηριότητας για καθημερινές ασχολίες και η βελτίωση συγκεκριμένων παραμέτρων, χρησιμοποιώντας ειδικά εργαλεία αξιολόγησης, ανάλογα με το αρχικό «φορτίο» της νόσου, την ηλικία και το φύλο.

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν και νέες κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή ομάδα εργασίας της νόσου Gaucher (EWGGD) που προσδιορίζουν και μακροπρόθεσμους θεραπευτικούς στόχους ως προς την κινητικότητα, επιπλοκές από το ήπαρ και την έγκαιρη ανίχνευση απώτερων επιπλοκών (Πίνακας 2). Οι νέοι στόχοι περιλαμβάνουν και παραμέτρους ποιότητας ζωής, όπως μείωση της κόπωσης και κοινωνική συμμετοχή. Για πρώτη φορά μάλιστα συμμετέχουν και ασθενείς στην θέσπιση των στόχων της θεραπείας τους και υπολογίζεται σημαντικά η άποψή τους.

Η θεραπευτική στρατηγική στοχεύει στη σημαντική μείωση του φορτίου της νόσου.

Η αρχική δόση του ενζύμου (δόση εφόδου) εξαρτάται από τη βαρύτητα της οστικής και σπλαγχνικής νόσου και την πιθανότητα εξέλιξης και εμφάνισης νέων επιπλοκών. Έτσι η δοσολογία καθορίζεται σύμφωνα με την ομάδα κινδύνου.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για παιδιά και ενήλικες υψηλού κινδύνου είναι 60 U/kg και για χαμηλού κινδύνου 30-45 U/kg ανά 2 εβδομάδες.

Όταν η νόσος σταθεροποιηθεί η δόση μπορεί να μειώνεται υπό παρακολούθηση (Πίνακες 3,4).

Η θεραπεία συντήρησης εφαρμόζεται με τη μικρότερη δόση που μπορεί να διατηρεί σταθερά τα συμπτώματα υπό τακτική παρακολούθηση.

Διακοπή της θεραπείας οδηγεί πάντα σε υποτροπή και εξέλιξη της νόσου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση του ενζύμου στην κύηση, την διέλευση του πλακούντα, και την ανάπτυξη του εμβρύου και του βρέφους. Δεδομένου όμως ότι κατά την κύηση, η επιδείνωση των παραμέτρων της νόσου (αναιμίας, θρομβοπενίας, οργανομεγαλίας) είναι αρκετά σημαντική, έχουν αναφερθεί αρκετές περιπτώσεις χορήγησης ιμιγλουσεράσης σε όλη τη διάρκεια της κύησης με πολύ καλά αποτελέσματα. Έτσι σε γυναίκες που δεν έχουν λάβει θεραπεία συνιστάται να λαμβάνεται υπ' όψη το ενδεχόμενο έναρξης θεραπείας πριν τη σύλληψη, για βελτίωση της κατάστασής τους. Σε γυναίκες που ήδη λαμβάνουν ERT θα πρέπει αυτή να συνεχίζεται σε όλη την κύηση. Στη βιβλιογραφία καταγράφεται σημαντική εμπειρία από εξέλιξη κυήσεων υπό θεραπεία με ιμιγλουσεράση, που επιβεβαιώνει ότι η χρήση της είναι ασφαλής και αντιστρέφει όλες τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Η ERT είναι καλά ανεκτή. Περίπου 15% των ασθενών αναπτύσσουν αντισώματα έναντι της ιμιγλουσεράσης, που όμως δεν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητά της. Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί στο 6,6% των ασθενών. Τέλος η ιμιγλουσεράση βελτιώνει τη συστηματική συμμετοχή στον χρόνιο νευροπαθητικό τύπο της νόσου Gaucher (τύπος-3), χωρίς να υπάρχουν δεδομένα αν αναστρέφει, σταθεροποιεί η επιβραδύνει τις νευρολογικές επιπλοκές. Νεότερα σκευάσματα ERT είναι η βελαγλουσεράση που παράγεται βιοτεχνολογικά σε ανθρώπινη κυτταρική σειρά και έλαβε έγκριση από τον FDA και τον EMA το 2010 και η ταλιγλουσεράση που παράγεται από κύτταρα καρότου και έλαβε έγκριση από τον FDA το 2012.

Νεότερη θεραπευτική προσέγγιση είναι η μείωση του ρυθμού σύνθεσης του υποστρώματος (SRT), μέσω αναστολής της συνθετάσης του γλυκοσερεβροσιδίου. Η πρακτική αυτή εξισορροπεί τη μειωμένη αποδόμηση του υποστρώματος με τη ελάττωση της παραγωγής του, επιτρέποντας στην υπολειπόμενη δραστηριότητα της μεταλλαγμένης γλυκοσερεβροσιδάσης να αποδομήσει το GC, ώστε να αποφευχθεί η συσσώρευσή του. Ενδείκνυται στην νόσο τύπου-1, ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, σε περιπτώσεις συμπτωματικών ασθενών, για τους οποίους η ενζυμική θεραπεία δεν εφαρμόζεται. Υπάρχουν δύο διαθέσιμα φάρμακα, η μιγλουστάτη και η ελιγλουστάτη. Η δραστηριότητά τους έχει τεκμηριωθεί αλλά δεν συνιστώνται σε παιδιά, εφήβους και εγκύους. Επισημαίνεται ότι δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες αποτελεσματικότητας μεταξύ των προϊόντων κάθε κατηγορίας, αλλά σε γενικές γραμμές οι αναστολείς σχηματισμού υποστρώματος μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ελαφρότερες μορφές της νόσου ή μετά

από σταθεροποίηση χαμηλού φορτίου και διόρθωση των εκδηλώσεων της νόσου με ERT. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί συνδυασμένη θεραπεία (ERT + SRT) σε ασθενείς με νόσο τύπου-3 επειδή οι αναστολείς σχηματισμού υποστρώματος μπορούν και εισέρχονται στο ΚΝΣ. Ειδικά η ελιγλουστάτη σε μία συγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας αποδείχτηκε το ίδιο δραστική με την ERT στην βελτίωση όλων των εκδηλώσεων της νόσου και ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία ασθενών με νόσο τύπου-1, οι οποίοι παρουσιάζουν περιορισμένη, ενδιάμεση ή εκτενή μεταβολική ικανότητα του κυττοχρώματος CYP2D6. Στον πίνακα 5 παρατίθενται όλες οι διαθέσιμες θεραπείες για τη GD που έχουν λάβει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA).

Τέλος από τις αρχές του 1980 έχει επιχειρηθεί προσπάθεια εκρίζωσης της νόσου με αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η ένδειξη έχει περιοριστεί για τον τύπο 3 σε περιπτώσεις ύπαρξης HLA συμβατού συγγενικού δότη.

4. ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών περιλαμβάνει κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο τουλάχιστον 1-4 φορές ετησίως, αναλόγως της ενεργότητας της νόσου και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Στον εργαστηριακό έλεγχο περιλαμβάνονται αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, έλεγχος των ειδικών δεικτών της νόσου (χιτοτριουσιδάση, όξινη φωσφατάση, SACE) και απεικονιστικός έλεγχος της οργανομεγαλίας και της οστικής νόσου.

Τέλος περιλαμβάνεται βασική νευρολογική εκτίμηση και παρακολούθηση.

Ο πίνακας 6 περιγράφει τους άξονες παρακολούθησης των ασθενών.

5.ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Θεραπευτικοί στόχοι στη νόσο Gaucher

Θεραπευτικοί στόχοι	Χρονοδιάγραμμα
Αιματολογικοί	
Αποκατάσταση της αναιμίας χωρίς μεταγγίσεις: Αύξηση αιμοσφαιρίνης Hb \geq 12g/dl (άνδρες), Hb \geq 11g/dl (γυναίκες, παιδιά)	1-2 έτη
Βελτίωση της θρομβοπενίας Σε βαριά θρομβοπενία, αύξηση αιμοπεταλίων σε τιμές επαρκείς να αποτρέψουν αιμορραγία, συνήθως $\geq 30 \times 10^9/L$	1-2 έτη
Σε μέτρια θρομβοπενία, αύξηση αιμοπεταλίων $\times 1,5-2$ φορές	1 ^ο έτος
Αποκατάσταση φυσιολογικού αριθμού αιμοπεταλίων (σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς)	1 ^ο έτος
Σπλαγχνικοί	
Μείωση του όγκου ήπατος - κατά 20% - 30%	1-2 έτη
- κατά 30% - 40%	3-5 έτη
Μείωση του όγκου σπληνός - κατά 30% - 50%	1 ^ο έτος
- κατά 50% - 60%	2-5 έτη
Οστικοί	
Μείωση ή εξάλειψη οστικού πόνου	1-2 έτη
Πρόληψη οστικών κρίσεων, οστεονέκρωσης	1-2 έτη
Βελτίωση της οστικής πυκνότητας (σε ενήλικες)	3-5 έτη
Επίτευξη φυσιολογικής οστικής μάζας (σε παιδιά)	2 ^ο έτος
Αποκατάσταση φυσιολογικής ανάπτυξης (σε παιδιά)	3 ^ο έτος
Επίτευξη φυσιολογικής έναρξης της εφηβείας	

Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004;41:4-14

Πίνακας 2. Μακροπρόθεσμοι θεραπευτικοί στόχοι για νόσο Gaucher

Long-term management goals for Gaucher disease type 1 – ERT/SRT related.

Category	Management goals
Anaemia related symptoms	Maintain improved haemoglobin values achieved after the first 12 to 24 months of therapy (Source: Pastores et al., 2004)
Bleeding tendency	Maintain platelet count of $\geq 100,000/\text{mm}^3$ (Adapted from: Pastores et al., 2004) Reduce increased bleeding tendency, whether caused by low platelet numbers, platelet defects or coagulation abnormalities (Sources: input from patients, national guidelines, literature search)
Mobility	Prevent bone complications: avascular necrosis, bone crises, bone infarcts and pathological fractures (Sources: Pastores et al., 2004, input from patients, national guidelines, literature search) Prevent osteopenia and osteoporosis (i.e. maintain BMD T-scores (DEXA) of >-1) (Source: literature search) Prevent chronic use of analgesic medication for bone pain (Source: literature search) Maintain normal mobility or, if impaired at diagnosis, improve mobility (Source: literature search) Increase physical activity (Source: literature search)
Visceral complications	Maintain spleen volume of <2 to 8 times normal after year 1–2 (Source: Pastores et al. 2004) Maintain (near) normal liver volume after year 1–2 (Sources: Pastores et al., 2004, literature search) Prevent liver fibrosis, cirrhosis and portal hypertension (Sources: input from patients, national guidelines, literature search)
Pulmonary complications	Prevent or improve pulmonary disease, such as pulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome (Adapted from: Pastores et al., 2004)
General well-being	Maintain good quality of life as measured by a validated instrument (Sources: input from patients, national guidelines, literature search) Maintain normal participation in school and work activities (Source: literature search) Minimize psychosocial burdens of life-long treatment (Source: literature search) Achieve normal onset of puberty (Source: Pastores et al., 2004) Normalize life expectancy (Source: consensus panel)
Pregnancy and delivery	Prevent GD related complications during pregnancy and delivery (Source: consensus panel)

ERT = enzyme replacement therapy, SRT = substrate reduction therapy, BMD = bone mineral density, DEXA = dual energy X-ray absorptiometry, GD = Gaucher disease.

Management goals for Gaucher disease type 1 – related to general disease management.

Category	Management goals
Long-term complications	Early detection of haematological malignancies, including multiple myeloma, lymphoma and amyloidosis (Sources: input from patients, national guidelines, literature search) Early detection of solid tumours, including hepatocellular carcinoma and renal cell carcinoma (Sources: input from patients, national guidelines, literature search) Early detection of parkinsonism/Parkinson disease (Sources: input from patients, national guidelines, literature search) Early detection of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (Source: literature search)
General	Proper education of the patient and his family about the disease and therapy (Source: consensus panel) Early detection of signs and symptoms indicative of GD3, such as eye movement abnormalities (Source: consensus panel)

Πίνακας 3. Ενήλικες (>18 ετών) με νόσο Gaucher: κριτήρια κινδύνου και δόση

	Υψηλού κινδύνου (τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα)	Χαμηλού κινδύνου (όλα τα παρακάτω κριτήρια)
Αρχική δόση	60 U/kg κάθε δύο εβδομάδες	30 U/kg κάθε δύο εβδομάδες
Κριτήρια	<p>Συμπτωματική αναιμία ή επίπεδα Hb ≤ 8 g/dl</p> <p>Αιμοπετάλια $\leq 60.000/\text{mm}^3$ ή τεκμηριωμένη παθολογική αιμόσταση</p> <p>Ενεργή οστική νόσος</p> <p>Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας ή αύξηση όγκου $> 2,5$ x φυσιολογικό</p> <p>Αύξηση όγκου σπληνός > 15 φορές του φυσιολογικού</p> <p>Πνευμονικές διαταραχές</p> <p>Νεφρική νόσος</p>	<p>Μέγιστη τιμή Hb κατά 2g/dl μικρότερη του κατώτερου φυσιολογικού ορίου κατά φύλο και ηλικία</p> <p>Αριθμός Αιμοπεταλίων $> 60.000/\text{mm}^3$ σε 3 μετρήσεις</p> <p>Οστική νόσος που περιορίζεται σε οστεοπενία και διήθηση του μυελού των οστών</p> <p>Όγκος ήπατος $< 2,5$ φορές του φυσιολογικού</p> <p>Όγκος σπληνός < 15 φορές του φυσιολογικού</p> <p>Φυσιολογική ηπατική, καρδιακή, αναπνευστική και νεφρική λειτουργία</p>

Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al, Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med.* 2005; 7:105-110

Πίνακας 4. Παιδιά και εφήβοι (<18 ετών) με νόσο Gaucher: κριτήρια κινδύνου και δόση

	Υψηλού κινδύνου (τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα)	Χαμηλού κινδύνου (όλα τα ακόλουθα κριτήρια)
Αρχική δόση	60 U/kg κάθε δύο εβδομάδες	30 U/kg κάθε δύο εβδομάδες
Κριτήρια	<p>Hb ≥ 2g/dl μικρότερη του κατώτερου φυσιολογικού κατά φύλο και ηλικία</p> <p>Αιμοπετάλια $\leq 60.000/\text{mm}^3$ ή τεκμηριωμένη παθολογική αιμόσταση</p> <p>Αναπτυξιακή υστέρηση</p> <p>Ενεργή οστική νόσος</p> <p>Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας ή αύξηση όγκου $> 2,5$ x φυσιολογικό</p> <p>Όγκος σπληνός > 15 x φυσιολογικού</p> <p>Πνευμονολογικές διαταραχές</p> <p>Νεφρική νόσος</p>	<p>Hb < 2g/dl μικρότερη του κατώτερου φυσιολογικού ορίου κατά φύλο και ηλικία</p> <p>Αριθμός Αιμοπεταλίων $> 60.000/\text{mm}^3$ σε τρεις μετρήσεις</p> <p>Οστική νόσος που περιορίζεται σε οστεοπενία και διήθηση του μυελού των οστών</p> <p>Όγκος ήπατος $< 2,5$ x φυσιολογικό</p> <p>Όγκος σπληνός < 15 x φυσιολογικό</p> <p>Φυσιολογική ηπατική, καρδιακή, αναπνευστική και νεφρική λειτουργία</p>

Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al: Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med.* 2005; 7:105-110

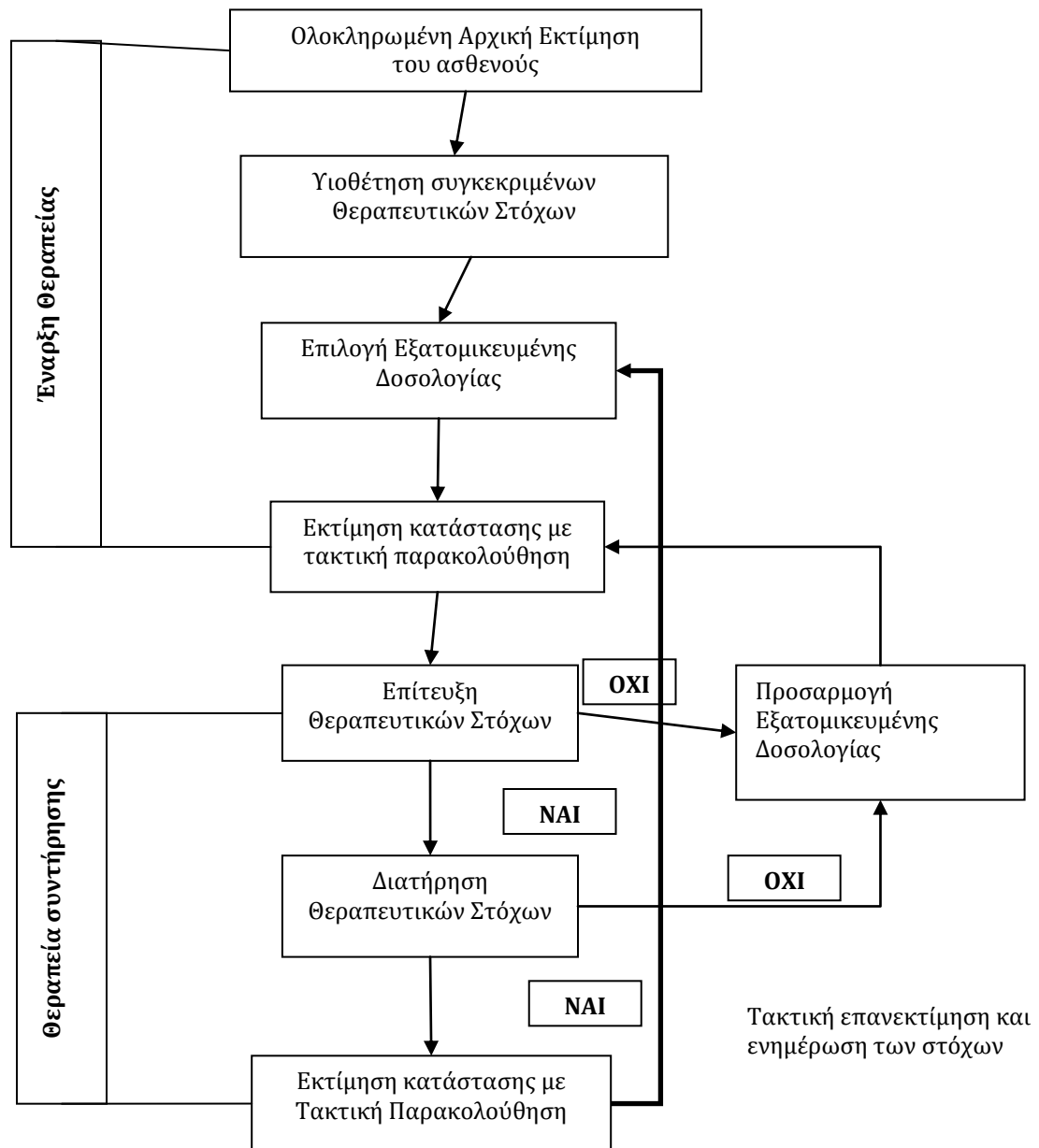
Πίνακας 5. Εγκεκριμένες θεραπείες για νόσο Gaucher από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων

Δραστική ουσία	Ιμιγλουκεράση	Μιγλουστάτη	Βελαγλουκεράση άλφα	Ελιγλουστάτη
Θεραπευτική ένδειξη	Ενδείκνυται ως μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης σε τύπου-1 ή -3 GD που δεν παρουσιάζουν σοβαρές νευρολογικές εκδηλώσεις	Ενδείκνυται επί ενηλίκων ασθενών με ήπια-μέτρια τύπου 1 GD, όταν η θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης δεν μπορεί να χορηγηθεί	Ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής αντικατάστασης για ασθενείς με νόσο Gaucher τύπου 1	Ενδείκνυται για τη μακροχρόνια θεραπεία ενηλίκων με GD τύπου 1 οι οποίοι παρουσιάζουν περιορισμένη, ενδιάμεση ή εκτενή μεταβολική ικανότητα του CYP2D6.
Έτος έγκρισης (EMA)	1997	2002	2010	2015
Τρόπος χορήγησης	Για χρήση με ενδοφλέβια έγχυση μόνο	Το Zavesca μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή	Για χρήση με ενδοφλέβια έγχυση μόνο	Καψάκια per os. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή
Δοσολογία	Η δοσολογία εξατομικεύεται με βάση την εκτίμηση των εκδηλώσεων της νόσου	100 mg x 3 ημερησίως	Η συνιστώμενη δόση είναι 60 μονάδες/kg χορηγούμενη κάθε δεύτερη εβδομάδα	84 mg x 2 ημερησίως σε ενδιάμεση και εκτενή μεταβολική ικανότητα του CYP2D6 84 mg x 1 σε περιορισμένη μεταβολική ικανότητα
Μηχανισμός Δράσης	Η ιμιγλουσεράση αντικαθιστά την ελλιπή ενζυμική ενεργότητα, υδρολύοντας το GC, διορθώνοντας έτσι την αρχική παθοφυσιολογία και εμποδίζοντας την εμφάνιση δευτεροπαθούς παθολογίας	Αναστολέας της συνθετάσης του GC. Μειώνει την ποσότητα του υποστρώματος	Συμπληρώνει ή αντικαθιστά τη β-GBA, το ένζυμο που καταλύει την υδρόλυση της GC διορθώνοντας έτσι την αρχική παθοφυσιολογία και εμποδίζοντας την εμφάνιση δευτεροπαθούς παθολογίας	Ειδικός αναστολέας της συνθετάσης του GC, μειώνει την παραγωγή υποστρώματος (SRT). Η SRT συνδυαζόμενη με διατήρηση κάποιας δραστηριότητας της GPA αποτρέπει τη συσσώρευση GC και αμβλύνει τις κλινικές εκδηλώσεις

Πίνακας 6. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη συνεχιζόμενη παρακολούθηση των ασθενών

	Ασθενείς χωρίς θεραπεία		Ασθενείς σε Θεραπεία Ενζυμικής Υποκατάστασης				
			Μη επίτευξη ή μη διατήρηση θεραπευτικών στόχων		Επίτευξη θεραπευτικών στόχων		Σε κάθε αλλαγή δοσολογίας ή σημαντική κλινική επιπλοκή
			Κάθε 12 μήνες	Κάθε 12-24 μήνες	Κάθε 3 μήνες	Κάθε 12 μήνες	
Εργαστηριακός έλεγχος							
Πλήρης γενική αίματος	X		X		X	X	
Παράμετροι πήξης	X		X		X	X	
Βιοχημικοί δείκτες	X		X		X	X	
Χιτοτριοσιδάση	X		X		X	X	
Σπλαγχνικός έλεγχος							
Όγκος Σπληνός (US ή CT)		X		X	X	X	
Όγκος Ήπατος (US ή CT)		X		X	X	X	
Οστικός έλεγχος							
MRI		X		X	X	X	
DEXA		X		X	X	X	
X-ray		X		X	X	X	
Νευρολογική εκτίμηση, έλεγχος πνευμονικής υπέρτασης, παρακολούθηση ποιότητας ζωής κάθε 12-24 μήνες							

Σχήμα 1. Διάγραμμα με τη στρατηγική αντιμετώπισης της νόσου



Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:319-36

6.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31:319–36.
2. Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Benerjee TK, McKee MA. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med*. 1995;122:33–9.
3. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113:112-119.
4. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007;21:119-126
5. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41:4–14.
6. M. Biegstraaten, et al, Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease *Blood Cells Mol. Diseases* (2016)
7. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, et al. Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med*. 2005;7(2):105–110.
8. Mistry KP, Cappellini MD, Lukina E, et al. A reappraisal of Gaucher disease. Diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol*. 2011;86:110–5.
9. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood*. 2011;118:1463–1471.
10. Vellodi A, Tytki-Szymanska A, Davies EH, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:660–4.
11. Gonzalez DE1, Turkia HB, Lukina EA, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *American Journal of Hematology*. 2013; 88:166–171.
12. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, et al. Pivotal trial with plant cell expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011;118: 5767–5773.
13. Cox T, Lanchman RH, Hollak CE, et al. Novel oral treatment of Gaucher disease with N-butyldeoxyojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet* 2000;355:1481-1485
14. European Agency for the Evaluation of Medicinal (EMA) 2006: Zavesca prescribing data. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zavesca/zavesca.htm>
15. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1. The ENGAGE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;313(7):695-706.
16. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type I stabilized on enzyme replacement therapy; a phase 3 randomised, open label non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jun 13;385(9985):2355-62
17. Scott LJ. Eliglustat: A Review in Gaucher Disease Type 1. *Drugs*. 2015;75(14):1669-78.
18. Beutler E, Grabowski G: *Gaucher Disease*. "Lysosomal Disorders" Part 16, Chapter 146, pp 3635-67.