

Jubileji

PROF. DR. GORAZD KOLAR, SEDEMDESETLETNIK

Marko Hawlina

Letos, v novembru, bo prof. dr. Gorazd Kolar napolnil prvih 70 let. To povem nekoliko v šali, ki mi je duhoviti profesor ne bo zameril, saj ob svoji živahni in prijetni naravi toliko let nikakor ne kaže.



V svoji strokovni poti je prof. Gorazd Kolar kot predstojnik katedre predaval študentom medicine in stomatologije, učil specializante, bil mentor mnogim magistrantom in doktorantom. Vrsto let je vodil kliniko in oftalmološko sekcijo SZD, ki se je leta 1996 preimenovala v Združenje oftalmologov Slovenije, in bil njegov prvi predsednik. V vse odnose je vtikal svojo prijazno in odprto osebnost, zaradi katere je med slovenskimi oftalmologi priljubljen in spoštovan.

Mnogo strokovnih dosežkov bi lahko našli v njegovi življenjski poti, od pionirskih časov uvajanja fluoresceinske angiografije, pa do vzpostavitve sistema pregledov bolnikov s sladkorno boleznijo, ki je pomembno znižala incidenco težjih stopenj diabetične retinopatije. Nemara pa je bil njegov največji dosežek to, da je kot predstojnik Očesne klinike in katedre v 12 letih vnesel popolnoma nov veter v dotedanje navade strokovnega izpopolnjevanja in vsakomur omogočil, da se je lahko izpopolnil v tistem področju naše stroke, za katerega se je čutil sposobnega in ki ga je veselilo. Današnja visoka raven oftalmologije pri nas je v marsičem zrasla na znanju, ki smo si ga nabirali doma in v tujini in v tem pogledu je bila njegova vloga prelomna.

Prepričan sem, da bom povzel mnenje vseh nas, če zapišem, da je prof. Kolar lahko upravičeno ponosen na sedanjo generacijo oftalmologov, ki jo je sooblikoval in znotraj katere bo vedno priljubljen kot vir pozitivne energije in modrosti.

Prof. dr. Gorazdu Kolarju v imenu vseh kolegic in kolegov ob njegovem jubileju izrekam iskrene želje, da bi še dolgo ostal mladosten in dejaven.

Odmevi

ZDRAVLJENJE GAUCHERJEVE BOLEZNI

Strokovni kolegij za hematologijo

(Dušan Andoljšek, Peter Černelč, Uroš Mlakar, Mojca Modic, Jože Pretnar, Matjaž Sever, Irena Preložnik-Zupan, Samo Zver)

Spoštovani gospod urednik!

Želeli bi dodati in predstaviti nekaj dejstev o zdravljenju Gaucherjeve bolezni, kar se nanaša na pregledni članek o bolezni, objavljen v vaši reviji (1). Po našem mnenju je bilo zdravljenje Gaucherjeve bolezni predstavljeno samo z ene strani, ki hkrati predstavlja tudi stališče ameriškega proizvajalca zdravila Genzyme. Gre za rekombinantno obliko encima β -glukocerebrosidaza (imiglucerase) s tovarniškim imenom Cerezyme®, ki ga bolniki z Gaucherjevo boleznijo nimajo in zato prejemajo nadomestno zdravljenje. Posebnost omenjenega zdravila je njegova zelo visoka cena, po našem poznavanju najvišja od vseh nam znanih zdravil, s katerimi zdravimo v hematologiji.

Po podatkih, zbranih po načelu »z dokazi podprtega zdravljenja« (angl. evidenced based medicine) odmerki imiglucerase večji od 30 U/kg telesne teže prejemika/mesec dni ne vplivajo na potek Gaucherjeve bolezni in končni izhod zdravljenja (2, 3). Imiglucerase učinkuje preko receptorjev za manozo na makrofagih, katerih število pa je omejeno. Le-ti za manozo tekmujejo še s številnimi drugimi celičnimi receptorji za manozo v telesu (4). Ugotovljeno je, da je očistek zdravila neodvisen od količine danega zdravila, kar je posledica vezave zdravila na nespecifične receptorje različnih celic (5, 6).

Zbrani klinični podatki o vplivu zdravljenja na zmanjšanje velikosti vranice kažejo, da je odziv neodvisen od odmerka zdravila v razponu od 30 U do 130 U/kg/mesec (2). Hkrati ni v kliničnih podatkih, ki so na voljo v strokovni literaturi nobenega dokaza, da je pri hujši obliki Gaucherjeve bolezni začetno zdravljenje z velikimi odmerki zdravila bolj učinkovito, kot začetno zdravljenje z odmerkom 30 U/kg/mesec (7, 8). Enako tudi ni nobene razlike med velikimi in majhnimi odmerki zdravila upoštevaje dinamiko porasta števila trombocitov in koncentracije hemoglobina, ki sta praviloma pri bolnikih znižana (8, 9). Najtežje je pri Gaucherjevi bolezni oceniti uspešnost zdravljenja skeletnih sprememb. Izboljšanje skeletnih sprememb lahko s preiskavami zaznamo šele potem, ko so bili bolniki zdravljeni vsaj 42 mesecev (10). Dejstvo je, da klinična raziskava, ki bi sledila dinamiko sprememb na skeletu in v kateri bi bolniki prejemali majhne odmerke zdravila 30 U/kg/mesec še ni bila narejena. Zato na osnovi znanih podatkov ni moč sklepati o pravnem odmerku zdravila. Dodati velja, da opravljene laboratorijske raziskave o privzemu zdravila s strani kostnega tkiva niso pokazale od velikosti odmerka odvisen privzem zdravila (11). Dejansko tudi v strokovni literaturi objavljena poročila o zdravljenju, zaenkrat niso razkrila razlik v dinamiki skeletnih sprememb med velikimi in malimi odmerki zdravila (12, 13).

Če je iz kliničnih podatkov in raziskav moč sklepati, da je zadosten celokupni mesečni odmerek zdravila 30 U/kg/mesec, pa ostaja vprašanje, kako pogosto naj bi bolniki prejemali posamične manjše odmerke zdravila v obdobju enega meseca. Ker je očistek imiglucerase v razponu od 9,8–20,3 ml/min/kg in ob tem razpolovni čas encimske aktivnosti v plazmi 3,6–10,4 minute, se zdijo smiselnejši pogostejši, manjši odmerki imiglucerase. Eden od prvih in ključnih raziskovalcev in poznavalcev Gaucherjeve bolezni, Ernest Beutler priporoča deljene odmerke imiglucerase 7,5 U/kg/teden (osebna komuni-

kacija, Ernest Beutler). Priporočila o zdravljenju Gaucherjeve bolezni pa je profesor Beutler natančno predstavil tudi na rednem letnem srečanju Ameriškega združenja za hematologijo, v svojem preglednem predavanju (San Diego, December 2003, American Society of Hematology; E. Donnal Thomas Award Lecture: Gaucher disease - multiple lessons from a single gene disease).

Na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za hematologijo januarja 2004 smo zato sprejeli naslednje smernice zdravljenja bolnikov z Gaucherjevo boleznijo: bolniki bodo prejeli imiglucerase (Cerezyme®) v skupnem mesečnem odmerku 30 U/kg/mesec. Priporočamo, da zdravilo prejemajo v deljenih tedenskih odmerkih 7,5 U/kg/7 dni. V kolikor imajo zadržke zaradi osebnih razlogov, bodo imiglucerase prejeli v odmerku 15 U/kg/14 dni, lahko pa se bodo odločili tudi za odmerek 10 U/kg/10 dni. Zdravljenje nameravamo približati bolnikom tudi tako, da se bo lahko izvajalo v drugih področnih bolnišnicah v Sloveniji in ne samo v Ljubljani kot do sedaj. Dodatno nameravamo poskusiti omogočiti tudi redno prejetje zdravila na bolnikovem domu. Slednje zaradi farmakoloških lastnosti zdravila zahteva zelo natančno organizacijo. Za konec bi želeli še dodati, da bomo aktivnost bolezni spremljali z uveljavljenimi preiskavami in znotraj priporočenih časovnih presledkov kot do sedaj. V primeru poslabšanja stanja bolezni bo vseskozi obstajala možnost povečati odmerek zdravila.

Literatura

1. Benedik-Dolničar M, Kitanovski L. Obravnava bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tip 1. *Zdrav Vestn* 2003; 12: 701-4.
2. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 751-63.
3. Beutler E. Gaucher disease. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 19-23.
4. Beutler E, Kay A, Saven A. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 1991; 78: 1183-9.
5. Barton NW, Brady RO, Murray GJ, Dambrosia JM. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: Reply. *N Engl J Med* 1991; 325: 1811-1.
6. Beutler E. Economic malpractice in the treatment of Gaucher disease. *Am J Dis Childr* 1994; 97: 1-2.
7. Altarescu G, Schifflin R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brad RO et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 303-6.
8. Beutler E. Dosage response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy-comment. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 285-90.
9. Zimran A, Elstein D, Kannai R. Low dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: effects of age, sex, genotype and clinical features on response to treatment. *Am J Med* 1994; 97: 3-13.
10. Hollak CEM, Aerts JMFG, Goudsmit R. Individualised low dose aglucerase therapy for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 345: 1474-8.
11. Beutler E, Kuhl W. Failure of aglucerase infused into gaucher disease patients to localise in marrow macrophages. *Mol Med* 1995; 1: 320-4.
12. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzhaki M. Effect of low dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. *Blood Cells Mol Dis* 1996; 22: 104-11.
13. Beutler E, Demina A, Laubscher K. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease - a study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis* 1995; 21: 86-100.

ŠE O ENOSTRANSKI PREDSTAVITVI ZDRAVLJENJA GAUCHERJEVE BOLEZNI, KI NAJ BI PREDSTAVLJALA STALIŠČE PROIZVAJALCA

Majda Benedik-Dolničar, Lidija Kitanovski

Spoštovani g. urednik!

V prispevku želiva odgovoriti na stališča, ki jih je v zvezi z zdravljenjem Gaucherjeve bolezni tip 1 (GB) kot odmev na najin pregledni članek, objavljen v vaši reviji (1), podal Stro-

kovni kolegij za hematologijo (SKH). Pozornega bralca vabiva, zlasti, če je sam dosti bolj temeljito predelal omenjeni članek, da si zdaj sam ustvari mnenje, ali sva res le »z ene strani« na široko predstavili mnenje proizvajalca, ki naj bi naravno zagovarjal visoke odmerke zdravila, namesto da bi enostavno pritrdili zgolj »enemu od prvih in ključnih raziskovalcev in poznavalcev« GB in njegovo stališče sprejeli. Odgovoriti sva med drugim dolžni tudi zato, ker si Zdravniški vestnik kot ugodna revija ne zasluži takih očitkov.

O uspešnosti zdravljenja z niskimi odmerki

Raziskovalci so preučevali različne oblike nizko odmerjenega zdravljenja na osnovi hipoteze, da je lahko pogosto dajanje manjših odmerkov encima učinkovitejši in cenejši način zdravljenja. Pa poglejmo natančno, kaj vse so pri tem ugotovili in na kaj je pri tem tudi vredno opozoriti!

Figuroa (2) je preizkušal učinkovitost encima glukocerebrozidaze v odmerku 2,3 E/kg 3-krat tedensko (30 E/kg/mesec) pri 14 bolnikih in jih primerjal z rezultati študij, v katerih so uporabljali visoke odmerke (3, 4). Zaključuje, da je bilo zmanjšanje organov podobno kot v teh dveh študijah.

Toda primerjava drugih kliničnih parametrov je bila omejena in o vplivu na skelet ni poročal. Od teh bolnikov so kasneje štiri obravnavali v centru v južni Kaliforniji in pri vseh ugotavljali napredovanje skeletnih sprememb (vztrajanje kostnih kriz, pojav novih litičnih lezij in fraktur), kar jasno kaže na pomanjkljivost režima. Pri dveh bolnikih je uporaba višjih odmerkov 120 E/kg/mesec privedla do stabilizacije in izboljšanja skeletnih sprememb. Dva od štirih bolnikov sta imela tudi napredovalo pljučno bolezen, pri enem se je stanje med nizko odmerjenim zdravljenjem poslabšalo (5).

Zimran je zdravil 25 bolnikov z odmerkom 2,3 E/kg 3-krat tedensko. Navaja, da je bil odgovor hematoloških in visceralnih kazalcev primerljiv z rezultati študije Figuroe (2). A podatki o učinkih zdravljenja na skeletu so hudo pomanjkljivi, spremljal jih je le z nativnim rentgenskim slikanjem (6).

Zimran je v drugi študiji randomiziral 10 bolnikov, ki so prejeli odmerek 30 E/kg/mesec (5 bolnikov 15 E/kg vsaka 2 tedna in 5 bolnikov 2,3 E/kg 3-krat tedensko). Tudi tokrat skeletnega odgovora ni ocenjeval (7).

A celo Zimran kot zagovornik nizkih odmerkov svetuje pri otrocih zgodnjo uvedbo encimskega zdravljenja v odmerku 60 E/kg/mesec (8).

Cohen poroča, da so pri kar 9/10 bolnikov, ki so prejeli odmerek 2,3 E/kg 3-krat tedensko po 2-5 letih prešli na uporabo višjih odmerkov; pri 8 bolnikih zaradi vztrajanja kostnih kriz in pri enem bolniku zaradi težke prizadetosti kosti, le pri 1/10 bolnikov je odmerek ostal enak (9).

Zaizov je pri 8/13 otrocih zdravljenih z encimom v odmerku 2,3 E/kg 3-krat tedensko navkljub ugodnemu hematološkemu in visceralnemu odgovoru ugotavljala slikovno potrjen progres sprememb v kosteh, pri ostalih 5 bolnikih pa tudi ni prišlo do izboljšanja (10).

Japonci so po treh različnih shemah zdravili 12 otrok z GB vsaj leto dni tako, da so visok odmerek postopno zamenjali z nižjim. In sicer: štirje bolniki so prejeli glukocerebrozidazo v odmerku 60 E/kg/2 tedna brez spreminjanja odmerka, pet bolnikov je odmerek 60 E/kg/2 tedna prejelo 6 mesecev, nato 30 E/kg/2 tedna dodatnih 6 mesecev, nazadnje pa so odmerek znižali na vzdrževalni odmerek 15 E/kg/2 tedna, trije bolniki pa so visok odmerek 60 E/kg/2 tedna prejeli manj kot 6 mesecev, nakar so odmerek znižali na 15 ali 30 E/kg/2 tedna. Nobeden od njih pred uvedbo encimskega zdravljenja ni imel prizadetega skeleta.

A pri vseh treh bolnikih, ki so le kratek čas (manj kot 6 mesecev) prejeli visok odmerek, je prišlo po znižanju odmerka na 15 E/kg/2 tedna (2 bolnika) oziroma na 30 E/kg/2 tedna (1 bolnik) do novega pojava težkih skeletnih sprememb: avasku-

larne nekroze (AVN) in patološke frakture pri prvem bolniku, AVN pri drugem bolniku in kostne krize pri tretjem bolniku). Avtorji, ki ugotavljajo veliko težke skeletne prizadetosti (57%) med japonsko populacijo, zaključijo, da so za preprečevanje napredovanja skeletnih sprememb potrebni višji odmerki encima (11).

Opisali so primer 8-letnega dečka, pri katerem je prišlo do kostnih sprememb (novega pojava AVN glavice femurja) brez spremljajočega slabšanja krvne slike, potem ko so znižali vzdrževalni odmerek na 12–13 E/kg/2 tedna. Zdravljenje z odmerkom 60 E/kg/2 tedna pa je izboljšalo kostne spremembe (12, 13).

Podobno je pri 9-letni deklici šele dvig odmerka s 30 na 60 E/kg/2 tedna privedel do izboljšanja skeletnih sprememb (14).

Odgovor na encimsko zdravljenje je torej odvisen od višine odmerka, o čemer poročajo tudi drugi avtorji (15, 16). To ni v skladu s trditvijo SKH, opremljeno z atributom »evidenced based medicine«, da »odmerki imigluceraze, večji od 30 E/kg/mesec, ne vplivajo na potek GB in končni izid zdravljenja.« (Imigluceraze je rekombinantna oblika encima glukocerebrozidaze.)

O Beutlerjevem stališču

Beutlerjevo stališče v preglednih člankih in osebni komunikaciji je osnova tezi SKH o učinkovitosti zdravljenja z nizkimi odmerki (17, 18). Zato je prav, da trditve razčlenimo v podrobnosti.

Če bi bilo moč trditi, da nizko odmerjeni režim (v odmerku 30 E/kg/mesec) zadošča za izboljšanje organomegalije in sprememb v krvni sliki, pa zagotovo ni nobenih dokazov, da nizko odmerjeno zdravljenje zadošča za izboljšanje ali vsaj stagnacijo skeletnih sprememb pri bolnikih z GB. Obstajajo pa številni nasprotni dokazi (5, 9, 10, 12, 13, 19).

Ker ravno skeletne spremembe povzročajo največjo obolenost bolnikov, najpomembnejše vplivajo na kakovost življenja in neredko pripeljejo celo do invalidnosti, so trditve o enakovrednosti režimov z visokimi in nizkimi odmerki, ki zanemarjajo vpliv zdravljenja na skeletne spremembe, vsaj smeje, čeprav citirajo študijo Altaresca (20) in komentar Beutlerja (21).

Altarescu je primerjal učinek zdravljenja pri 12 bolnikih, ki so prejeli visoke odmerke (60 E/kg/2 tedna 24 mesecev, nato 30 E/kg/2 tedna 6 mesecev in 15 E/kg/2 tedna še 6 mesecev) in pri 32 bolnikih, ki so prejeli nizke odmerke (10 E/kg/2 tedna 12 mesecev). Avtor ocenjuje, da je bil učinek obeh režimov na zmanjšanje organomegalije primerljiv. Medtem ko je število trombocitov pri bolnikih z nizkimi odmerki počasi naraščalo, je pri bolnikih na visokih odmerkih pri znižanju odmerka s 30 na 15 E/kg/2 tedna prišlo do padca števila trombocitov.

Pojav lahko razložimo z neizenačenostjo obeh skupin glede na izhodiščne parametre (1,6-krat večji volumen vranice, večja jetra in skoraj 3-krat višja koncentracija kisle fosfataze pri bolnikih z visokimi odmerki zdravila) in s selektivno in nenaključno razdelitvijo bolnikov v obe skupini. Celotno sam avtor zaključuje, da rezultati kažejo na povezavo med izraženostjo bolezni in potrebnim odmerkom zdravila, kar je v nasprotju s stališči Beutlerja (22).

V članku sploh ni opisana stopnja prizadetosti skeleta pri v študiji vključenih bolnikih in tudi ne učinek zdravljenja na skelet.

V komentarju Beutler (21) razpravlja o študiji, ki jo je opravil Altarescu in ugotavlja, da je uporaba nizkih odmerkov 10 E/kg/2 tedna suboptimalna. Tudi ni res, da študija Beutlerja (22) podaja dokaze o primerljivi učinkovitosti nizko in visoko odmerjenega zdravljenja na skeletu. V citiranem članku avtor podaja rezultate zdravljenja na skeletu pri štirih bolnikih, ki so prejeli pogoste nizke odmerke glukocerebrozidaze v

skupnem mesečnem odmerku 30 E/kg. Pri 3/4 bolnikih je prišlo do izboljšanja signala na MRI preiskavi, pri teh bolnikih so bolečine izzvenele, eden od njih pa že prej ni imel subjektivnih težav s kostmi. Nobeden od njih ni imel težke prizadetosti kosti (stadij 3-5; osteoliza, nekroza/skleroza, destrukcija in kolaps kosti), ki je sploh merilo za vstop v režim visoko-odmerjenega zdravljenja, pač pa le spremembo signala kostnega mozga na MRI posnetku in/ali subjektivne bolečine v kosteh. Celotno avtor sam omenja, da gre za anekdotično poročilo učinka zdravljenja na skeletu (23).

Drugo študijo, ki naj bi potrdila tezo, da ni razlik v dinamiki skeletnih sprememb pri uporabi nizkih ali visokih odmerkov, je opravila Elstein (24) na 14 odraslih bolnikih. Tudi v tej študiji so spremljali učinke na skeletu po 2–4 letih nizko odmerjenega zdravljenja različnih režimov (dajanje 3-krat/teden do 2-krat/mesec v skupnem mesečnem odmerku 30 E/kg) objektivno le s pomočjo nativnega rentgenskega slikanja z merjenjem debeline kortikalne kosti in subjektivno (bolečine v kosteh, število kostnih kriz). Bolečine so izginile pri 8/14 bolnikov, pri enem od njih je po dveh letih zdravljenja kljub izginotju bolečin prišlo do pojava AVN. Pri 13/14 bolnikov so ugotavljali povečanje debeline kortikalne kosti. Avtorica zagovarja zgodnje nadomestno zdravljenje pri bolnikih, za katere menimo, da so nagnjeni k pojavu skeletnih sprememb, še posebej pri otrocih, kar predstavlja po njenem mnenju upanje, da je mogoče preprečiti nastanek hudih in nepopravljivih skeletnih okvar.

Komentirajva še rezultate raziskav o privzemu encima v kostni mozeg. Privzem encima v makrofage kostnega mozga je v primerjavi s privzemom v jetra res pomembno slabši, zato porazdelitev v različnih tkivih ni enakomerna. To poudarja tudi Beutler (25). Trdi tudi, da privzem glukocerebrozidaze v kostni mozeg ni odvisen od odmerka (25).

Toda Sato in sod. v drugi študiji ugotavljajo, da je encimska aktivnost 6 ur po infuziji 60 E glukocerebrozidaze/kg telesne mase porasla za 2,4- do 6,3-kratno vrednost nad izhodišnimi (26), medtem ko porasta aktivnosti encima v kostnem mozgu takoj po infuziji nizkih odmerkov z 2,3 E/kg telesne mase sploh ni bilo ali je bil minimalen (27). Ravno slab privzem glukocerebrozidaze v makrofage kostnega mozga zgovorno kaže na potrebo po uporabi višjih doz encima pri bolnikih s skeletno prizadetostjo (26).

Ravno stališče SKH torej temelji pretežno na mnenju enega, čeprav nedvomno uglednega avtorja, prof. Beutlerja.

Az z njim se številni, prav tako ugledni strokovnjaki, ne strinja-jo, še posebej ne z njegovim stališčem, da ni potrebno prilagoditi začetnega odmerka stopnji izraženosti bolezni (28–33). Carla Hollak zagovarja sicer uporabo nizkih odmerkov, toda prilagojenih izraženosti GB pri posameznikih (34). Meni, da je potrebno bolnike s hudo organomegalijo, še zlasti pa tiste s hudo prizadetostjo kosti, zdraviti z visokimi odmerki 60 E/kg/2 tedna, po 2–3 letih, če bolnik dobro odgovori na zdravljenje in ko se njegovo klinično stanje izboljša, pa se odmerek zniža (osebna komunikacija).

O finančnem bremenu

Zdravljenje GB je doživljenjsko. V večini primerov (razen včasih pri najtežjih bolnikih) začetni visoki odmerek zdravila, potem ko se znebimo velike količine nakopičenega substrata in se stanje bolnika stabilizira (običajno v mesecih ali letih), znižamo na znatno nižjo vzdrževalno raven.

Zato so preprosti primerjalni izračuni finančnega bremena (21), če (in ker) temeljijo zgolj na primerjanju nizkih in visokih izhodnih odmerkov, zanemarjajo pa prehod z visokih na nižje vzdrževalne odmerke zdravila tendenciozni. Visoka cena encimskega zdravljenja zahteva, da je zdravljenje čim bolj učinkovito ob najmanjših možnih stroških, vendar ne v škodo bolnika.

Ali sva zdravljenje GB predstavili (1) samo z ene strani?

Povzemiva še skupna stališča strokovnjakov iz večine centrov za zdravljenje GB!

Gaucherjeva bolezen se klinično zelo različno izrazi in celo otroci istih staršev in z enakim genotipom imajo lahko različni fenotip (33, 36).

Aktivnost hitotriozidaze v plazmi je dober kazalec obremenitve telesa z Gaucherjevimi celicami (približno 6% celotne populacije te aktivnosti nima zaradi mutacije v genu za hitotriozidazo) in tudi učinkovitosti zdravljenja. Raven encima hitotriozidaze se le zmerno poveča pri bolnikih z GB, ki so brez simptomov, več kot 100-krat že pri malo izraženi bolezni, običajno pa nad 20.000 oz. vedno nad 15.000 nmol/ml/uro pri bolnikih, ki imajo močno izraženo bolezen (37).

Odločitev o začetku zdravljenja in odmerkih je kompleksna in ni standardizirana, sprejeta mora biti po postavitvi diagnoze in se prilagoditi oceni izraženosti bolezni (28–33, 35).

Nameni zdravljenja naj bi bili določeni s koristnimi kliničnimi cilji, kot so:

- zmanjšanje volumna jeter in vranice do take mere, da ne povzročata več povečanja trebuha, bolečin in hipersplenizma;
- izboljšanje citopenije do normalizacije koncentracije hemoglobina, dvig števila trombocitov do vrednosti, ki ne predstavlja več povečane nagnjenosti h krvavitvam;
- preprečitev kostnih kriz, zlomov kosti, ortopedskih posegov oziroma doseči stabilizacijo oziroma izboljšanje težav v kosteh;
- dobra kakovost življenja, to pomeni, življenje brez utrujenosti, stalnih bolečin in sposobnost opravljanja vsakodnevnih dejavnosti (37).

Končni cilj zdravljenja je, da najdemo vsakemu bolniku odmerek, ki je učinkovit. Bolniki odgovorijo na nadomestno zdravljenje, če je odmerek zanje primeren (32). Bolniki, ki nadomestno zdravljenje potrebujejo, morajo biti stalno zdravljeni za vzdrževanje kliničnega izboljšanja. Daljša obdobja brez nadomestnega zdravljenja niso priporočljiva (32).

Dokazano je, da je začetno odmerjanje 30–60 E/kg/2 tedna varno in učinkovito (3, 4, 38, 39) in da je klinični odgovor odvisen od odmerka nadomestnega zdravljenja (16).

Le za standardni odmerek 60 E/kg/2 tedna se je izkazalo, da izboljša bolezen v kosteh (40). Dokazano je tudi, da se izboljšanja ne more vzdrževati v kosteh, če visoke odmerke po dveh letih znižamo (41, 42).

Izboljšanje v kosteh pri nizkih odmerkih (30 E/kg/mesec) danih 3-krat na teden ni bilo dokazano (6, 34, 43) in pri nekaterih na tem režimu je prišlo celo do poslabšanja (5, 9–13, 19). Šele zvišanje odmerka je ustavilo nadaljnje poslabšanje (12–14).

Zaradi majhnega števila bolnikov prospektivna randomizirana klinična študija, ki bi primerjala različne odmerke nadomestnega zdravljenja, ni bila narejena (29).

Strokovnjaki so si edini, da morajo biti otroci z GB, ki imajo simptome in znake, zdravljeni z odmerki, ki naj ne bi bili nižji od 30 E/kg/2 tedna, in mnogi menijo, da naj bi bilo potrebno minimalno začetno odmerjanje 60 E/kg/2 tedna. Zelo pomembno je, da se pri otrocih kosti razvijajo normalno, zato moramo biti zelo previdni pri zmanjševanju odmerkov. Če se kostne krize nadaljujejo, je potrebno odmerke zvišati vsaj za 50% (28, 29).

Pri odraslih, ki imajo močno izraženo GB tudi v kosteh (litične spremembe, ciste, zlomi, AVN) je potrebno začeti nadomestno zdravljenje s standardnim začetnim odmerkom 60 E/kg/14 dni in nato prilagajati odmerke glede na odgovor in dosežene cilje nadomestnega zdravljenja (31, 32).

Če po šestih mesecih ni odgovora v zmanjšanju velikosti jeter in vranice in v hematoloških ter biokemičnih kazalcih, je to

morda znamenje, da bo potreben višji odmerek. Če pa se npr. po enem letu nadomestnega zdravljenja hitotriozidaza zniža za manj kot 15% in je ob tem tudi nezadosten odgovor vsaj v enem kliničnem parametru, je to razlog za povišanje odmerka (36, 37).

Prožnost pri odmerjanju zagotavlja optimalno zdravljenje teh bolnikov (30–32, 44). Blažja izraženost GB (45) seveda zahteva uporabo nižjih odmerkov nadomestnega zdravljenja.

Iz referenc v oklepaju je torej razvidno, da predstavljene smernice o priporočljivih odmerkih encimskega zdravljenja »ne predstavljajo stališča ameriškega proizvajalca zdravila Genzyme«, pač pa so plod z dokazi podprtih (angl. evidence based medicine) stališč večjega dela strokovnjakov in delovnih skupin s področja obravnave GB iz Zaragoze, Neaplja, Londona, Mainza, Düsseldorfa, Amsterdama, Pariza, Tel Aviva in številnih centrov za obravnavo GB v ZDA.

Bistveno je, da pričenemo zdravljenje dovolj zgodaj in sicer v odmerku, prilagojenem stopnji izraženosti bolezni, četudi so zato odmerki visoki. S tem preprečimo nastanek nepopravljivih okvar.

Bralcu se zahvaljujeva za pozornost, uredništvu pa sva hvaležni za možnost, da sva zaradi polemičnih stališč, ki so prispela v objavo, problematiko GB na osnovi študija dodatne literature lahko predstavili tudi v obliki disputa, kar je bilo še pred obdobjem z dokazi podprte medicine pač običajna praksa v medicinskih strokovnih glasilih.

Literatura

1. Benedik-Dolničar M, Kitanovski L. Obravnava bolnikov z Gaucherjevo boleznijo tip 1. Zdrav Vestn 2003; 12: 701–4.
2. Figueroa ML, Rosenbloom BE, Kay AC et al. A less costly regimen of alglucerase to treat Gaucher's disease. N Engl J Med 1992; 327: 1632–6.
3. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency – Macrophage targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med 1991; 324: 1464–70.
4. Fallet S, Grace ME, Sibbille A et al. Enzyme augmentation in moderate to life-threatening Gaucher disease. Pediatr Res 1992; 31: 496–502.
5. Esplin JA. Clinical effects of enzyme replacement therapy for Gaucher disease: A review of various dosing regimens. Seminars in Hematology 1995; 32: Suppl 1: 28–32.
6. Zimran A, Elstein D, Kannai R et al. Low-dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: Effects of age, sex, genotype, and clinical features on response to treatment. Am J Med 1994; 97: 3–13.
7. Zimran A, Abrahamov A, Hadas-Halpern I et al. Efficacy of low-dose replacement therapy for Gaucher's disease. Inborn errors of metabolism and biochemical genetics. Poster 1038. First workshop of the European Working group on Gaucher disease, Trieste, Italy, October 1994.
8. Zimran A. Commentary: low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1998; 24: 303–5.
9. Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, Horev G, Zaizov R. Low-dose high-frequency replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type 1 Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis 1998; 24: 296–302.
10. Zaizov R, Frisch A, Cohen IJ. Lower-dose, high frequency enzyme replacement therapy in children with type 1 Gaucher disease: Experience at the Schneider Children's Medical Center of Israel. Seminars in Hematology 1995; 32: Suppl 1: 39–44.
11. Ida H, Rennett OM, Kato S, Ueda T, Oishi K, Maekawa K, Eto Y. Severe skeletal complications in Japanese patients with type 1 Gaucher disease. J Inher Metab Dis 1999; 63–73.
12. Migita M, Yoshitaka F, Ueda T, Watanabe A, Morita T, Yamamoto M. Progression of bone disease without deterioration of hematological parameters in a child with Gaucher disease during low-dose glucocerebrosidase therapy. J Nippon Med Sch 1994; 61: 109–13.
13. Ueda T, Yoshitaka F, Migita M, Watanabe A, Kaneko K, Morita T, Yamamoto M. Improvement of bone disease with increased dose of glucocerebrosidase in a Gaucher disease patient who had a bone lesion presenting during low-dose enzyme replacement therapy. Acta Paed Jpn 1996; 38: 260–4.
14. Larsen EC, Connolly SA, Rosenberg AE. Case 20-2003: A nine-year-old girl with hepatosplenomegaly and pain in the thigh. N Engl J Med 2003; 348: 2669–77.
15. Barranger JA, O'Rourke E. Lessons learned from the development of enzyme therapy for Gaucher disease. J Inher Metab Dis 2001; 24: Suppl 2: 89–96.

16. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM et al. Dose-dependent responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase in a child with Gaucher disease. *J Pediatr* 1992; 120: 277-80.
17. Beutler E. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997; 10: 751-63.
18. Beutler E. Gaucher disease. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 19-23.
19. Esplin JA, McPherson EJ. Treatment of bone complications in patients with Gaucher disease. *Gaucher Clin Perspect* 1994; 2: 7-11.
20. Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, Moore DF, Kreps C, Brady RO, Barton NW. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 285-90.
21. Beutler E. Commentary: Dosage-response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26: 303-6.
22. Beutler E, Demina A, Laubscher K, Garver P, Gelbart T, Balicki D, Vaughan L. The clinical course of treated and untreated Gaucher disease. A study of 45 patients. *Blood Cells Mol Dis* 1995; 21: 86-108.
23. Beutler E. Commentary. *Blood Cells Mol Dis* 1996; 22: 113-4.
24. Elstein D, Hadas-Halpern I, Itzchaki M, Lahad A, Abrahamov A, Zimran. Effect of low-dose enzyme replacement therapy on bones in Gaucher disease patients with severe skeletal involvement. *Blood cells Mol Dis* 1996; 22: 104-11.
25. Beutler E, Kuhl W, Vaughan LM. Failure of alglucerase infused into Gaucher disease patients to localize in marrow macrophages. *Mol Med* 1995; 1: 320-4.
26. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: Skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1995; 96: 629-37.
27. Sato Y, Kuhl W, Beutler E. Binding, internalization and degradation of mannose-terminated glucocerebrosidase by macrophages. *Blood* 1992; 80: Suppl 1: 100a.
28. Baldellou A, Andria G, Campell PE et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 67-75.
29. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004; 144: 112-20.
30. Niederau C, Holderer A, Heintges T, Strohmeyer G. Glucocerebrosidase for treatment of Gaucher's disease: first German long-term results. *J Hepatol* 1994; 21: 610-7.
31. Niederau C, Haussinger D. Gaucher's disease: a review for the internist and hepatologist. *Hepato-Gastroenterology* 2000; 47: 984-97.
32. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P et al. Consensus statement by the international collaborative Gaucher group U. S. regional coordinators on individualization of enzyme replacement therapy for type 1 Gaucher disease. September 2000.
33. National institutes of health technology assessment conference statement. Gaucher disease: current issues in diagnosis and treatment. *JAMA* 1996; 275: 548-53.
34. Hollak CE, Aerts JMFG, Goudsmit R et al. Individualised low-dose alglucerase therapy for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 345: 1474-8.
35. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 58-66.
36. Hollak CEM, van Weely S, van Oers MHJ, Aerts JMFG. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93: 1288-92.
37. Hollak CE, Mass M, Aerts JMFG. Clinically relevant therapeutic endpoints in type 1 Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: Suppl 2: 97-105.
38. Pastores GM, Sibille AR, Grabowski GA. Enzyme therapy in Gaucher disease type 1: dosage, efficacy and adverse effects in 33 patients treated for 6 to 24 months. *Blood* 1993; 82: 408-16.
39. Verderese CL, Graham OC, Holder-McShane CA, Harnett NE, Barton NW. Gaucher's disease: a pilot study of the symptomatic responses to enzyme replacement therapy. *J Neurosci Nurs* 1993; 25: 296-301.
40. Hermann G, Goldblatt J, Levy RN, Goldsmith SJ, Resnick RJ, Grabowski GA. Gaucher's disease type 1: assesment of bone involvement by CT and scintigraphy. *AJR* 1986; 147: 943-8.
41. Pastores GM, Hermann G, Norton KI, Lorberboym M, Desnick RJ. Regression of skeletal changes in type 1 Gaucher disease with enzyme replacement therapy. *Skeletal Radiol* 1996; 25: 485-8.
42. Rosenthal DI, Doppelt SH, Mankin HJ et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: skeletal responses to macrophages-targeted glucocerebrosidase. *Pediatrics* 1989; 96: 629-37.
43. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. *Lancet* 1995; 345: 1479-80a.
44. Schaison G, Caubel I, Belmatoug N, Billlette de Villemeur T, Saudubray JM. Resultats français de l'enzymothérapie substitutive dans la maladie de Gaucher. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. The French study. *Bull Acad Natle Méd* 2002; 186: 851-63.
45. Zevin S, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Kannai R, Levy-Lahad E, Horowitz M, Zimran A. Adult-type Gaucher disease in children: genetics, clinical features and enzyme replacement therapy. *Q J Med* 1993; 86: 565-73.

Nove knjige

PRIKAZ

Zgodovina

Dr. Velimir Vulikić: *Ljudje izpod vrha Svete Trojice. Pripovedna kronika*. Založnik: Prostovoljno gasilsko društvo Žeje - Sveta Trojica. Domžale 2003. 278 strani, številna fotodokumentacija.

Uvodni prispevek Knjigi na pot je prispevala županja Občine Domžale Cveta Zalokar-Oražem in med drugim zapisala: »Knjiga, ki je pred vami, prinaša podobo časa, ko so ljudje pod vrhom Svete Trojice gradili svojo sedanost in prihodnost. Prinaša njihova začetna hrepenenja po tem, da bi živeli podobno kot v dolini, predvsem pa boste našli v njej trdno odločenost ljudi v tem delčku Občine Domžale, da s svojim delom, največkrat tudi z odrekani, zgradijo boljše sedanost svojim otrokom in vnukom... V knjigi, ki ste jo pravkar vzeli v roke, je Velimir Vulikić ujel najpomembnejše trenutke zgodovine razvoja tega območja in njegove sedanosti. Vsak od opisanih dogodkov je po svoje vplival na življenje pridnih ljudi, združenih v gasilsko in druga društva. Prinašali so svetlobo, veselje in srečo v te kraje in vsak od njih je bil najpomembnejši. Tega se dobro zaveda tudi avtor, ki vseskozi poudarja pomen skupne želje in skupnega dela za boljše prihodnost, ob tem pa ne pozablja, da so bili nekateri posamezniki, ki so več prispevali k razvoju Dobovelj, obeh Brezovic, Laz, Rače, Račnega Vrha, Oklega, Svete Trojice in Žej. Njihova prizadevanja in delo ostajajo za vedno zapisana v knjigi, za katero želim, da najde pot na knjižne police vseh, ki v njej nastopajo, pa tudi vseh drugih, ki imajo te prijazne kraje in njihove prebivalce radi ...«

Vsebina knjige ima tri dele. Začetek prvega dela Očetje opisuje mali predel nizko hribovite pokrajine z najvišjim vrhom 530 m in cervkijo Svete Trojice iz leta 1688, ki teži proti Domžalam ter osem vasi na tem predelu z domačimi imeni tedanjih gospodarjev in njihovo skromno življenje. Pripoved se nadaljuje z obiskom dr. Valentina Rožiča in njegove žene Milke leta 1932 k sorodnikom v njegovo rojstno vas Viševk pod vrhom Svete Trojice, ki je sedaj ni več. Konča pa se z vojno, ki je pustila požgane domove ter smrtne žrtve in uvedbo povojnega socializma.

Drugi del Sinovi pripoveduje zgodbo o ponovnem oživljanju vasi in ljudi ob prizadevanju za ustanovitev lokalnega gasilskega društva, ko je bilo to možno in se je to nato tudi zgodilo leta 1958, pa do otvoritve novega velikega doma Prostovoljnega gasilskega društva Žeje - Sveta Trojica leta 1993. To je zadalo še večjega zagona društvenemu delu. Odtlej je vsa dejavnost ljudi in vaških dogodkov zajeta v redno kroniko s popolnim seznamom članov in članic. Tega leta so tudi ustanovili svoje glasilo Žejan, ki ga ureja avtor te knjige. Drugi del se zaključuje s podatki o sedanem stanju prebivalstva: o starih domačijah s hišnimi imeni, naseljenih po letu 1960 in lastnikih počitniških hišic po posameznih vaseh.

Tretji del Vnuki in pravniki zajema sedanji čas. Posvečen je mladini in njihovemu udejstvovanju v kulturi, športu in mladinskem gasilstvu. Zaključek vsebine knjige ima še pregled krajanov z visoko izobrazbo: v 19. stoletju sta to bila Rahne Janko, notar na Brdu in nazadnje župan Lukovice ter dr. Valentin Rožič, profesor zgodovine in zemljepisa, sprva tudi tajnik Mohorjeve družbe v Celovcu, po upokojitvi pa senator kraljevega Senata v Beogradu. Po drugi svetovni vojni je bilo doslej 12 diplomantov in diplomantk, sedaj pa je na študiju 23 študentov in študentk, toliko so jih namreč mogli ugotoviti.

Sledi Beseda avtorja, ki pravi med drugim: »Z veseljem sem se lotil ne tako lahkega in dokaj odgovornega dela - pisanja te

knjige. Z veseljem zato, ker sem v več kot tridesetih letih občasnega bivanja na Sveti Trojici kot vikendaš spoznal neokrnjene naravne lepote hribovskega kraja in čudovite ljudi, ki v osmih vaseh živijo in sodelujejo kot ena sama velika družina. Nekoč so kmetje pod vrhom Svete Trojice imeli vse potrebno za skromno življenje ... V letih druge svetovne vojne je bil kraj razdejan, po vojni pa so se ljudje izseljevali v dolino. Ostala sta le podružnična cerkev in slabe ceste ... Združeni v letu 1958 pa so v ustanovljenem gasilskem društvu, edini množični organizaciji v kraju, začeli obnavljati kraj, da bi ustavili odhod prebivalcev in mu vrnili življenje. Potrebno je bilo veliko prostovoljnega dela, odrekanj, fizičnega in umskega truda gasilcev in krajanov. V petindvajsetih letih neutrudnega dela in s pomočjo družbe so kljub mnogim oviram kraj posodobili in ga naredili zanimivega za mnoge nove priseljence, vikendaše in turiste. Kraj s svojo bogato zgodovino, naravnimi lepotami, prijaznimi ljudmi in prelepim domom je postal center domžalskega gasilstva, kulture in zabave ...« V svojem zaključku se avtor zahvali številnim posameznim krajanom in drugim za pomoč pri zbiranju gradiva s podatki ter končno za finančno pomoč pri izdaji knjige. Našteta je še avtorjeva bibliografija šestnajstih objavljenih del.

Zadnji prispevek Avtorju v zahvalo je zapisal Marjan Slatnar, predsednik Gasilske zveze Domžale, ki se avtorju zahvaljuje za lepo predstavitev dela gasilskih društev in Zveze v občini. Knjiga se zaključuje s kazalom po delih s posameznimi podnaslovi.

Avtor in kronist prim. dr. Velimir Vulikić, dr. stom., se v tej knjigi ni prvič lotil polpretekle zgodovine enega od območij domžalske občine. V posamezna obdobja občine je posegal že tudi z drugimi avtorskimi deli, kot so Senator s Svete Trojice, Bratje Pirnat ter Glasbenik Stane Habe - Vrhnčan v Domžalah in v njih seznanjal bralce z dogodki iz preteklosti. Pričujoča knjiga nudi tekoče in zanimivo branje številnih zgodb iz življenja in dela njihovih ljudi, poživljajo pa jih bogata fotodokumentacija in pesmi domačih pesnic in pesnika. Nekaj avtorjevih knjig je bilo že tudi predstavljenih v Zdravniškem vestniku.

Knjiga je kronika tega malega nizko hribovitega predela severovzhodno ne daleč od Ljubljane z osmimi vasmi in njih prebivalci od polpretekle dobe do sedaj. Namenjena je zato predvsem tem, veseli so je tudi tisti, ki so morali svoj tukajšnji dom zapustiti. Radi pa jo bodo brali vsi, ki jih zanimajo naši kraji in ljudje ter njih zgodovina.

Bogdan Leskovic