



Behandling för MPS I; Hurler, Hurler/Scheie, Scheie Dvs personer med alfa-L-iduronidasbrist

Benmärgstransplantation, Enzymterapi och behandling av symtom

Benmärgstransplantation

De senaste årens erfarenheter av transplantation med blodstamceller (hematopoetisk stamcellstransplantation, vardagligt oftast kallat benmärgstransplantation) är positiva, och riskerna i samband med behandlingen har minskat. Effekterna på framför allt skelettet är dock otillräckliga.

Transplantation med blodstamceller har använts som behandlingsmetod för att ersätta bristande enzym vid vissa andra ovanliga enzymbristsjukdomar. Givares friska blodstamceller (genom en transfusion) ersätter mottagarens egna stamceller, börjar dela sig och producera det saknade enzymet. Mottagarens egna stamceller slås dessförinnan ut med hjälp av cellgifter.

För att minska risken för svåra, ibland livshotande, avstöttningsreaktioner måste givarens och mottagarens vävnadstyper vara så lika som möjligt. På senare år har olika tekniker för att minska avstöttningsreaktioner hos obesläktade givare utvecklats, vilket givit ökade möjligheter att utföra transplantation med blodstamceller. Bästa givare är ett vävnadsidentiskt (HLA-identiskt) syskon. Chansen att två syskon är HLA-identiska är 25 procent. Om ingen vävnadsidentisk släkting finns att tillgå söks icke-besläktade donatorer via olika register. Antalet registrerade givare ökar kontinuerligt. Stamcellstransplantation vid Hurlers sjukdom har nu gjorts i cirka 25 år, och totalt har fler än 300 barn genomgått transplantation vid olika centra i världen.

Om stamcellstransplantation ska ha någon effekt på den intellektuella utvecklingen hos barn med Hurlers sjukdom bör den ske före 18 månaders ålder, enligt de långtidsuppföljningar som gjorts. Eftersom detta anses vara den största vinsten med transplantation är nuvarande rekommendationer att en transplantation vid Hurlers sjukdom ska ske före 24 månaders ålder, dock helst redan under det första levnadsåret.

Bäst effekt får de barn som utvecklingsmässigt befinner sig inom normalområdet vid tiden för transplantationen, eftersom en fortsatt försämring förhindras. Redan någon månad efter transplantationen stiger enzymnivåerna i blodet till normala värden hos mottagaren, utsöndringen av mukopolysackarider i urinen sjunker och den skadliga inlagringen i cellerna minskar. Utvecklingen av hydrocefalus kan då också förhindras genom att förtjockningen av hjärnhinnorna minskar.

Vid transplantation med blodstamceller har, förutom påverkan på den intellektuella funktionen, en förbättring av syn, ledrörlighet, hjärt- och lungfunktion rapporterats. Anletsdragen normaliseras i stort sett efter transplantationen. Däremot påverkas inte skelettförändringarna, och ortopediska operationer av till exempel kotpelaren och höfterna kommer att behöva göras när barnet blir äldre. En viss längdtillväxt tycks dock ske. Det finns inga belägg i den medicinska litteraturen för att tillväxthormon skulle kunna påverka längdtillväxten, men några systematiska studier är inte gjorda. Eftersom stamcellstransplantation är en komplicerad behandling med risk för allvarliga och till och med dödliga komplikationer måste en noggrann undersökning av barnen ske innan den rekommenderas. Föräldrarna bör nogra informeras om de riskerna som finns och om de långtidsuppföljningar som har gjorts av barn som genomgått transplantation.



För att förbättra allmäntillståndet hos de barn som ska genomgå stamcellstransplantation kan enzymterapi ges intravenöst 1 gång per vecka i väntan på transplantation och sedan fram till och med att de nya stamcellerna på egen hand producerar enzymet.

Vid den svårare formen, Hurlers sjukdom, rekommenderas stamcellstransplantation, under förutsättning att barnet inte har svåra obotliga skador och att det finns en lämplig donator. Beslutet om transplantation tas alltid i samråd med föräldrarna.

Barn som behandlats med transplantation av blodstamceller förväntas ha en normal livslängd. För att förebygga komplikationer från skelett, hjärta, syn, hörsel och nervsystem bör barnen gå på regelbundna kontroller hos olika specialister. De ska helst ske i form av medicinska samarbetsmöten. Erfarenheter av medicinsk uppföljning efter transplantation finns redovisade i medicinsk litteratur men är än så länge inte tillräckligt studerade för att effekterna på lång sikt ska kunna påvisas.

Enzymterapi

Enzymterapi, vilket innebär att det saknade enzymet tillförs genom att sprutas in i blodet (infusion) en gång/vecka, har tagits fram under de senaste åren och är godkänt som läkemedel för behandling av personer med alfa-L-iduronidasbrist. Det finns ännu inga belägg för att inlagringen av MPS-substans i hjärnan minskar eller förhindras, eftersom enzymet inte kan passera från blodet in i hjärnan. Däremot har enzymterapi viss effekt på felställningarna i lederna, som minskar, samtidigt som andningen underlättas. Dessutom minskar eller upphör inlagringen i hjärtat, och lungproblemen och allmäntillståndet förbättras. Effekterna på längre sikt är dock ännu okända.

Vid de mildare formerna, Hurler-Scheies och Scheies sjukdom, då ingen eller ringa inlagring sker i hjärnan, är enzymterapi det behandlingsalternativ som står till buds, utöver behandling för att lindra symtom och förebygga komplikationer.

Enzymbehandling är godkänt i 15 Europeiska länder sedan den 11 Juni 2003?. Den 30 April 2003 blev det godkänt i FDA i USA Läs mer om Aldurazyme, enzymet man kan behandla de ickeneurologiska manifestationerna av MPS I hos dem som inte är benmärgstransplanterade, på www.aldurazyme.com

Texten nedan är hämtad från FASS

Tre kliniska studier utfördes med Aldurazyme för att bedöma dess effekt och säkerhet. Två kliniska studier fokuserade främst på att bedöma Aldurazymes effekt på de systemiska manifestationerna av MPS I såsom hepatomegali, ledstelhet, restriktiv lungsjukdom, övre luftvägsobstruktion och ögonsjukdom. Fram till idag saknas kliniska data som visar en nytta beträffande sjukdomens neurologiska manifestationer.

Säkerheten och effektiviteten för Aldurazyme bedömdes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie på fem studie ställen i United States, Europe, and Canada med 45 patienter på fem studie ställen, som varierade i ålder mellan 6 och 43 år. Även om patienter som representerade hela skalan av sjukdomsspektrat hade rekryterats var majoriteten av patienterna av mellanfenotyp och endast en patient uppvisade den svåra fenotypen. Patienterna rekryterades med en forcerad vitalkapacitet (FVC) som var mindre än 80% predikterad för längd och kunde stå i 6 minuter och gå 5 meter.



Patienterna fick antingen 100 U/kg av Aldurazyme eller placebo varje vecka i totalt 26 veckor. De primära effektivitetsutfallen var förändringar i procent av FVC och absolut gångsträcka i gångtestet på sex minuter. Alla patienter ingick sedan i en öppen förlängningsstudie där alla fick 100 U/kg Aldurazyme varje vecka.

Efter 26 veckors terapi påvisades hos de Aldurazyme-behandlade patienterna en genomsnittlig förbättring med 5,6 procent i lungfunktion så som den uppmättes genom förändringen i procent av predikterad FVC jämfört med placebo. För gångförmåga så som den uppmättes genom 6 minuters gångtest påvisades ett genomsnitt på 38,1 meters förbättring jämfört med placebogruppen.

Efter 50 veckors behandling i den öppna förlängningsstudien kvarstod förbättringen av FVC. Gångförmågan förbättrades ytterligare vilket påvisades av en genomsnittlig förändring med 42,9 meter jämfört med utgångsvärdet i 6 minuters gångtest.

Normalisering av levervolym uppträdde hos 80 % av patienterna med onormala levervolym vid starten. Det skedde en snabb (inom de första 4 veckorna) reduktion av utsöndringen av GAG i urinen vilket kvarstod genom resten av studien. Vid vecka 50 observerades en medelreduktion på 64,8 % av GAG i urinen.

Ingen signifikant förbättring kunde ses under studiens gång med de instrument för livskvalitet som användes. Dessa instrument var inte specifikt anpassade för patienter med MPS I.

Apné-hypopné-index och ledens rörelseomfång visade inte någon statistiskt signifikant förbättring i ”intent-to-treat”-populationen. Studien var dock inte anpassad för dessa sekundära variabler och många patienter hade normala värden vid starten.

En öppen, ettårig fas 2-studie utfördes som främst utvärderade Aldurazymes säkerhet och farmakokinetik hos 20 patienter yngre än 5 år vid tiden för inklusion (16 patienter tillhörde den svåra fenotypen och 4 den intermediära fenotypen). Patienterna fick infusioner av Aldurazyme 100 E/kg per vecka under totalt 52 veckor, förutom 4 patienter som fick sin dos ökad till 200 E/kg från vecka 26 och framåt. Arton patienter fullföljde studien och två patienter dog till följd av hjärtsvikt respektive andningsstillestånd, som inte hade samband med behandlingen.

Det skedde en kraftig minskning i de genomsnittliga GAG-nivåerna i urinen fram till vecka 13 och därefter bibehölls dessa nivåer. Den genomsnittliga procentuella minskningen av GAG-nivåerna i urinen var 61,3 %. Alla patienters levervolym, bedömda genom kliniska undersökningar, klassificerades som onormalt höga vid baslinjen. Vid vecka 52 klassificerades levervolymen hos 9 av de 18 patienter som fullföljde studien som normal och de resterande hade uppvisat en minskning av leverstorleken. EKG visade att den genomsnittliga massan av vänster kammare hade minskat något (av 10 patienter med mild vänsterkammarehypertrofi vid baslinjen hade 7 patienter normaliserats vid vecka 52) men den genomsnittliga ejektionsfraktionen hade också minskat och bibehölls inom normala gränser. En del valvulära förändringar hade uppstått. Yngre patienter med svår MPS I och patienter med MPS I av intermediär svårighetsgrad visade tillväxtökningar (längd och vikt) som närmade sig det normala och visade även förbättringar i mental utveckling och adaptivt beteende, vilket äldre barn med svår MPS I inte gjorde.

Fas 3, 26 veckors behandling jämfört med placebo				Förlängd fas 3, totalt 50 verkors behandling jämfört med startvärdet			
		p-värde	Konfidensintervall (95 %)			p-värde	Konfidensintervall (95 %)



FVC (procent- enhet)	medeltal	5.6	-		medeltal	5.9	0.003	2.52-9.28
	median	3.0	0.009	0.9-8.6	median	3.4		
6MWT (meter)	medeltal	38.1	-		medeltal	42.9	0.005	16.27-69.53
	median	38.5	0.066	-2.0-79.0	median	48.0		

Behandling av olika medicinska problem mm

Barn som behandlats med transplantation av blodstamceller förväntas ha en normal livslängd. För att förebygga komplikationer från skelett, hjärta, syn, hörsel och nervsystem bör barnen gå på regelbundna kontroller hos olika specialister. De ska helst ske i form av medicinska samarbetsmöten. Erfarenheter av medicinsk uppföljning efter transplantation finns redovisade i medicinsk litteratur men är än så länge inte tillräckligt studerade för att effekterna på lång sikt ska kunna påvisas.

Habilitering i form av tillgång till sjukgymnast-, logoped- och arbetsterapeutinsatser, specialpedagogik, psykolog- och kuratorsstöd, ska alltid erbjudas barnet och familjen, liksom syn- och hörselhabilitering vid behov. En sjukgymnast ger instruktioner om andningsgymnastik för att få upp slem från lungorna och råd om fysisk aktivitet för att förbättra allmäntillståndet. Lämpliga hjälpmedel för att underlätta vardagslivet provas ut. Barn som genomgått stamcellstransplantation har i allmänhet inte hunnit utveckla några svårare felställningar i lederna (kontrakturer).

De felställningar (kontrakturer) som barnen får orsakas av förtjockade, stela ligament och muskelfästen runt lederna på grund av inlagrad MPS-substans. Felställningar går inte att få bort med sjukgymnastik, och de återkommer lätt efter ortopediska operationer, som därför bör undvikas. Däremot kan sjukgymnasten hjälpa till att med rörelser och aktiviteter försöka hålla uppe ledrörligheten så mycket som möjligt. Smärtsamma tånjningar bör dock undvikas. Barnen kan också ha hjälp av stödjande, ortopediska fothylsor och handskenor (ortoser).

Insatser av logoped och specialpedagog behövs för att utveckla möjligheterna till kommunikation samt stimulera och ta vara på barnets inneboende resurser för att tillförsäkra en så god livskvalitet som möjligt. Det gäller alla barn med sjukdomen, även de som behandlats med transplantation eller enzymterapi. De barn som genomgått stamcellstransplantation och har en god intellektuell utveckling, kan behöva psykologiskt stöd i tonåren, då kortväxthet och avvikelser i skelettet kan orsaka problem.

Det är viktigt att planera för de barn som riskerar en fortsatt intellektuell försämring. Ett mycket användbart hjälpmedel är bandspelaren. Det gäller att experimentera och tillsammans med barn och familj hitta sådant som känns motiverande och roligt för alla. En god idé kan vara att anteckna till exempel vilka sagor och musikstycken som är barnets favoriter och därför bör sparas till senare. En del av de äldre ungdomarna tycker mycket om att höra sin egen röst tala, sjunga, läsa eller berätta. Spara därför band där de själva hörs bra. Även de barn som behandlats med benmärgstransplantation har erfarenhetsmässigt ofta visat sig ha en försenad tal/språkutveckling och har därför också behov av hjälp av logoped under förskoleåren.

Föräldrarna kan behöva psykologiskt stöd både i samband med att diagnosen ställts och när det uppstår olika påfrestningar. Barnen och ungdomarna kan också behöva stöd av psykolog allt eftersom sjukdomen fortskrider och olika problem tillstöter. Det gäller även de barn som behandlats



med stamcellstransplantation. De kan behöva psykologiskt stöd för de avvikelser i tillväxten som kan bli uppenbara under tonåren.

Praktiska tips

För att få hjälp att hosta upp slem och som andningsgymnastik kan barnet blåsa bubblor i vatten med hjälp av sugrör eller blåsa i blåsinstrument som ger olika toner. Man kan också lägga frigolitbitar på bordet som barnet själv kan förflytta genom att blåsa genom ett sugrör.

Vid förkylning kan andningen underlättas om barnet ligger på en kilkudde när han/hon sover.

Barn- och ungdomshabiliteringen har ibland tillgång till Halliwick-simning (en kombination av varmt vatten, sång och lek och som underlättar barnets träning och förmåga att hålla rörligheten uppe).

Tänk på att inreda efter barnets höjd, så att barnet kan få sinnesstimulans på sina egna villkor.

Om barnet inte kan gripa om böcker med sina stela fingrar kan man använda böcker med tjocka sidor och hål i mitten för fingrarna (till exempel Go-boken).