



Projekto vykdytojas:
VšĮ Vilniaus universiteto
ligoninė Santaros klinikos

Finansuojama iš Europos
regioninės plėtros fondo

www.esinvesticijos.lt



Kuriame
Lietuvos ateitį
2014–2020 metų
Europos Sąjungos
fondų investicijų
veiksmų programa

GAUCHER LIGOS DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA

Rengėjai:

Doc. dr. Gražina Kleintienė (Metodikos vadovė)

Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Vaikų onkohematologijos skyriaus vyresnioji gydytoja vaikų hematologė

Lizosominių kaupimo ligų kompetencijos centro gydytoja ekspertė

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas Vaikų ligoninė

Gyd. Vilija Černiauskienė

Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Pediatrijos skyriaus gydytoja vaikų kardiologė

Lizosominių kaupimo ligų kompetencijos centro gydytoja ekspertė

Dr. Andrius Degulys

Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Bendrosios hematologijos skyriaus gydytojas hematologas

Lizosominių kaupimo ligų kompetencijos centro gydytojas ekspertas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Med. gyd. Viktoras Sutkus

Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Vaikų retų ligų koordinavimo centro medicinos gydytojas

Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas

Liucija Kanapeckaitė

Vaikų ligoninės, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų filialo Vaikų retų ligų koordinavimo centro administratorė

Recenzantai:

Prof. Vaidotas Urbonas

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Dr. Rosita Kiudeliene

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakultetas

Lietuvos vaikų onkohematologų draugija

Patvirtinta:

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto 2019 m. rugpjūčio 30 d. Tarybos posėdyje, protokolas Nr. (1.1.) 150000-TP-9-2

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto 2019 m. rugsėjo 5 d. Tarybos posėdyje, protokolas Nr. 69

TURINYS

1. BENDROJI DALIS	5
1.1. Trumpiniai.....	5
1.2. LIGOS PAVADINIMO SINONIMAI (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS).....	5
2. TRUMPAS APRAŠAS APIE LIGĄ (etiologija, rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai)	6
2.1. Etiologija.....	6
2.2. Patogenezė	6
2.3. Klinikiniai požymiai	6
2.4. Širdies pažeidimas sergant Gaucher liga	8
2.4.1. Širdies pažeidimo variantai.....	8
2.4.2. Širdies pakitimai esant plautinei hipertenzijai	8
2.4.3. Rizikos faktoriai plautinei hipertenzijai išsivystyti.....	8
2.4.4. Kiti širdies pakitimai sergant GL	9
3. LABORATORINĖ GAUCHER LIGOS DIAGNOSTIKA	10
3.1. Fermentinė diagnostika.....	10
3.2. Molekulinė genetinė diagnostika	10
3.3. Diagnostikos algoritmas.....	10
4. LIGOS GYDYMAS	13
4.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant ligą, santrauka.....	13
4.2. Gaucher ligos specifinis gydymas pakeičiant trūkstamą fermentą (PFT)	14
4.2.1. Imigliucerazė (Cerezyme).....	14
4.2.1.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant Gaucher ligą Imigliuceraze (Cerezyme), santrauka	14
4.2.1.2. Imigliucerazės (Cerezyme) skyrimo indikacijos	14
4.2.1.3. Imigliucerazės (Cerezyme) skyrimo kontraindikacijos.....	14
4.2.1.4. Indikacijos nutraukti gydymą Imigliuceraze (Cerezyme)	15
4.2.1.5. Imigliucerazės (Cerezyme) skyrimo būdas	15
4.2.1.6. Atsargumo priemonės skiriant Imigliucerazę (Cerezyme) [25]	15
4.2.2. Velagliucerazė – alfa (VPRIV)	15
4.2.2.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant Gaucher ligą Velagliuceraze – alfa (VPRIV), santrauka..	15
4.2.2.2. Velagliucerazės – alfa (VPRIV) skyrimo indikacijos	16
4.2.2.3. Velagliucerazės – alfa (VPRIV) skyrimo kontraindikacijos	16
4.2.2.4. Indikacijos nutraukti gydymą Velagliuceraze – alfa (VPRIV)	16
4.2.2.5. Velagliucerazės – alfa (VPRIV) skyrimo būdas.....	16

4.2.2.6.	Atsargumo priemonės skiriant Velagliucerazę - alfa (VPRIV).....	17
4.2.3.	Taligliucerazė -alfa (Elelyso).....	17
4.2.3.1.	Trumpa tyrimų, atliktų gydant Gaucher ligą Taligliuceraze – alfa (ELELYSO), santrauka.....	17
4.2.3.2.	Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) skyrimo indikacijos.....	17
4.2.3.3.	Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) skyrimo kontraindikacijos	18
4.2.3.4.	Indikacijos nutraukti gydymą Taligliuceraze – alfa (ELELYSO).....	18
4.2.3.5.	Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) skyrimo būdas.....	18
4.2.3.6.	Atsargumo priemonės skiriant Taligliucerazę - alfa (ELELYSO).....	18
4.2.4.	Trumpalaikiai ir ilgalaikiai terapinio atsako tikslai.....	19
4.3.	Gaucher ligos I tipo specifinis gydymas substrato redukcine terapija (SRT).....	20
4.3.1.	Eligliustatas (Cerdelga).....	21
4.3.1.1.	Trumpa tyrimų, atliktų gydant Gaucher ligos I tipą Eligliustatu (CERDELGA), santrauka.....	21
4.3.1.2.	Eligliustato (Cerdelga) skyrimo indikacijos	22
4.3.1.3.	Eligliustato (Cerdelga) skyrimo kontraindikacijos.....	22
4.3.1.4.	Indikacijos nutraukti gydymą Eligliustatu (Cerdelga).....	22
4.3.1.5.	Eligliustato (Cerdelga) skyrimo būdai.....	22
4.3.1.6.	Atsargumo priemonės skiriant Eligliustatą (Cerdelga)	23
4.3.2.	Migliustatas (Zavesca) [58-63]	23
4.3.2.1.	Trumpa tyrimų, atliktų gydant neneuronopatinę Gaucher ligą, Migliustatu (Zavesca), santrauka.....	23
4.3.2.2.	Migliustato (Zavesca) skyrimo indikacijos	23
4.3.2.3.	Migliustato (Zavesca) skyrimo kontraindikacijos	24
4.3.2.4.	Indikacijos nutraukti gydymą Migliustatu (Zavesca).....	24
4.3.2.5.	Migliustato (Zavesca) skyrimo būdas.....	24
4.3.2.6.	Atsargumo priemonės skiriant gydymą Migliustatu (Zavesca).....	24
5.	PACIENTO ILGALAIKĖ STEBĖSENA	25
6.	ATMINTINĖ PACIENTUI/ TĖVAMS	30
7.	LITERATŪRA	31

1. BENDROJI DALIS

Gaucher ligos diagnostikos, gydymo ir stebėsenos metodika skirta visų specialybių gydytojams ir slaugos specialistams, prižiūrintiems pacientus, sergančius Gaucher liga.

Metodikos autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami rekomendacijų teiginius pagrįsti klinikinių studijų duomenimis.

1.1. Trumpiniai

GL – Gaucher liga.

βGC – beta-gliukocerebrozidazė.

Lyso-GB1 – gliukozilsfingozinas.

Hb – hemoglobinas.

IgG - imunoglobulinas G.

KČ – kaulų čiulpai.

KMT – kaulų mineralinis tankis.

MN – ang. *Multiples of normal* (apskaičiuojamas naudojant blužnies tūrį 2 ml/kg padauginant iš kūno svorio kg/ normalų kepenų tūrį 25 ml/kg padauginant iš kūno svorio kg).

NGL - *Neuropatinė Gaucher liga*.

PFT - *Pakaitinė fermento terapija*.

PLT – trombocitai.

SRT – *substrato redukcijos terapija*.

1.2. LIGOS PAVADINIMO SINONIMAI (TLK-10-AM KODAS, ORPHA KODAS)

Gaucher ligos TLK-10 kodas **E75.2**, ORPHA KODAS **ORPHA:355**

2. TRUMPAS APRAŠAS APIE LIGĄ (etiologija, rizikos veiksniai, klinikiniai simptomai)

2.1. Etiologija

Gaucher liga (GL) yra autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, kurią sukelia GBA1 geno mutacijos[1].

GL susergera pacientai, kurie iš abiejų tėvų paveldi po 1 pakitusį GBA1 geno alelį. Tikimybė, kad tokių tėvų vaikas sirgs GL yra 25%.

GL retais atvejais sukelia PSAP geno mutacija, dėl kurios sumažėja baltymo saponino C koncentracija. Šiuo atveju ligos simptomai panašiausi į lėtinės neuronopatines (III tipo) GL[1].

GL serga ~ 1 / 40 000 – 1 / 60 000 žmonių[1].

Kai kuriose populiacijose ligos dažnis skiriasi, pvz. Ashkenazi žydų tarpe GL serga ~1 / 800 žmonių[1].

2.2. Patogenezė

Esant pakitusiems abiemis GBA1 geno aleliams, sumažėja fermento beta-gliukocerebrozidazės (GC) aktyvumas. Šis fermentas makrofaguose skaldo gliukocerebrozidą į gliukozę ir ceramidą. Nesuskaldytas gliukocerebrozidas pradeda kauptis makrofagų lizosomose. Tokie pakitę makrofagai vadinami Gaucher ląstelėmis. Gaucher ląstelės pakeičia normalias kraujodaros ląsteles, jų kaupimasis pažeidžia įvairius organus: kaulų čiulpus, blužnį, kepenis, plaučius ir kt. Gliukocerebrozidas taip pat yra konvertuojamas į Lyso-GB1. Lyso-GB1 sukelia neuronų pažeidimą ir žūtį ir yra laikomas neurologinės simptomatikos priežastimi[1,2].

2.3. Klinikiniai požymiai

GL pagal klinikinį pasireiškimą yra skirstoma į 3 tipus:

- Neneuronopatinį (I tipas)
- Neuronopatinį:
 - Ūmų neuronopatinį (II tipas)
 - Lėtinį neuronopatinį (III tipas)

GL tipų klinikiniai požymiai aprašyti 1 lentelėje [1-3].

Lentelė 1. GL klinikiniai požymiai

Ligos tipas	Neneuronopatinis	Ūmus neuronopatinis	Lėtinis neuronopatinis
Dažnis	90-95% visų GL atvejų	<5% visų GL atvejų	~ 5% visų GL atvejų
Eiga	Ilgalaikė besimptominė eiga	Greita ligos neurologinių simptomų progresija, pacientai miršta dviejų-trijų metų amžiuje	Liga pasireiškia vaikystėje, bet progresuoja lėtai
Simptomai	<ul style="list-style-type: none"> • Nuovargis • Sulėtėjęs augimas, vėlyvas brendimas • Kaulų pažeidimai: skausmai, deformacijos, nepakankamas augimas, savaiminiai lūžiai, aseptinė nekrozė, „kaulinės krizės“ • Splenomegalija • Hepatomegalija • Limfadenopatija • Pokyčiai BKT: trombocitopenija, anemija (normocitinė, normochrominė), leukopenija • Kraujavimas iš nosies, genitalijų • Didesnė rizika sirgti periferine neuropatija, Parkinsono liga ir onkologinėmis ligomis • Dariniai kepenyse, blužnyje (Gaucheromos) • Plaučių pažeidimas: plaučių fibrozė, restrikcinė plaučių liga, plautinė hipertenzija 	<ul style="list-style-type: none"> • Būdinga simptomų triada: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bulbariniai požymiai <ul style="list-style-type: none"> - Stridoras - Žvairumas - Rijimo sutrikimas ○ Žvilgsnio paralyžius ○ Piramidiniai simptomai: <ul style="list-style-type: none"> - Opistotonusas - Galvos retrofleksija - Spastika - Trizmas • Apnėja dėl laringospazmo • Miokloniniai traukuliai atsparūs prieštraukuliniams vaistams • Kiti simptomai atitinka neneuronopatinį tipą 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurologiniai simptomai: <ul style="list-style-type: none"> ○ Horizontalaus žvilgsnio parėzė ○ Okulomotorinė apraksija ○ Žvairumas ○ Spastinė parėzė ○ Ataksija ○ Miokloninė epilepsija ○ Protinio vystymosi atsilikimas ○ Atminties sutrikimas • Kiti simptomai atitinka neneuronopatinį tipą
Papildoma informacija		<p>Vaisiaus GL (<1% visų atvejų) yra sunkiausia ligos forma, papildomai pasireiškianti vaisiaus vandene, splenomegalija, ichtioze, artrogripoze, veido dismorfija (žemos ausys, nosies plokščia nugarėlė, riesta nosis), vaisiaus trombocitopenija.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientai miršta in utero arba netrukus po gimimo • Šių atvejų diagnozavimas tikslingas dėl tėvų genetinio konsultavimo 	Pacientams, turintiems sapozino C trūkumą beveik visada pasireiškia šis ligos tipas

2.4. Širdies pažeidimas sergant Gaucher liga

2.4.1. Širdies pažeidimo variantai

Širdies pažeidimas nėra dažnas sergant GL, tačiau yra sunkus ir neretai tampa pacientų, sergančių GL, mirties priežastimi.

Retos, bet seniai aprašytos GL komplikacijos yra plautinė hipertenzija ir hepatopulmoninis sindromas. Sergant GL, galimi 3 plaučių pažeidimo variantai: alveolių konsolidacija Gaucher ląstelėms užpildant alveoles (dažniausia sergant neuronopatine, II ir III tipo, GL); intersticiniai Gaucher ląstelių infiltratai bei fibrozė (sergant lėtine neuronopatine, III tipo, GL); plautinė hipertenzija (sergant neneuronopatine, I tipo, GL) [4-6]. Hepatopulmoninis sindromas sutinkamas esant sunkiam kepenų pažeidimui [7]. Plautinės hipertenzijos sunkumas nėra susijęs su GL sunkumu [5,6].

2.4.2. Širdies pakitimai esant plautinei hipertenzijai

Plautinės hipertenzijos patologiniai pakitimai GL atveju – pleksogeninė arteriopatija ir intrapulmoninis šuntavimas (intrapulmoninių kraujagyslių prasiplėtimas). Tikslus patofiziologinis mechanizmas nėra žinomas [8]. Galima priežastis – ekstralizosominis gliukozilceramido kaupimasis ir gliukozilsfingozino poveikis. Šis mechanizmas endotelio ląstelėse gali sąlygoti neįprastų GL fenotipų pasireiškimą, kurie sąlygoja plaučių kraujagyslių pokyčius pacientams, turintiems genetinę predispoziciją. Kitas veiksnys, lemiantis pleksogeninės arteriopatijos išsivystymą, gali būti polinkis ląstelių proliferacijai, pasireiškiantis ir didesne vėžinių susirgimų rizika sergant GL. Kaip ir sergant kitomis plautinės hipertenzijos formomis, ligos išsivystymą ir eigą gali įtakoti ir kiti genetiniai ir aplinkos veiksniai [5,6,9].

Plautinės hipertenzijos dažnis nurodomas įvairus. Nesunki plautinė hipertenzija gali būti nustatoma iki 20 proc. pacientų, vertinant pagal echokardiografijos duomenis. Sunki plautinė hipertenzija randama ~ 1 proc. GL sergančių pacientų [5,6]. Rosengarten ir kt., įvertinę 10 metų 83 GL sergančių vaikų echokardiografinius duomenis nerado tarp jų pokyčių, būdingų plautinei hipertenzijai [10].

2.4.3. Rizikos faktoriai plautinei hipertenzijai išsivystyti

Rizikos faktoriai simptominei plautinei hipertenzijai išsivystyti yra moteriška lytis, splenektomija, angiotenziną konvertuojančio fermento I geno polimorfizmas ir teigiama šeimos anamnezė. Lo ir kt. duomenimis, vidutinis plautinės hipertenzijos nustatymo amžius 36 (22-63) m. Pakaitinės fermento terapijos (PFT) vaidmuo plautinės hipertenzijos atžvilgiu yra įvairus – PFT dažniausiai padeda išvengti plautinės hipertenzijos išsivystymo ar palengvina jau esančios plautinės hipertenzijos eigą, bet aprašyti atvejai, kai plautinė hipertenzija išliko ar paryškėjo taikant PFT [5,6,9,11,12].

2.4.4. Kiti širdies pakitimai sergant GL

Pacientams, sergantiems GL, atliekant rutininį echokardiografinį tyrimą gali būti randama kairiojo skilvelio subklinikinė diastolinė disfunkcija [5]. Atliekant širdies MRT tyrimą, gali būti randama miokardo infiltracija, prieširdžių padidėjimas, vožtuvų pokyčiai [13,14].

Sergant labai reta lėtinės neuronopatinės GL, IIIc, forma nustatyta ryški vožtuvų ir stambiųjų kraujagyslių kalcifikacija, sąlygojanti širdies nepakankamumą ir mirtį paauglystėje ir jauname suaugusiųjų amžiuje homozigotiniams pacientams, turintiems D409H (1342C) mutaciją [15,16].

3. LABORATORINĖ GAUCHER LIGOS DIAGNOSTIKA

GL lemia lizosomų fermento gliukocerebrozidazės stoka, sutrikdanti sfingolipidų skaldymą, dėl to ląstelėse pradeda kauptis gliukocerebrozidai.

GL nustatymas vyksta keliais etapais:

- fermentinė diagnostika
- molekulinė genetinė diagnostika

3.1. Fermentinė diagnostika

Fermentinė GL diagnostika vykdoma tiriant lizosominių fermentų aktyvumą. Atliekamas kiekybinis gliukocerebrozidazės nustatymas, naudojantis tandeminės masės spektrometrijos metodu iš sauso kraujo lašo.

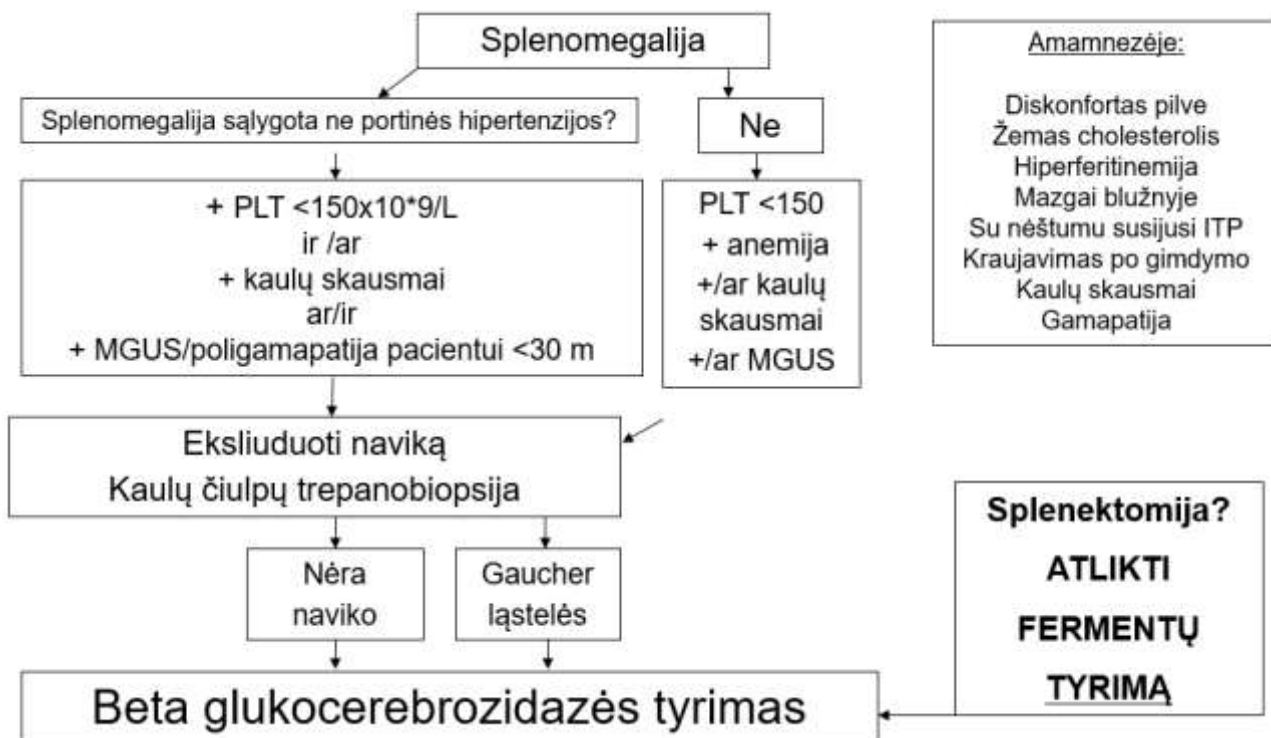
- Mėginys: Izoliuoti leukocitai. Gliukocerebrozidazės aktyvumo tyrimas sausame kraujo laše gali būti naudojamas kaip atrankinis, be ne kaip patvirtinantis tyrimas.
- Rezultatai: Gliukocerebrozidazės aktyvumo sumažėjimas leukocituose, mažiau nei laboratorijos nurodytas normos riba.

3.2. Molekulinė genetinė diagnostika

- Mėginys: Deoksiribonukleiorūgštis. Molekulinė diagnostika naudojama kaip patvirtinantis tyrimas.
- Atliekama DNR ekstrakcija iš sauso kraujo lašo. Gavus DNR PGR metodu vykdoma GBA geno amplifikacija ir visų koduojančių egzonų ir intronų regionų sekoskaita. Sekoskaitos nuoroda – NM_000157.3.
- Identifikuojamos patogeninės mutacijos koduojančioje geno dalyje, lemiančios autosominiu recesyviniu būdu paveldimą Gaucher ligą.

3.3. Diagnostikos algoritmas

1 paveiksle pateiktas atrankinis GL algoritmas suaugusiems, nurodantis, kada įtarti šią patologiją. 2 paveiksle pateiktas GL diagnostikos algoritmas vaikams.



Paveikslas 1: Gaucher ligos atrankinis diagnostikos algoritmas suaugusiems [17].



Paveikslas 2: Gaucher ligos diagnostikos algoritmas vaikams.

4. LIGOS GYDYMAS

4.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant ligą, santrauka

Pagrindinis GL gydymas yra pakaitinė fermento terapija (PFT), substratą redukuojanti terapija (SRT), genų terapija (klinikinių tyrimų fazėje). PFT atlieka egzogeninės gliukocerebrozidazės funkciją – suskaldo ir panaikina gliukocerebrozido perteklių lizosomose. SRT veikimo principas yra sustabdyti gliukocerebrozido sintezę lizosomose prisijungiant prie gliukosilceramido sintazės fermento Goldžio aparate.

Registruoti 3 skirtingi pakaitinės fermento terapijos preparatai: Imigliucerazė (Cerezyme), Velagliucerazė – alfa (VPRIV), Taligliucerazė – alfa (ELELYSO). Taip pat gydymui indikuotini du SRT preparatai: Miglustat (Zavesca) ir Eliglustat (Cerdelga).

Vaikams GL gydyti skiriama PFT. Indikacijos pradėti gydymą vaikams yra (bent vienas iš šių kriterijų) [18]:

- Diagnozuojama simptominė liga pirmais 2 gyvenimo dešimtmečiais;
- Sunki anemija (Hgb <80 g/l, kai ekskliuduojama galima kita anemijos kilmė);
- Sunki trombocitopenija (PLT <60 x 10⁹/l);
- Leukopenija (< 3 x 10⁹/l);
- Simptomatinė kaulų liga (anksčiau buvusi kaulų krizė arba osteonekrozė);
- Aktyvi kaulų liga (gali būti besimptomė);
- Augimo atsilikimas;
- Brendimo atsilikimas;
- Šeimos nariui yra nustatyta sunki ligos eiga ir buvo skirta PFT;
- Nustatytas genotipas, lemiantis sunkią ligos eigą (pvz L444P arba D409H mutacijos);
- Ūgis <5 procentilės arba sumažėjęs augimo greitis;
- Kaulų tankio Z reikšmė < -2.0;
- Blužnies tūris ir kepenų tūris padidėję 2 kartus.

Suaugusiems gydymą indikuotina pradėti jei yra bent vienas iš išvardintų požymių:

- Hemoglobinas yra 85% normos. Anemija sąlygota GL.
- Trombocitai < 50 x 10⁹/L arba hemoraginis sindromas nepriklausomai nuo trombocitų skaičiaus.
- Bent du blužnies infarkto klinikiniai epizodai.
- Radiologiškai patvirtintos kaulinės destruktijos.
- Spontaniniai lūžiai.
- Numatomas/ buvęs sąnarių protezavimas.
- Kliniškai reikšminga kepenų disfunkcija.
- Simptominė hepatosplenomegalija.
- Progresuojantis plaučių pažeidimas, sąlygotas Gaucher ligos.

4.2. Gaucher ligos specifinis gydymas pakeičiant trūkstamą fermentą (PFT)

4.2.1. Imigliucerazė (Cerezyme)

4.2.1.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant Gaucher ligą Imigliuceraze (Cerezyme), santrauka

Imigliucerazė yra rekombinantinė rūgštinė β -gliukozidazė, kuri pakeičia trūkstamą fermentą ląstelių lizosomose.

Ištyrus vaikus, sergančius lėtine neuronopatine GL ir gydomus Imigliuceraze, tyrimais įrodyta, kad ši PFT pagerina kraujo rodiklius, sumažina hepatosplenomegaliją per pirmus 12 mėnesių – 5 gydymo metus. Ankstyvas gydymo skyrimas pagerina šių vaikų išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę [19].

Taikant gydymą Imigliuceraze (Cerezyme) gerėja kraujo rodikliai, sumažėja hematomegalija, splenomegalija, kauliniai simptomai [20,21]. Taip pat yra įrodyta, kad taikant gydymą Imigliuceraze (Cerezyme), pacientams, turintiems kaulinių simptomų, ne tik sumažėjo skausmas, padidėjo kaulų tankis, bet ir sumažėjus simptomams ryškiai pagerėjo gyvenimo kokybė [22,23]. Nors kaulų tankis atsistato lėčiau nei kraujo rodikliai ar vidaus organų simptomai, tačiau skiriant pastovų gydymą pacientų kaulų tankis pasiekia beveik normalias reikšmes per 8 ar daugiau metų gydymo [23]. Greičiausiai normalias kaulų tankio reikšmes pasiekia jaunesni pacientai (vaikai, paaugliai) [24].

Klinikinių tyrimų metu dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo hiperjautrumo reakcijos (dispnoe, kosulys, dilgėlinė, angioedema, karščiavimas, bėrimas), kurios pasireiškė ~3% pacientų [25]. Pirmieji simptomai dažniausiai pasireiškėdavo infuzijos metu arba iškart po infuzijos. Hiperjautrumo reakcija praedavo skyrus gydymą antihistamininiais vaistais arba kortikosteroidais.

4.2.1.2. Imigliucerazės (Cerezyme) skyrimo indikacijos

Imigliucerazė (Cerezyme) yra skiriama ilgalaikiai pakaitinei fermento terapijai pacientams, kuriems yra patvirtintas GL neneuronopatinis (I tipas) arba lėtinis neuronopatinis (III tipas) tipas su kliniškai reikšminga ne neurologine simptomatika [26]. Neneuronopatinis GL pasireiškimas gali būti:

- Anemija ekskliudavus kitas galimas priežastis, pvz.: geležies stokos anemiją;
- Trombocitopenija;
- Kaulų liga ekskliudavus kitas galimas priežastis, pvz.: Vit D. hipovitaminozę;
- Hepatomegalija arba splenomegalija.

4.2.1.3. Imigliucerazės (Cerezyme) skyrimo kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba pagalbinėms medžiagoms yra pagrindinė kontraindikacija skiriant Imigliucerazę (Cerezyme) [25]. Jeigu vaisto skyrimo metu pasireiškia sunki alerginė reakcija, reikia nedelsiant sustabdyti infuziją.

Naujausiais duomenimis IgG antikūniai prieš Imigliucerazę per pirmus gydymo metus susidaro ~15% pacientų [27]. Tikėtina, kad antikūniai prieš Imigliucerazę daugumai pacientų susidaro per pirmus 6 gydymo mėnesius. Mažai tikėtina, kad antikūniai susidarys po pirmų metų pakaitinės fermento terapijos. Rekomenduojama iširti pacientus, kuriems nėra pakankamo klinikinio atsako dėl IgG antikūnių susidarymo prieš Imigliucerazę.

4.2.1.4. Indikacijos nutraukti gydymą Imigliuceraze (Cerezyme)

- Išsivysčius sunkiai alerginei reakcijai rekomenduojama nutraukti infuziją ir skirti priešalerginį gydymą [25].
- Praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pradžios nenustatoma bent 2 lentelėje išvardintų kriterijų pagerėjimo ar stabilizacijos.
- Esant sunkioms gretutinėms ligoms ar terminalinei paciento būklei, kai vaisto skyrimas nebegali pagerinti paciento būklės.
- Pacientas neatvyksta vaisto suleidimui be pateisinamos priežasties bent 2 kartus iš eilės.
- Pacientas neatvyksta gydymo efektyvumo vertinimui be pateisinamos priežasties bent 2 kartus iš eilės.
- Pacientas ir/ar jo įstatyminiai atstovai nėra motyvuoti dalyvauti gydymo procese.
- Pacientas ir/ar jo įstatyminiai atstovai atsisako gydymo.

4.2.1.5. Imigliucerazės (Cerezyme) skyrimo būdas

Pradinė rekomenduojama Imigliucerazės (Cerezyme) dozė yra 60 VV/kg kas 2 savaites [23,28]. Tokią dozę gaunantiems pacientams po 6 terapijos mėnesių sustojo ligos progresavimas, pagerėjo kraujo rodikliai ir/arba sumažėjo kauliniai simptomai.

Įprastas infuzijos dažnis yra kas 2 savaites [25].

Vaikams iki 18 metų dozės koreguoti nereikia (60 VV/kg) [26].

Imigliucerazė (Cerezyme) neveikia neurologinių simptomų lėtinės neuronopatinės Gaucher ligos pacientams, dėl to esant išreikštiems tik neurologiniams simptomams neturėtų būti skiriama.

Ištirpinus ir praskiedus vaistą, preparatas yra skiriamas intravenine infuzija. Pradinių infuzijų metu preparatas turi būti skiriamas ne didesniu nei 5 VV/kg/min greičiu. Pacientą infuzijos metu turi prižiūrėti apmokytas medicininis personalas.

Vaistas turi būti skiriamas per 0,22µm filtrą.

4.2.1.6. Atsargumo priemonės skiriant Imigliucerazę (Cerezyme) [25]

- Pacientams, kuriems yra susidarę antikūniai prieš Imigliucerazę, dažniau pasireiškia hiperjautrumo reakcijos [25].
- Pacientai, kuriems išsivystė alerginė reakcija gydant Agliuceraze (Ceredase), turėtų būti atidžiai stebimi skiriant gydymą Imigliuceraze (Cerezyme) [25].

4.2.2. Velagliucerazė – alfa (VPRIV)

4.2.2.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant Gaucher ligą Velagliuceraze – alfa (VPRIV), santrauka

Velagliucerazė – alfa yra glikoproteinas, kuris pakeičia fermentą beta – gliukocerebrozidazę, sumažina susikaupusio gliukocerebrozido kiekį ląstelių lizosomose [29]. Klinikiniai tyrimai parodė, kad šis preparatas yra saugus vartoti tiek suaugusiems, tiek vaikams [30]. Gydant Velagliuceraze – alfa (VPRIV), pacientams didėja hemoglobino koncentracija, trombocitų skaičius, sumažėja lyso-Gb1 konc. kraujyje, sumažėja hematomegalija ir splenomegalija pacientams, sergantiems neneuronopatine Gaucher liga (I tipas) [31-34]. Klinikiniai rodikliai pradeda gerėti po 3-6 mėnesių, o normalias vertes

pasiekia per 12 mėnesių – 5 gydymo metus [35]. Vidutiniškai per 7 gydymo metus sumažėja kauliniai simptomai, padidėja kaulų tankis [36,37].

Sunkiausias nepageidaujamas vaistinio preparato poveikis tyrimų laikotarpiu buvo hiperjautrumo reakcijos [38]. Dažniausias nepageidaujamas poveikis buvo su infuzija susijusios reakcijos, iš kurių dažniausios galvos skausmas, galvos svaigimas, hipotenzija, hipertenzija, pykinimas, nuovargis, karščiavimas. Vienintelė reakcija, kuri lėmė gydymo nutraukimą buvo su infuzija susijusi reakcija. Klinikinių tyrimų metu mažiau nei 2% pacientų išsivystė IgG antikūniai prieš Velagliucerazę – alfa [39]. Vidutiniškai antikūniai susidaro per 6 mėn. nuo gydymo pradžios, tačiau nebuvo pastebėta ryškaus ryšio tarp antikūnių susidarymo ir vaisto veiksmingumo sumažėjimo ar hiperjautrumo reakcijų dažnio padidėjimo [38,39].

4.2.2.2. Velagliucerazės – alfa (VPRIV) skyrimo indikacijos

Velagliucerazė – alfa (VPRIV) yra skiriama ilgalaikiai fermento pakaitinei terapijai pacientams, sergantiems neneuronopatine Gaucher liga (I tipas) [29].

4.2.2.3. Velagliucerazės – alfa (VPRIV) skyrimo kontraindikacijos

Sunki alerginė reakcija į veikliąją medžiagą ar pagalbines medžiagas yra vienintelė kontraindikacija skiriant Velagliucerazę – alfa (VPRIV) [29].

4.2.2.4. Indikacijos nutraukti gydymą Velagliuceraze – alfa (VPRIV)

- Pasireiškus anafilaksinės reakcijos požymiams nedelsiant nutraukti vaisto infuziją [29].
- Praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pradžios nenustatoma bent du 2 lentelėje išvardintų kriterijų pagerėjimo ar stabilizacijos.
- Esant sunkioms gretutinėms ligoms ar terminalinei paciento būklei, kai vaisto skyrimas nebegali pagerinti paciento būklės.
- Pacientas neatvyksta vaisto suleidimui be pateisinamos priežasties bent 2 kartus iš eilės.
- Pacientas neatvyksta gydymo efektyvumo vertinimui be pateisinamos priežasties bent 2 kartus iš eilės.
- Pacientas ir/ar jo įstatyminiai atstovai nėra motyvuoti dalyvauti gydymo procese.
- Pacientas ir/ar jo įstatyminiai atstovai atsisako gydymo.

4.2.2.5. Velagliucerazės – alfa (VPRIV) skyrimo būdas

- Rekomenduojama pradinė dozė yra 60 VV/kg intraveninė infuzija kas 2 savaites [32]. Po 12 mėnesių gydymo dozė gali būti koreguojama priklausomai nuo terapinio atsako kriterijų pasiekimo.
- Vaistas skiriamas intravenine infuzija per 1 valandą [29].
- Vaistas turi būti skiriamas per 0,22 µm filtrą [29].
- Vaisto infuzijos metu pacientas turi būti prižiūrimas medicininio personalo.

4.2.2.6. Atsargumo priemonės skiriant Velagliucerazę - alfa (VPRIV)

Hiperjautrumo reakcijos dažniausiai pasireiškia per 12 val po vaisto infuzijos [29]. Dažniausiai hiperjautrumas pasireiškia pykinimu, kvėpavimo sutrikimu, nugaros skausmu, krūtinės skausmu, dilgėliniu bėrimu, artralgija arba galvos skausmu.

Su infuzija susijusios reakcijos dažniausiai pasireiškia per 24 val nuo infuzijos pradžios, dažnai pasireiškimas toks pats kaip hiperjautrumo reakcijų, o taip pat silpnumas, nuovargis, galvos svaigimas, karščiavimas. Anksčiau negydytiems pacientams dauguma su infuzija susijusių reakcijų pasireiškia per pirmus 6 gydymo mėnesius. Pasireiškus su infuzija susijusioms reakcijoms, reikėtų sumažinti infuzijos greitį, skirti simptominių gydymą (antihistamininius vaistus, antipiretikus ir/arba kortikosteroidus). Kitų infuzijų metu gali būti taikoma premedikacija antihistamininiais vaistais ir/arba kortikosteroidais.

Preparatas yra skiedžiamas su 0,9% NaCl tirpalu, į tai reikia atsižvelgti skiriant gydymą pacientams, kuriems yra ribojamas druskos kiekis.

4.2.3. Taligliucerazė -alfa (Elelyso)

4.2.3.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant Gaucher ligą Taligliuceraze – alfa (ELELYSO), santrauka

Taligliucerazė – alfa (Elelyso) yra augalinės kilmės rekombinantinė gliukocerebrozidazė, kuri pacientams, sergantiems Gaucher liga, pakeičia trūkstamą fermentą beta – gliukocerebrozidazę, sumažina susikaupusio gliukocerebrozido kiekį ląstelių lizosomose [40]. Šis preparatas yra saugus vartoti tiek vaikams, tiek suaugusiems [41-43]. Taikant gydymą Taligliuceraze – alfa (ELELYSO) klinikinių tyrimų metu pacientams, sergantiems neneuronopatine Gaucher liga pagerėjo kraujo rodikliai, sumažėjo hepatosplenomegalija, padidėjo kaulų tankis, vaikams stebėtas ūgio didėjimas [42,44-47].

Klinikinių studijų metu antikūniai prieš Taligliucerazę – alfa (ELELYSO) išsivystė 8% pacientų, tačiau jie nebuvo susieti su pašaliniu poveikiu ir nebuvo pastebėta, kad šiems pacientams būtų prastenis atsakas į gydymą [43-45]. Tačiau yra rekomenduojama tirti pacientus dėl antikūnių išsivystymo, jei pasireškė alerginė reakcija, su infuzija susijusi reakcija arba stebimas nepakankamas atsakas į gydymą.

Klinikinių tyrimų metu dažniausia nepageidaujama reakcija buvo su infuzija susijusi reakcija, iš kurių dažniausios: artralgija, galvos skausmas, vėmimas, hiperjautrumas, paraudimas, karščiavimas, galūnių skausmas ir plautinė hipertenzija; sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo anafilaksinė reakcija, sunkiausia nepageidaujama reakcija vaikų populiacijoje buvo gastroenteritas. Klinikinių studijų metu gydymas buvo nutrauktas dviems pacientams: pirmam dėl išsivysčiusios anafilaksinės reakcijos pirmos infuzijos metu, kitam pacientui - dėl gydymo metu didėjančio antikūnių titro [48].

4.2.3.2. Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) skyrimo indikacijos

Taligliucerazė – alfa (ELELYSO) yra skiriama ilgalaikiai fermento pakaitinei terapijai pacientams, kuriems yra patvirtinta neneuronopatinė Gaucher liga (I tipo) [48].

4.2.3.3. Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) skyrimo kontraindikacijos

Sunki alerginė reakcija į veikliąją medžiagą arba pagalbines medžiagas yra vienintelė Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) skyrimo kontraindikacija [48].

4.2.3.4. Indikacijos nutraukti gydymą Taligliuceraze – alfa (ELELYSO)

- Sunki alerginė reakcija yra indikacija nutraukti gydymą Taligliuceraze – alfa (ELELYSO).
- Praėjus 12 mėnesių nuo gydymo pradžios nenustatoma bent du 2 lentelėje išvardintų kriterijų pagerėjimo ar stabilizacijos.
- Esant sunkioms gretutinėms ligoms ar terminalinei paciento būklei, kai vaisto skyrimas nebegali pagerinti paciento būklės.
- Pacientas neatvyksta vaisto suleidimui be pateisinamos priežasties bent 2 kartus iš eilės.
- Pacientas neatvyksta gydymo efektyvumo vertinimui be pateisinamos priežasties bent 2 kartus iš eilės.
- Pacientas ir/ar jo įstatyminiai atstovai nėra motyvuoti dalyvauti gydymo procese.
- Pacientas ir/ar jo įstatyminiai atstovai atsisako gydymo.

4.2.3.5. Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) skyrimo būdas

Rekomenduojama pradinė Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) dozė 60 VV/kg, kas 2 savaites [49]. Po 12 mėnesių gydymo dozė gali būti koreguojama priklausomai nuo terapinio atsako kriterijų pasiekimo.

Taligliucerazė – alfa (ELELYSO) yra skiriama intravenine infuzija per 60 – 120 min. (bet ne trumpiau nei 60 min.) [48]

Galutiniai praskiestas tirpalas yra skiriamas infuzija į veną per 0,2µm filtrą. Rekomenduojama pradėti infuziją iš karto po praskiedimo.

4.2.3.6. Atsargumo priemonės skiriant Taligliucerazę - alfa (ELELYSO)

- Prieš pradėdant gydymą Taligliuceraze – alfa (ELELYSO), pacientams reikia ekskliuduoti plautinę hipertenziją, jei turi skundų dėl kvėpavimo takų [48].
- Su infuzija susijusios reakcijos pasireiškia per 24 val. nuo infuzijos pradžios. Tiek su infuzija susijusios reakcijos, tiek alerginės hiperjautrumo reakcijos gali būti numalšintos skiriant simptominių gydymą (antihistamininius vaistus, antipiretikus ir/arba kortikosteroidus), sumažinant infuzijos greitį ar sustabdant kuriam laikui infuziją ir po to ją pratęsiant.
- Jeigu pacientas yra alergiškas morkoms, Taligliucerazė – alfa (ELELYSO) turėtų būti skiriama atsargiau. Pasireiškus alerginei ar hiperjautrumo reakcijai turi būti skiriamas simptominis gydymas [48].
- Preparatas yra skiedžiamas su 0,9% NaCl tirpalu, į tai reikia atsižvelgti skiriant gydymą pacientams, kuriems yra ribojamas druskos kiekis [48].
- Tyrimų su pelėmis metu nebuvo pastebėtas toksiškas Taligliucerazės – alfa (ELELYSO) poveikis besilaukiančių pelių vaisiams, tačiau tyrimai su nėščiosiomis moterimis nebuvo atlikti, todėl rekomenduojama skirti gydymą nėščiosioms tik jei potencialus teigiamas efektas pateisina riziką [48].

4.2.4. Trumpalaikiai ir ilgalaikiai terapinio atsako tikslai

Europos darbo Gaucher ligos grupės narių nustatyti trumpalaikiai ir ilgalaikiai 1 tipo GL terapinio atsako kriterijai, skiriant PFT ir SRT [50].

Lentelė 2. Trumpalaikiai 1 tipo GL terapinio atsako tikslai, susiję su PFT/SRT

Simptomai	Terapinio atsako kriterijai
Anemija	- Padidinti Hb kiekį per 1-2 m. iki >110 g/l moterims ir vaikams ir >120 g/l vyrams.
Kraujavimas	- Padidinti PLT kiekį iki $100 \times 10^9/l$, siekiant išvengti chirurginio, akušerinio kraujavimo; - Pacientams po splenektomijos: normalizuoti PLT kiekį per 12 gydymo mėnesių; - Pacientams be splenektomijos: pasiekti PLT kiekį $\geq 100 \times 10^9/l$ per 3 gydymo metus.
Kauliniai simptomai	- Sumažinti kaulų skausmą, kuris nėra susijęs su negrįžtama kaulų liga, per 1-2 metus; - Sumažinti kaulų čiulpų pažeidimą pacientams be sunkios, negrįžtamos kaulų ligos, vertinant pagal patvirtintas skales (pvz.: Bone Marrow Burden (MBM) score arba Duseldorfo Gaucher Score (DGS)); - Padidinti kaulų mineralų tankį per 2 metus suaugusiems pacientams su T-lygmeniu žemesniu nei -2,5 gydymo pradžioje; - Pasiekti normalią skeletinę masę vaikams; - Per 2 gydymo metus normalizuoti paciento ūgį, kad jis atitiktų tikslinį ūgį, pagal J. Tutkuvienės „Vaikų augimo ir brendimo vertinimas“ augimo kreives.
Hepatosplenomegalija	- Vengti splenektomijos; - Pašalinti simptomus, kurie atsirado dėl splenomegalijos: pilvo tempimo, ankstyvo sotumo jausmo, naujo blužnies infarkto; - Pašalinti hipersplenizmo sukeltus simptomus; - Sumažinti blužnies tūrį < 2 - 8 kartus vidutinio, per 1-2 metus, priklausomai nuo pradinio blužnies tūrio; - Sumažinti kepenų tūrį nuo 1 iki 1,5 karto vidutinio, per 1-2 metus, priklausomai nuo pradinio kepenų tūrio;
Gera bendra savijauta	- Per 2-3 metus pagerinti gyvenimo kokybės vertinimo rezultatus pildant gyvenimo kokybės vertinimo klausimynus; - Sumažinti bendrą nuovargį (nesusijusį su anemija), vertinant pagal patvirtintą nuovargio klausimyną; - Pagerinti fizines funkcijas įgyvendinant normalias kasdienes veiklas.

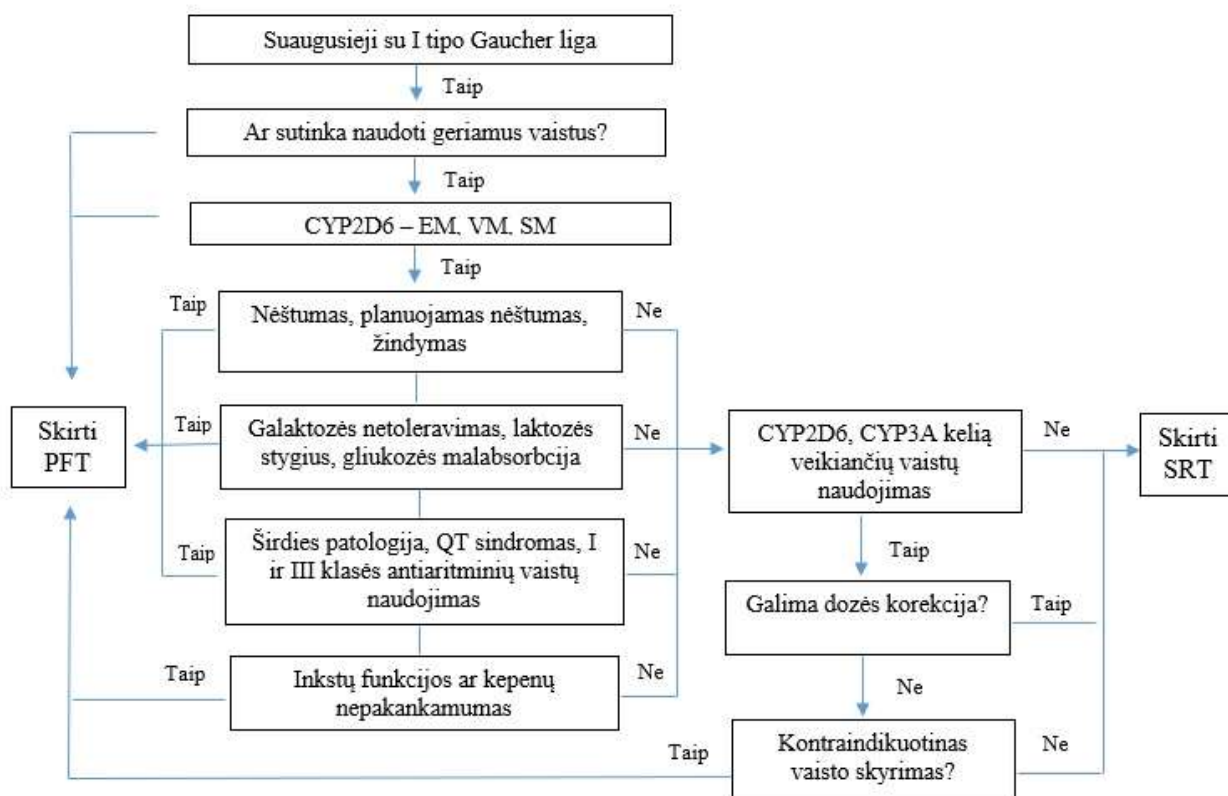
Lentelė 3. Ilgalaikiai I tipo GL terapinio atsako kriterijai, susiję su PFT/SRT

Simptomai	Terapinio atsako kriterijai
Anemija	- Palaikyti Hb kiekį, pasiektą per 1-2 terapijos metus.
Kraujavimas	- Palaikyti $PLT \geq 100 \times 10^9/l$ - Sumažinti padidėjusio kraujavimo riziką, nepriklausomai nuo priežasties: dėl mažo trombocitų skaičiaus, trombocitų funkcijos sutrikimai, koaguliacijos sutrikimai
Kauliniai simptomai	- Išvengti kaulinių komplikacijų: avaskulinės nekrozės, kaulų skausmų, kaulų infarkto ir pataloginių lūžimų - Išvengti osteopenijos ir osteoporozės - Išvengti ilgalaikio analgetikų vartojimo dėl kaulų skausmo - Palaikyti normalų mobilumą, o jei jis buvo sutrikęs diagnozuojant ligą – jį pagerinti - Padidinti fizinį aktyvumą
Hepatosplenomegalija	- Palaikyti blužnies tūrį < 2 - 8 kartus vidutinio, po 1-2 metų - Palaikyti normalų kepenų tūrį po 1-2 metų - Išvengti kepenų fibrozės, cirozės ar portinės hipertenzijos
Plautinės komplikacijos	- Išvengti ar pagerinti plaučių ligą, tokias kaip plautinė hipertenzija ar hepatopulmoninis sindromas
Gera bendra savijauta	- Palaikyti gerą gyvenimo kokybę, vertinant pagal patvirtintas skales - Palaikyti normalų dalyvavimą mokykloje ir darbinėje veikloje - Pasiiekti normalią brendimo pradžią - Normalizuoti gyvenimo trukmę - Minimalizuoti ilgalaikio gydymo psichosocialinį pažeidimą
Nėštumas ir gimdymas	Išvengti su GL susijusių komplikacijų nėštumo ir gimdymo metu

Nėra įrodymų, kad PFT, netgi didelėmis dozėmis, gali padėti išvengti ar sulėtinti neurologinį progresavimą pacientams su neuronopatine GL. PFT nėra rekomenduojama pacientams su ūmine neuronopatine GL. Jiems turėtų skiriama simptomatinis gydymas.

4.3. Gaucher ligos I tipo specifinis gydymas substrato redukcine terapija (SRT)

Pasirinkimą tarp gydymo PFT ar SRT lemia keletas faktorių, tokių kaip, amžius, gretutinės ligos, kitų medikamentų vartojimas, sunkumai laikantis gydymo režimo taikant PFT ir pan. (3 paveikslas) [51].



Paveikslas 3. PFT ir SRT pasirinkimo algoritmas.

4.3.1. Eligliustatas (Cerdelga)

4.3.1.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant Gaucher ligos I tipą Eligliustatu (CERDELGA), santrauka

Eligliustatas (Cerdelga) yra peroralinis gliukosilceramido sintazės inhibitorius, kuris skiriamas pacientams, sergantiems neuronopatine GL.

Tyrimų metu skiriant gydymą Eligliustatu (Cerdelga) pacientams reikšmingai padidėjo hemoglobino koncentracija, trombocitų skaičius, sumažėjo kepenų tūris bei specifinių biocheminių žymenų reikšmės, buvo pasiekti ir ilgą laiką, taikant gydymą išlaikyti gydymo tikslai [17,52-56]. Dauguma nepageidaujamų reakcijų tyrimų metu buvo nestiprios ir laikinos. Tyrimų metu gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų teko nutraukti 2% pacientų [57]. Dažniausiai pasitaikanti nepageidaujama reakcija yra dispepsija (~6%) pacientų. Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija klinikinių tyrimų metu buvo alpimas (0,8%). Kitos dažnos nepageidaujamos reakcijos buvo palpitacijos, pykinimas, vidurių užkietėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, gastritas, artralgija, nuovargis.

4.3.1.2. Eligliustato (Cerdelga) skyrimo indikacijos

Eligliustatas (Cerdelga) indikuotinas ilgalaikiam gydymui I tipo Gaucher liga sergančių suaugusiųjų, kurie pagal CYP2D6 yra silpni metabolizuotojai (SM), vidutiniški metabolizuotojai (VM) arba ekstensyvūs metabolizuotojai, (EM), gydymui [57].

4.3.1.3. Eligliustato (Cerdelga) skyrimo kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai į kapsulę įeinančiai pagalbinei medžiagai [57].
- Pacientai, kurie pagal CYP2D6 yra VM arba EM, vartojantys stiprų ar vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorių kartu su stipriu arba vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi.
- Pacientai, kurie pagal CYP2D6 yra SM, vartojantys stiprų CYP3A inhibitorių. Eligliustato (Cerdelga) vartojimas tokiomis sąlygomis sukelia žymų Eligliustato (Cerdelga) koncentracijų kraujo plazmoje padidėjimą.
- Pacientams, kurie serga širdies liga (staziniu širdies nepakankamumu, neseniai ištikusiu ūminiu miokardo infarktu, bradikardija, širdies blokada, skilvelių aritmija), ilgo QT sindromu, ir kartu su IA ir III klasės vaistiniais preparatais nuo aritmijos, gydymas Eligliustatu (Cerdelga) yra kontraindikuotinas.
- Dėl reikšmingai padidėjusios Eligliustato (Cerdelga) koncentracijos kraujo plazmoje jo vartojimas kontraindikuotinas CYP2D6 EM, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- CYP2D6 EM, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, kai jie vartoja stiprų arba vidutinio stiprumo CYP2D6 inhibitorių, gydymas Eligliustatu (Cerdelga) yra kontraindikuotinas.
- Eligliustato (Cerdelga) vartojimas yra kontraindikuotinas pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, Lapp laktozės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija [57].

4.3.1.4. Indikacijos nutraukti gydymą Eligliustatu (Cerdelga)

- Pacientė yra nėščia arba žindo.
- Per 12 vaisto skyrimo mėnesių nepastebėta būklės pagerėjimo ar stabilizacijos ženklų, atsižvelgiant į natūralų ligos progresą ir vertinant klinikinius parametrus.
- Pacientas ir/ ar jo įstatyminiai atstovai nemotyvuoti dalyvauti gydymo procese, nesilaiko numatyto vaisto vartojimo režimo (praleido 10% ir daugiau vaisto dozių per 6 mėnesius dėl nemediciniinių priežasčių), neatvyksta gydymo efektui įvertinti 2 kartus iš eilės.

4.3.1.5. Eligliustato (Cerdelga) skyrimo būdai

- Rekomenduojama dozė yra 84 mg Eligliustato (Cerdelga) du kartus per parą asmenims, kurie pagal CYP2D6 yra VM ir EM.
- Rekomenduojama dozė yra 84 mg Eligliustato (Cerdelga) vieną kartą per parą asmenims, kurie pagal CYP2D6 yra SM.
- Ekstensyviems CYP2D6 metabolizuotojams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal *Child-Pugh*), rekomenduojama Eligliustato (Cerdelga) dozė yra po 84 mg du kartus per parą.

- Ekstensyviems CYP2D6 metabolizuotojams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, vartojant silpną CYP2D6 inhibitorių arba stiprų, vidutinio stiprumo arba silpną CYP3A inhibitorių, rekomenduojama dozė yra 84 mg Eliglustato (Cerdelga) vieną kartą per parą.
- CYP2D6 ekstensyviems metabolizuotojams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia.

4.3.1.6. Atsargumo priemonės skiriant Eliglustatą (Cerdelga)

- Prieš pradėdant gydymą Eliglustatu (Cerdelga), pacientui turi būti nustatytas CYP2D6 genotipas, kad būtų galima apibrėžti metabolizuotojo pagal CYP2D6 statusą.
- Vartojant Eliglustatą (Cerdelga) kartu su stipriais CYP3A induktoriais, žymiai sumažėja Eliglustato (Cerdelga) ekspozicija, dėl kurios gali sumažėti terapinis Eliglustato (Cerdelga) veiksmingumas. Todėl kartu šių vaistinių preparatų vartoti nerekomenduojama.
- Kai kuriems anksčiau negydytiems pacientams po 9 gydymo mėnesių blužnies tūris sumažėja mažiau kaip 20% (vertinama kaip mažesnis už optimalų rezultatą). Šiems pacientams turi būti apsvarstytas stebėjimas dėl tolimesnio būklės pagerėjimo arba alternatyvaus gydymo metodo parinkimas.

4.3.2. Miglustatas (Zavesca) [58-63]

4.3.2.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant neneuronopatinę Gaucher ligą, Miglustatu (Zavesca), santrauka

Tai sintetinis, N-alkilintas D-gliukozės imino analogas. Jis visiškai ir negrįžtamai prisijungia ir inhibuoja uridino difosfato gliukozės ceramido gliukosiltransferazės aktyvumą, kuris katalizuoja pirmines glikozilsfingolipidų sintezės reakcijas. Tai lemia sfingolipidų produkcijos sumažėjimą pacientams, sergantiems neneuronopatine Gaucher liga.

Pagrindžiamieji Miglustato (Zavesca) tyrimai buvo atlikti su lengvo ar vidutinio sunkumo neneuronopatine Gaucher liga sergančiais pacientais, negalinčiais ar nenorinčiais gauti PFT. Tyrimų metu buvo stebėtas hepatosplenomegalijos sumažėjimas, sumažėjo anemija ir trombocitopenija bendruose kraujo tyrimuose. Atliekant tolimesnius tyrimus buvo tirti pacientai, kurie anksčiau negavo jokio gydymo ir buvo nustatyta, kad norint palaikyti nustatytą ligos aktyvumo kontrolę vien gydymo Miglustatu (Zavesca) gali neužtekti.

Nors anksčiau negydytų pacientų, kuriems nustatyta I tipo Gaucher liga, gydymas Miglustatu (Zavesca) nebuvo tiesiogiai lyginamas su PFT, nėra įrodymų, kad šis būdas veiksmingesnis arba saugesnis už PFT. Miglustato (Zavesca) veiksmingumas ir saugumas nebuvo atskirai įvertintas pacientams, sergantiems sunkios formos Gaucher liga.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, stebėtos klinikinių tyrimų metu buvo viduriavimas, vidurių pūtinimas, pilvo skausmas, kūno masės mažėjimas ir drebulys. Dažniausia sunki nepageidaujama reakcija – periferinė neuropatija.

4.3.2.2. Miglustato (Zavesca) skyrimo indikacijos

Miglustatas (Zavesca) indikuotinas lengvo ir vidutinio laipsnio neneuronopatine Gaucher liga sergantiems pacientams, kuriems pakaitinė fermentų terapija yra kontraindikuotina [62].

4.3.2.3. Migliustato (Zavesca) skyrimo kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai į kapsulę įeinančiai pagalbinei medžiagai [62].

4.3.2.4. Indikacijos nutraukti gydymą Migliustatu (Zavesca)

- Pacientė yra nėščia arba žindo.
- Per 12 vaisto skyrimo mėnesių nepastebėta būklės pagerėjimo ar stabilizacijos ženklų, atsižvelgiant į natūralų ligos progresą ir vertinant klinikinius parametrus.
- Pacientas ir / ar jo įstatyminiai atstovai nemotyvuoti dalyvauti gydymo procese, nesilaiko numatyto vaisto vartojimo režimo (praleido 10% ir daugiau vaisto dozių per 6 mėnesius dėl nemedicininų priežasčių), neatvyksta gydymo efektui įvertinti 2 kartus iš eilės.

4.3.2.5. Migliustato (Zavesca) skyrimo būdas

- Rekomenduojama dozė yra 100 mg Migliustato (Zavesca) tris kartus per parą.
- Rekomenduojama dozė yra 100 mg Migliustato (Zavesca) du kartus per parą jei pacientas viduriuoja.
- Jei kreatinino klirensas yra 50-70 ml/min/1,73 m², skiriama 100 mg du kartus per parą.
- Jei kreatinino klirensas yra 30-50 ml/min/1,73 m², skiriama 100 mg vieną kartą per parą.

4.3.2.6. Atsargumo priemonės skiriant gydymą Migliustatu (Zavesca)

Apie 37% klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, sergančių neneuronopatine Gaucher liga, pasireiškė drebulys, kuris buvo apibūdinamas kaip fiziologinis rankų drebėjimas [62]. Drebulys paprastai prasidėdavo pirmą gydymo mėnesį ir daugumai pacientų išnykdavo per 1-3 mėnesius. Sumažinus dozę drebulys gali per kelias dienas susilpnėti, tačiau kai kuriais atvejais gali prireikti nutraukti gydymą.

Daugiau kaip 80% pacientų klinikinių tyrimų metu buvo stebimi skrandžio ir žarnyno sutrikimai, kurių dažniausias – viduriavimas [62]. Buvo pastebėta, kad Miglustato (Zavesca) sukelti skrandžio ir žarnyno sutrikimai sumažėja individualiai pakeitus mitybą (pvz.: sumažinus sacharozės, laktozės ir kitų angliavandenių vartojimą), vartojant Miglustatą (Zavesca) tarp valgymų ir (arba) skiriant vaistų nuo viduriavimo.

Vyrai, vartojantys Migliustatą (Zavesca), turi naudoti patikimas kontracepcijos priemones dėl galimo neigiamo poveikio į spermatogenezę, spermos savybes [62]. Norint susilaukti vaiko, vaistą reikia nutraukti ne mažiau kaip 3 mėnesius prieš bandant pradėti kūdikį.

Rekomenduojama nuolat stebėti vit. B12 koncentraciją dėl galimos B12 hipovitaminozės.[62]

5. PACIENTO ILGALAIKĖ STEBĖSENA

- Sergantieji Gaucher liga turi būti ištiriami ir prižiūrimi tretinio lygio gydymo įstaigose, kurioje dirba patyręs personalas, užtikrintos diagnostikos ir gydymo galimybės bei daugiadisciplininė paciento priežiūra. Ištyrimo planas ir stebėsenos periodiškumas pateikiamas 4 ir 5 lentelėje.
- Gydymo efektyvumo įvertinimas turi būti atliekamas tretinio lygio gydymo įstaigose kaip nurodyta 4 ir 5 lentelėse.
- Apie gydymo efektyvumą sprendžia ir išvadas pateikia gydytojų konsiliumas.
- Laboratoriniai tyrimai, reikalingi gydymo efektyvumo vertinimui:
 - Biocheminiai ir bendraklinikiniai tyrimai.
 - Chiotriozidazės ir Lyso GB1 tyrimai.
 - Pilvo, skeleto vizualiniai tyrimai.
 - Antikūnai prieš rekombinantinį fermentą, jeigu gydymas neefektyvus.

Lentelė 4. Priežiūros rekomendacijos vaikams sergantiems GL

Vertinimas	Visi pacientai pradinia me lygyje ¹	Besimptomiai pacientai, kurie negauna PFT		Pacientai, kurie gydomi PFT, tačiau kol kas nepasiekę terapinių tikslų		Pacientai gydomi PFT ir pasiekę terapinius tikslus		Dozės keitimas ar kliniškai reikšmingos komplikacijos
		Kas 12 mėn	Kas 24 mėn	Kas 6 mėn	Kas 12 mėn	Kas 6-12 mėn	Kas 12-24 mėn	
Fizinis įvertinimas, įskaitant augimą (ūgis, svoris)	X	X		X		X		X
Skausmas (vertinti pagal VAS skalę)	X	X		X		X		X
Bendraklinikiniai tyrimai								
Hemoglobinas	X	X		X		X		X
Trombocitų skaičius	X	X		X		X		X
Chitotriozidazė, Lyso-GB1	X	X		X		X		X
Imunoglobulinai	X	X		X		X		X
Geležis, folio rūgštis, vitaminai D ir B ₁₂	X	X		X		X		X
Protrombino laikas ir tromboplastino laikas, pacientams su kraujavimo požymiais	X	X		X		X		X
Kepenų funkcijos rodikliai (ALT, AST, GGT, ŠF, bilirubinas, LDH)	X	X		X		X		X
Gliukozę	X		X		X		X	X
Ca, P	X		X		X		X	X
Vidaus organai								
Blūžnies tūris	X	X		X		X		X
Kepenų tūris	X	X		X		X		X
Krūtinės rentgenograma	X		X		X		X	
Skeletas								

Kaulų tankio radiologinis tyrimas (DXA) (nugaros ir viso kūno Z lygmuo)	X		X		X	X		X
MRT (sustiprintas T1 sagitalinis nugaros ir šlaunikaulio galvos skenavimas)	X		X		X		X	X
Rentgenograma: šlaunikaulio priekinis vaizdas ir stuburo šoninis vaizdas	X		X		X		X	X
Konsultacijos								
Vaikų kardiologo konsultacija dėl plautinės hipertenzijos (atliekant EKG, širdies echoskopiją)	X		X		X		X	
Ortopedo konsultacija	X		X		X		X	
Akušerio konsultacija	Pagal reikalą							

Lentelė 5. Priežiūros rekomendacijos suaugusiems sergantiems GL

	Negydomi pacientai		Pacientai su FPT			
			Nepasiekti gydymo tikslai		Pasiekti gydymo tikslai	Dozės keitimo metu arba įvykus reikšmingai komplikacijai
	Kas 12 mėn.	Kas 12-24 mėn.	Kas 3 mėn.	Kas 12 mėn.	Kas 12 – 24 mėn.	
Bendraklinikiniai tyrimai						
Hemoglobinas	X		X		X	X
Trombocitų skaičius	X		X		X	X
Biocheminiai ligos markeriai <ul style="list-style-type: none"> • Chitotriozidazė • Lyso GB1 	X		X		X	X
Biocheminiai tyrimai <ul style="list-style-type: none"> • AST, ALT, gamaGT, ŠF, bilirubinas, LDH • Albuminas, bendras baltymas • Baltymų elektroforezė, imunofiksacija • Kreatininas, šlapimo r. • Jonizuotas kalcis • Seruminė geležis, feritinas, transferino saturacija • Vitaminas D, vitaminas B12, folio r. • Lipidograma • PSA (vyrams) 	X		X		X	X
Krešėjimo sistemos įvertinimas (ADTL, SPA, fibrinogenas, D-dimerai)	X		X		X	
Vidaus organai						
Blūžnies tūris		X		X	X	X
Kepenų tūris		X		X	X	X

Kardiologo konsultacija dėl plautinės hipertenzijos (atliekant EKG, širdies echoskopiją)		X		X	X	
Skeletas						
MRT (viso šlaunikaulio)		X		X	X	X
Rentgenografija (viso stuburo)		X		X	X	X
DEXA (šlaunikaulio ir slankstelių)		X		X	X	X
Konsultacijos						
Neurologo konsultacija		X*		X*	X*	
Neurologinis ištyrimas atliekamas pagal mSST		X**		X**	X**	
Oftalmologo konsultacija		X*		X*	X*	
LOR gydytojo konsultacija (audiograma)		X*		X*	X*	

* atliekamas III tipo Gaucher ligos pacientams.

** atliekamas pacientams, jei įtariama Parkinsono liga.

Lentelė 6. Neurologinio vertinimo metodika (mSST) [64]

Žvilgsnio paralyžius	Nėra (nors dažniausiai būna diagnozuojant)	0
	Nėra horizontalaus bei vertikalaus nistagmo	0.5
	Horizontalus ir vertikalus nistagmas	1
Galvinių nervų pažeidimas	Nėra	0
	Galvinių nervų paralyžius (anksčiau koreguotas arba ne)	1
	Galvinių nervų paralyžius (išlieka nepaisant intervencijų)	2
Epilepsija	Nėra traukulių	0
	Yra traukuliai, tačiau nereikalingas prieštraukulinis gydymas	3
	Yra traukuliai ir reikalingas prieštraukulinis gydymas	4
	Traukuliai rezistentiški prieštraukuliniam gydymui	5
Amžius, kai atsirado pirmi traukuliai	< 5 metų	3
	5–10 metų	2
	10–15 metų	1
	>16 metų arba traukulių nėra	0
Vystymosi ir pažinimo funkcijų vertinimas (Iki 5 metų vertinama pagal DISC metodiką)	Normalios	0
	Mažo laipsnio protinis atsilikimas (Intelektas koeficientas < 85)	1
	Vidutinis protinis atsilikimas (Intelektas koeficientas 50–57)	2
	Sunkus protinis atsilikimas (> kaip pusė jų chronologinio amžiaus)	3

Ataksija	Nėra, pasireiškia tik einant pėda paskui pėdą	0
	Ataksija matoma einant tiesiai, tačiau vaikšto be pagalbos	1
	Ataksija, kuomet vaikšto tik su pagalba	2
	Negali vaikščioti	3
Smegenėlių kilmės tremoras	Nėra	0
	Tremoras netrikdantis funkcijų	0.5
	Tremoras trikdantis funkcijas	2
Piramidiniai simptomai	Nėra	0
	Lengvai ar vidutiniškai padidėję tonusas ir refleksai	2
	Lengvai ar vidutiniškai padidėję refleksai su klonusu	3
	Ženklus spastiškumas, negali eiti	5
Ekstrapiramidinė sistema	Nėra patologinių požymių	0
	Kintantis tonusas, netrikdantis funkcijų, kai skiriama arba neskiriama terapija	1
	Kintantis tonusas su funkcijos sutrikimu, nepaisant taikomos terapijos	2
	Ženklus rigidiškumas, kai taikant terapiją stebimas minimalus poveikis arba poveikio nėra	3
Rijimo sunkumai / bulbarinės funkcijos sutrikimas	Nėra sutrikimų	0
	Lengvo laipsnio disfagija (padidėjęs seilėtekis)	1
	Vidutinio laipsnio disfagija (aspiracijos rizika, reikalingi mitybos pokyčiai)	2
	Ženklaus laipsnio disfagija, reikalaujanti specialaus maitinimo	3
Kalba	Normali kalba	0
	Lengvo ar vidutinio laipsnio disartrijs, kuri apsunkina susikalbėjimą su tokia kalba anksčiau nesusidūrusiu klausytoju	1
	Sunkaus laipsnio disartrijs, kai kalba sunkiai suprantama tiek su tokia kalba anksčiau nesusidūrusiam, tiek susidūrusiam klausytojui	2
	Anartrijs	3
Stuburas	Norma	0

	Lengvo laipsnio kifožė, tačiau stuburas lankstus, nereikalingas korsetas	1
	Vidutinio laipsnio kifožė, dalinai koreguojama korsetu	2
	Sunkaus laipsnio kifožė, kurios negalima koreguoti korsetu, reikalingas operacinis gydymas	3
Viso		36

6. ATMINTINĖ PACIENTUI/TĖVAMS

GAUCHER LIGOS DIAGNOSTIKOS, GYDYMO IR STEBĖSENOS METODIKA

Gaucher liga yra reta paveldima liga, sukeliama tam tikro geno (GBA1) mutacijos, kai žmogaus organizme trūksta tam tikrų fermentų (beta-gliukocerebrozidazės).

Dėl šio fermento trūkumo organizme pradeda kauptis specifinė medžiaga, kuri neleidžia organizmui normaliai funkcionuoti, pažeidžiami įvairūs organai:

- Kaulų čiulpai
- Blužnis
- Kepenys
- Plaučiai

Gaucher liga skirstoma į 3 tipus:

I tipas (dažniausia ligos forma)	II tipas (reta ligos forma)	III tipas (reta ligos forma)
<ul style="list-style-type: none">○ Nuovargis○ Sulėtėjęs augimas, vėlyvas brendimas○ Kaulų skausmai, savaiminiai lūžiai○ Anemija○ Kraujavimas iš nosies, genitalijų○ Plaučių pažeidimai○ Kt. simptomai	<ul style="list-style-type: none">○ Rijimo sutrikimas○ Sprando ir stuburo raumenų mėšlungis○ Švokščiantis kvėpavimo garsas○ Kvėpavimo sutrikimai miego metu○ Žvairumas○ Žvilgsnio paralyžius○ Traukuliai○ Kt. simptomai	<ul style="list-style-type: none">○ Judesių sutrikimai○ Žvairumas○ Atminties sutrikimas○ Protinio vystymosi atsilikimas○ Epilepsija○ Kt. simptomai

Gaucher ligos diagnostika

Gaucher liga diagnozuojama atlikus standartinį kraujo tyrimą. Ligos simptomai gali pasireikšti bet kuriame amžiuje. Pastebėjus simptomus ankstyvoje vaikystėje ar vyresniame amžiuje rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros įstaigą gydytojo įvertinimui ir tolimesnei ligos diagnostikai.

Ankstyva ligos diagnostika ir laiku pradėtas gydymas gali pagerinti Jūsų sveikatą.

Gaucher ligos gydymas

Diagnozavus Gaucher ligą, pagrindinis jos gydymas yra pakaitinė fermento terapija (PFT), substratą redukuojanti terapija (SRT), genų terapija (klinikinių tyrimų fazėje).

PFT – pagamintas trūkstamas fermentas sulašinamas pacientui į veną ir skaido besikaupiantį gliukocerebrozidą.

SRT – vaistas stabdo gliukocerebrozido gamybą organizme, todėl jis lėčiau kaupiasi. Jei yra išlikęs bent nedidelis fermento aktyvumas, jis gali suskaidyti pasigaminantį gliukocerebrozidą.

Genų terapija – (klinikinių tyrimų fazėje) – į ląsteles įvedamas GBA1 genas. Ląstelės naudoja šį geną ir pagamina pakankamai fermento, kuris skaidytų gliukocerebrozidą.

7. LITERATŪRA

1. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2017 Feb 17;18(2). pii: E441.
2. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014 Sep;12 Suppl 1:72-81.
3. Gary SE, Ryan E, Steward AM, Sidransky E. Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2018 Mar;13(2):107-118.
4. Lee RE, Yousem SA. The frequency and type of lung involvement in patients with Gaucher's disease. *Lab Invest* 1988;58:54A.
5. Lo Iudice F, Barbato A, Muscariello R, Di Nardo C, de Stefano F, Sibilio M, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in type I Gaucher disease: an echo Doppler study. *Echocardiography*. 2015 Jun;32(6):890-5.
6. Lo SM, Liu J, Chen F, Pastores GM, Knowles J, Boxer M, et al. Pulmonary vascular disease in Gaucher disease: clinical spectrum, determinants of phenotype and long-term outcomes of therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Jun;34(3):643-50.
7. Lachmann RH, Wight DG, Lomas DJ, Fisher NC, Schofield JP, Elias E, Cox TM. Massive hepatic fibrosis in Gaucher's disease: clinico-pathological and radiological features. *QJM*. 2000 Apr;93(4):237-44.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67-119.
9. Al-Naamani N, Roberts KE, Hill NS, Preston IR. Imatinib as rescue therapy in a patient with pulmonary hypertension associated with Gaucher disease. *Chest*. 2014 Sep;146(3):e81-e83.
10. Rosengarten D, Abrahamov A, Nir A, Farber B, Glaser J, Zimran A, Elstein D. Outcome of ten years' echocardiographic follow-up in children with Gaucher disease. *Eur J Pediatr*. 2007 Jun;166(6):549-51.
11. de Boer GM, van Dussen L, van den Toorn LM, den Bakker MA, Hoek RA, Hesselink DA, et al. Lung Transplantation in Gaucher Disease: A Learning Lesson in Trying to Avoid Both Scylla and Charybdis. *Chest*. 2016 Jan;149(1):e1-5.
12. den Bakker MA, Grünberg K, Boonstra A, van Hal PT, Hollak CE. Pulmonary arterial hypertension with plexogenic arteriopathy in enzyme-substituted Gaucher disease. *Histopathology*. 2012 Aug;61(2):324-6.
13. Roghi A, Poggiali E, Cassinerio E, Pedrotti P, Giuditta M, Milazzo A, et al. The role of cardiac magnetic resonance in assessing the cardiac involvement in Gaucher type 1 patients: morphological and functional evaluations. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017 Apr;18(4):244-248.
14. Solanich X, Claver E, Carreras F, Giraldo P, Vidaller A, Aguilar R, Cequier A. Myocardial infiltration in Gaucher's disease detected by cardiac MRI. *Int J Cardiol*. 2012 Feb 23;155(1):e5-6.
15. Kör Y, Keskin M, Başpınar O. Severe cardiac involvement in Gaucher type IIIC: a case report and review of the literature. *Cardiol Young*. 2017 Sep;27(7):1426-1429.
16. Rastogi P, Rao S, Kaur J, Malhotra P, Varma S, Das R. Gaucher's Disease with Cardiac Valve Calcification and Stenosis: A Rare Presentation due to Homozygous p.D409H Mutation in a North Indian Family. *Indian J Pediatr*. 2016 Aug;83(8):877-8.

17. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Feb 17;313(7):695-706.
18. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, Di Rocco M, El-Beshlawy A, Huemer M, et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. *Eur J Pediatr*. 2013 Apr;172(4):447-58.
19. El-Beshlawy A, Tylki-Szymanska A, Vellodi A, Belmatoug N, Grabowski GA, Kolodny EH. Long-term hematological, visceral, and growth outcomes in children with Gaucher disease type 3 treated with imiglucerase in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *Mol Genet Metab*. 2017 Jan - Feb;120(1-2):47-56.
20. Dowley M. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2013;50(5):507–507.
21. Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis*. 2012;36(3):543-53.
22. Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, et al. Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet*. 2007;71(6):576–588.
23. Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, Hangartner TN. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*. 2007 Jan;22(1):119-26.
24. Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis*. 2011 Jan 15;46(1):66-72.
25. Cerezyme preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per <https://ec.europa.eu/>
26. Cerón-Rodríguez M, Barajas-Colón E, Ramírez-Devars L, Gutiérrez-Camacho C, Salgado-Loza JL. Improvement of life quality measured by Lansky Score after enzymatic replacement therapy in children with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Jan;6(1):27-34.
27. Starzyk K, Richards S, Yee J, Smith SE, Kingma W. The long-term international safety experience of imiglucerase therapy for Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):157–63.
28. Berger J, Vigan M, Pereira B, Nguyen TT, Froissart R, Belmatoug N, et al. Intra-monocyte Pharmacokinetics of Imiglucerase Supports a Possible Personalized Management of Gaucher Disease Type 1. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Aug 21.
29. VPRIV preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per <https://ec.europa.eu/>
30. Smith L, Rhead W, Charrow J, Shankar SP, Bavdekar A, Longo N, et al. Long-term velaglucerase alfa treatment in children with Gaucher disease type 1 naïve to enzyme replacement therapy or previously treated with imiglucerase. *Mol Genet Metab*. 2016 Feb;117(2):164-71.
31. Elstein D, Mellgard B, Dinh Q, Lan L, Qiu Y, Cozma C, et al. Reductions in glucosylsphingosine (lyso-Gb1) in treatment-naïve and previously treated patients receiving velaglucerase alfa for type 1 Gaucher disease: Data from phase 3 clinical trials. *Mol Genet Metab*. 2017 Sep;122(1-2):113-120.
32. Gonzalez DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol*. 2013 Mar;88(3):166-71.
33. Zimran A, Wang N, Ogg C, Crombez E, Cohn GM, Elstein D. Seven-year safety and efficacy with velaglucerase alfa for treatment-naïve adult patients with type 1 Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2015 Jul;90(7):577-83.

34. Franco M, Reihani N, Marin M, De Person M, Billette de Villemeur T, Rose C, et al. Effect of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy on red blood cell properties in Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2017 Sep;92(9):E561-E563.
35. Zimran A, Elstein D, Gonzalez DE, Lukina EA, Qin Y, Dinh Q, Turkia HB. Treatment-naïve Gaucher disease patients achieve therapeutic goals and normalization with velaglucerase alfa by 4years in phase 3 trials. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 Feb;68:153-159.
36. Elstein D, Haims AH, Zahrieh D, Cohn GM, Zimran A. Impact of velaglucerase alfa on bone marrow burden score in adult patients with type 1 Gaucher disease: 7-year follow-up. *Blood Cells Mol Dis*. 2014 Jun-Aug;53(1-2):56-60.
37. Laudemann K, Moos L, Mengel E, Lollert A, Hoffmann C, Brixius-Huth M, Wagner D, Düber C, Staatz G. Evaluation of treatment response to enzyme replacement therapy with Velaglucerase alfa in patients with Gaucher disease using whole-body magnetic resonance imaging. *Blood Cells Mol Dis*. 2016 Mar;57:35-41.
38. Hughes DA, Gonzalez DE, Lukina EA, Mehta A, Kabra M, Elstein D. Velaglucerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials. *Am J Hematol*. 2015 Jul;90(7):584-91.
39. Pastores GM, Turkia HB, Gonzalez DE, Ida H, Tantawy AA, Qin Y, et al. Development of anti-velaglucerase alfa antibodies in clinical trial-treated patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2016 Jul;59:37-43.
40. Grabowski GA, Golembo M, Shaaltiel Y. Taliglucerase alfa: an enzyme replacement therapy using plant cell expression technology. *Mol Genet Metab*. 2014 May;112(1):1-8.
41. Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Szer J, Deegan PB, et al. A Phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucerase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Blood Cells Mol Dis*. 2014 Dec;53(4):253-60.
42. van Dussen L, Zimran A, Akkerman EM, Aerts JM, Petakov M, Elstein D, et al. Taliglucerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2013 Mar;50(3):206-11.
43. Pastores GM, Shankar SP, Petakov M, Giraldo P, Rosenbaum H, Amato DJ, et al. Enzyme replacement therapy with taliglucerase alfa: 36-month safety and efficacy results in adult patients with Gaucher disease previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol*. 2016 Jul;91(7):661-5.
44. Zimran A, Durán G, Giraldo P, Rosenbaum H, Giona F, Petakov M, et al. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa through 5years in adult treatment-naïve patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2016 Jul 18. pii: S1079-9796(16)30087-0.
45. Zimran A, Durán G, Mehta A, Giraldo P, Rosenbaum H, Giona F, et al. Long-term efficacy and safety results of taliglucerase alfa up to 36 months in adult treatment-naïve patients with Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2016 Jul;91(7):656-60.
46. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011 Nov 24;118(22):5767-73.
47. Gupta P, Pastores GM. Spotlight on taliglucerase alfa in the treatment of pediatric patients with type 1 Gaucher disease. *Pediatric Health Med Ther*. 2017 Jun 16;8:73-81.
48. Eleyso preparato karakteristikų santrauka. Prieiga per <https://ec.europa.eu/>
49. Abbas R, Park G, Damle B, Chertkoff R, Alon S. Pharmacokinetics of Novel Plant Cell-Expressed Taliglucerase Alfa in Adult and Pediatric Patients with Gaucher Disease. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128986.

50. Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2018 Feb;68:203-208.
51. Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med*. 2017 Jan;37:25-32.
52. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):893-9.
53. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Jun 13;385(9985):2355-62.
54. Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet Metab*. 2018 Mar;123(3):347-356.
55. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Shankar SP, Baris H, Ghosn M, et al. Outcomes after 18 months of eliglustat therapy in treatment-naïve adults with Gaucher disease type 1: The phase 3 ENGAGE trial. *Am J Hematol*. 2017 Nov;92(11):1170-1176.
56. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. *Blood*. 2017 Apr 27;129(17):2375-2383.
57. Cerdelga preparato charakteristikų santrauka. Prieiga per <https://ec.europa.eu/>
58. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood*. 2007 Oct 1;110(7):2296-301.
59. Elstein D, Hollak C, Aerts JM, van Weely S, Maas M, Cox TM, et al. Sustained therapeutic effects of oral miglustat (Zavesca, N-butyldeoxynojirimycin, OGT 918) in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(6):757-66.
60. Ficicioglu C. Review of miglustat for clinical management in Gaucher disease type 1. *Ther Clin Risk Manag*. 2008 Apr;4(2):425-31.
61. Pastores GM, Elstein D, Hrebíček M, Zimran A. Effect of miglustat on bone disease in adults with type 1 Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clin Ther*. 2007 Aug;29(8):1645-54.
62. Zavesca preparato charakteristikų santrauka.
63. Zimran A, Elstein D. Gaucher disease and the clinical experience with substrate reduction therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003 May 29;358(1433):961-6.
64. Davies EH, Mengel E, Tyłki-Szymanska A, Kleinotiene G, Reinke J, Vellodi A. Four-year follow-up of chronic neuronopathic Gaucher disease in Europeans using a modified severity scoring tool. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Oct;34(5):1053-9.
65. Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1263-71.
66. Melton C, 2015 Feb. 11. Drugs Contraindicated With Eliglustat are Low in Patients With Gaucher Disease Type 1. Prieiga per <https://www.raredr.com/news/concomitant-drugs-contraindicated-eliglustat-low>
67. Ministry of Health Malaysia. Guidelines for Treatment of Lysosomal Storage Diseases by Enzyme Replacement Therapy in Malaysia. Appendix C. Monitoring requirement and data submission form for Gaucher disease. Prieiga per <http://www.moh.gov.my>

68. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, et al. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):110-5.
69. Prancūzijos Gaucher ligos nacionalinis diagnostikos ir gydymo protokolas. Prieiga per https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ven_gaucher_web.pdf
70. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, Davies EH, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, et al. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Oct;32(5):660-664.
71. Weiss K, Gonzalez A, Lopez G, Pedoeim L, Groden C, Sidransky E. The clinical management of Type 2 Gaucher disease. *Mol Genet Metab.* 2014;114(2):110-122.
72. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood.* 2011 Aug 11;118(6):1463-71.