

***Eliglustatum* terapijas uzsākšanas un pārtraukšanas kritēriji pacientiem ar Gošē slimības pirmo tipu**

Gošē slimība ir reta, ģenētiski pārmantota vielmaiņas slimība, kuru izraisa mutācijas gēnā, kas kodē lizosomālo enzīmu – β glikocerebrozidāzi (*GBA*). Enzīma deficīta rezultātā lizosomās uzkrājas glikosfingolipīdi, kas noved pie multisistēmiskām sūdzībām tādām kā – splenomegālija, hepatomegālija, trombocitopēnija, anēmija, osteopēnija, osteonekroze un kaulu sāpes. Atkarībā no neiroloģisko simptomu klātbūtnes slimību iedala trīs tipos, biežākais no tiem ir pirmais – neneiroloģiskais tips.

Gošē slimības diagnozi apstiprina, ja pacientam pierāda samazinātu enzīma aktivitāti (0-15% no normālas enzīma aktivitātes) perifērajās asinīs vai gēna *GBA* molekulārajā analīzē identificēti divi patogēni vai ticami patogēni varianti.

Līdzās simptomātiskai terapijai pieejama specifiska terapija – enzīma aizvietojoša terapija un substrātu samazinoša terapija.

Terapijas mērķis, kuriem jāseko, lai izvērtētu terapijas efektivitāti:

- Normalizēt hemoglobīna līmeni, lai pacients būtu transfūziju neatkarīgs
- Trombocītu skaita pieaugums $> 100\,000\text{ mm}^3$, samazināta asiņošanas tendence
- Samazināta visceromegālija, lai novērstu aknu fibrozi, cirozi, portālu hipertensiju
- Novērsta plaušu slimība vai uzlabojies stāvoklis
- Novērsta aulu komplikācijas tādas kā osteoponēnika, osteoporoze, avaskulāra nekroze, kaulu krīzes
- Uzlabota dzīves kvalitāte, normalizēta paredzamā dzīvildze

***Eliglustatum* terapijas uzsākšanas obligātie kritēriji:**

1. Apstiprināta simptomātiska Gošē slimības 1. tipa diagnoze;
2. Gošē slimība klīniski stabila (hemoglobīna līmenis, trombocītu līmenis, liesas un aknas tilpumi) vai nu diagnosticēšanas brīdī vai un enzīma aizvietojošās terapijas fona;
3. Pacienta vecums > 18 gadi;

4. Pacientam noteikts CYP2D6 statuss un apstiprināts viens no trim genotipiem - plašs (angl.; “extensive”; EM), vidējs (angl.; “intermediate”; IM) vai vājš (angl., “poor”; PM) metabolizētājs;

Metabolais fenotips	Metabola aktivitāte	Deva diennaktī
Ultra ātrs	>2.25	Kontraindicēts!
Plašs	1.25 -2.25	84 mg x 2
Vidējs	>0 -1.25	84 mg x 2
Vājš	0	84 mg x 1

5. Pacientam nav zināmas blakus saslimšanas, kas prasa medikamentu lietošanu, kuri inhibē CYP2D6 un CYP3A sistēmas, nav smagas aknu mazspējas vai gara QT sindroma, kā arī nav zināmas cukuru (galaktozes un laktozes vielmaiņas traucējumi).

Papildus kritēriji par labu substrātu samazinošai terapijai:

1. Pacientam apgrūtināta intravenoza pieeja;
2. Pacienta vēlme mainīt terapijas veidu;
3. Citi apsvērumi, kas nosaka grūtības saņemt intravenozi ievadāmu medikamentu;
4. Finansiāli apsvērumi.

Uzraudzība līdz terapijas mērķi ir sasniegti:

- Ik 3 mēnešus hematoloģisko un biomarkieru izvērtēšana
- Ik 12 mēnešus – CT vai MRI aknām un liesai, MRI skeletam un kaulu blīvuma izmeklējumi.

Uzraudzība sasniedzot terapijas mērķus:

Individualizēta (īkgadēja ik pāris gadus) – hematoloģisku un biomarkieru izvērtēšana, CT vai MRI aknām un liesai, MRI skeletam un kaulu blīvuma izmeklējums.

***Eliglustatum* terapijas pārtraukšanas kritēriji – maiņa uz enzīmu aizvietojošu terapiju.**

Nepieciešams viens vai vairāk no zemāk minētajiem:

1. Pacientam ir klīniska pasliktināšanās, netiek sasniegti terapijas mērķi;

2. Pacientam trūkst līdzestības terapijas regulārai lietošanai bez medpersonāla uzraudzības;
3. Pacientam attīstās nopietnas komplikācijas/blakus efekti;
4. Pacientam ir pamatots iemesls uzsākt lietot ilgtermiņā medikamentus, kuri inhibē CYP2D6 vai CYP3A sistēmas;
5. Grūtniecība.

Visu augstāk minēto apstākļu gadījumā plānota medikamenta maiņa, ārstēšanas pilnīga pārtraukšana attiecināma uz pacientiem ar pilnīgu līdzestības trūkumu.

Svarīgi zināt! Pacientam un ikvienam medicīnas profesionālim pirms citu medikamentu lietošanas un/vai nozīmēšanas ir jānoskaidro iespējamā mijiedarbība ar *Eliglustatum*, balstoties uz CYP2D6 un CYP3A metabolismu!

Vēres.

1. Hughes DA, Deegan P, Giraldo P, Göker-Alpan Ö, Lau H, Lukina E, Revel-Vilk S, Scarpa M, Botha J, Gadir N, Zimran A; GOS Steering Committee. Switching between Enzyme Replacement Therapies and Substrate Reduction Therapies in Patients with Gaucher Disease: Data from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *J Clin Med*. 2022 Aug 31;11(17):5158. doi: 10.3390/jcm11175158. PMID: 36079085; PMCID: PMC9457166.
2. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 2000 Jul 27 [updated 2023 Mar 9]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301446.
3. S. E. Gary, E. Ryan, A. M. Steward, and E. Sidransky, "Recent advances in the diagnosis and management of Gaucher disease," (in eng), *Expert Rev Endocrinol Metab*, vol. 13, no. 2, pp. 107-118, Mar 2018, doi: 10.1080/17446651.2018.1445524.

4. T. M. Cox *et al.*, "Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy," (in eng), *Blood*, vol. 129, no. 17, pp. 2375-2383, Apr 27 2017, doi: 10.1182/blood-2016-12-758409.
5. Torralba-Cabeza MÁ, Morado-Arias M, Pijierro-Amador A, Fernández-Canal MC, Villarrubia-Espinosa J. Recommendations for oral treatment for adult patients with type 1 Gaucher disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022 Jun 5:S2254-8874(22)00043-1. doi: 10.1016/j.rceng.2022.02.008. Epub ahead of print. PMID: 35676195.
6. Kane M, Dean L. Eliglustat Therapy and *CYP2D6* Genotype. 2020 Dec 22. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. PMID: 33351401.

Sagatavots 16.08.2023.

VSIA "Bērnu klīniskā universitātēs slimnīcas"
Reto slimību koordinācijas centra komanda