

Perspektivernes dag

Brickless Centre-dag om genterapi, medicin, respiration og etik

Af Birger Agergaard

Over 100 fagfolk inden for sundhedsvæsenet mødtes 23. maj til Brickless Centre-dag. Dagen, der var arrangeret af Institut for Muskelsvind, blev holdt på Aarhus Universitet, hvor læger, fysioterapeuter, ergoterapeuter og sygeplejersker fra Danmark og de øvrige nordiske lande forsamledes for at høre en række kapaciteter fortælle nyt inden for behandlingen af personer med neuromuskulære sygdomme.

Mødet var det tredje i Brickless Centre, der er betegnelsen for det netværk, der er etableret af Muskelsvindfonden og de hospitalsafdelinger, der diagnosticerer og behandler personer med neuromuskulære sygdomme.

Især perspektiverne påkaldte sig interesse. Vi omtaler på de følgende sider nogle af de resultater og perspektiver i forskernes arbejde.

ENMC og generne

Lederen af European NeuroMuscular Centre (ENMC), professor Alan Emery, gav et historisk tilbageblik, især om de seks år, som ENMC foreløbig har eksisteret.

ENMC har holdt 41 workshops om neuromuskulære sygdomme. Der er nu diagnostiske kriterier for cirka 20 neuromuskulære sygdomme, og generne for mere end halvdelen af disse er lokaliseret.

Derfor har ENMC sat yderligere fokus på genterapi i de seneste år, sagde Alan Emery, der understregede, at uden internationalt arbejde ville disse resultater ikke være opnået.

Afdelingslæge Jens Michael Hertz, Klinisk-Genetisk Afdeling på Århus Kommunehospital, orienterede i sit foredrag om det verdensomspændende arbejde i Det humane Genom-projekt, der kortlægger de mellem 50.000 og 100.000 gener og lokaliserer de mutationer, der er årsag til arvelige sygdomme.

Vore ideer om værdien af liv ændres

På det medicinske område har succeskriteriet altid heddet "bevarelse af menneskeliv". Det kan synes ulogisk, når man ved, at uheldelige tilfælde som muskelsvind tidligere blev ladet i stikken.

Professor i etik, Uffe Juul Jensen, Aarhus Universitet, trak paradokset frem efter at have hørt landsformand Evald Krogs velkomst til Brickless Centre.

Her omtalte Krog lægeverdenens holdning for blot 25 år siden: At folk med muskelsvind var nogle stakler, som det nok var bedst at lade dø. En holdning, som takket være Muskelsvindfonden og andre er vendt helt om nu, så alle bestræbelser går på livsforlængende behandling.

"Også for 25 år siden diskuterede man livskvalitet. Men da tænkte lægerne "hvad slags liv vil folk med muskelsvind få?" og gjorde på den baggrund ikke noget for disse personer. For der var ingen, der pressede dem til at tage spørgsmålet op til revurdering," sagde Uffe Juul Jensen.

"Vi kan drage den erfaring, at sundhedssystemet ikke kan lægge standarden for livskvalitet uden at tage udgangspunkt i de handicappedes synspunkter. Imod det perspektiv står sundhedsøkonomerne, der er så fikserede på objektive kriterier, at de viger tilbage for at involvere disse grupper," sagde etikeren.

Når brugeren får indflydelse, bliver livskvalitet en størrelse, som til stadighed vurderes. Uffe Juul Jensen sluttede med at påpege:

"Vorre ideer om værdien af liv ændres konstant, takket være de handicappede. Deres basale ideer om ligeret er realiseret, og det har også givet alle os andre et mere værdifuldt liv."

Genterapi for muskeldystrofi på vej

Forsøg bar vist, at genterapi på Duchennes muskeldystrofi er mulig, men der er stadig teknologiske problemer at løse

Af Birger Agergaard

For tre år siden var der såvel positive som bekymrede meldinger fra den fremmeste Duchenneforsker, den amerikanske professor Eric Hoffmann, og nogen model for genterapi var ikke på banen, da han sidst besøgte Danmark.

Heller ikke under sit seneste besøg kunne han påstå, at løsningen er fundet ud i alle detaljer. Der er fortsat teknologiske problemer at løse, og han afviste at sætte årstal på.

Alligevel er forskningen nået milevidt i de mellemliggende tre år. De fleste hurdler er væk, og for få måneder siden lykkedes det hans forskergruppe på University of Pittsburgh at reparere på muskelcellerne på en mus ved hjælp af genterapi.

Desværre virkede det gen, der skulle producere det nødvendige protein, dystrofin, i under en måned. Musens immunforsvar udstødte det virus, der blev brugt til at transportere genet.

Derfor arbejder forskerholdet videre på at løse de immunologiske problemer, men også problemet med at få genmaterialet transporteret ud til samtlige muskelceller, som udgør 30 procent af kroppen.

To foredrag

Det var hovedkonklusionen på de to foredrag, Eric Hoffmann holdt i Danmark. Først på Brickless Centre-dagen i Århus og dagen efter på Muskelsvindfondens landsmøde. Det ene foredrag var rettet mod fagfolk i sundhedsvæsenet, det andet mod medlemmer af Muskelsvindfonden, men hovedindholdet var det samme.

Eric Hoffmann gik tilbage i historien for at anskueliggøre, hvor meget der er sket siden 1987, da hans forskergruppe lokaliserede det manglende genprodukt, dystrofin, der er årsag til sygdommen. I øvrigt var DMD den første sygdom, som man fandt genet på ved en gennemgang af alle kromosomer.

"For ti år siden vidste vi ikke andet, end at Duchennes muskeldystrofi (DMD) skyldtes en defekt i et gen, hvorved musklerne mangler et protein. Da vi lokaliserede det manglende gen-produkt, kunne vi se, at en behandling må ske ved en genterapi, hvor man sætter et rask genmateriale ind i kroppen, hvorved muskelcellerne repareres."

Dystrofinet er en del af den membran, der ligger om hver muskelcelle. Populært sagt er dystrofin det cement, der holder murstenene sammen, og hvis der opstår huller i murstensvæggen, bliver cellen syg.

Eric Hoffmann sammenfattede problemerne sådan:

- Størrelsen på dystrofin-genet - kan løses ved enten at skabe mini-gener eller øge transportkapaciteten
- De immunologiske begrænsninger - at immunforsvaret udstøder genet eller "transportøren"
- Transportørproblemet - den metode, der skal anvendes for at få genet ind i kroppen.

Eric Hoffmann sagde, at de to første hurdler er der god kontrol på, så nu fokuseres især på transportproblemet.

Store problemer

Hoffmann fortsatte:

"Når det ikke er lykkedes at præsentere en genterapi hidtil, skyldes det dels, at DMD-genet er ti gange større end det næststørste gen, så der har været meget store problemer med at få en virus til at transportere det rundt i kroppen, men også at få det til at trænge ind i membranen," sagde Eric Hoffmann.

"Det nemmeste ville være at sprøjte materialet direkte ind i blodbanen og få det til at nå rundt til alle muskelceller. Men det kan ikke lade sig gøre, fordi dystrofinen bliver på ydersiden af cellen. Derfor må man anvende et virus til at transportere genet, men ingen vira har hidtil været store nok til at rumme dystrofi-genet.

Det problem har vi løst, idet der for seks måneder siden er lavet et virus, der kan tage DMD-genet."

Forsøg lykkedes

Eric Hoffmann nævnte den ligeledes arvelige sygdom Cystisk Fibrose, hvor genet også er lokaliseret. Der er allerede udført forsøg med genterapi, som er relativt lettere at udføre, end det er tilfældet for DMD. Sygdommen befinder sig i lungecellerne, og forsøget består i at inhalere et virus med genmaterialet.

"For to måneder siden hed det i aviserne om dette forsøg, at det var slået fejl. Men det er ikke korrekt, for virusset afleverede det rigtige gen, men det var kroppens immunforsvar, der dræbte genet. Kroppen ville ikke acceptere så meget virus."

"En af måderne til at løse dette er at svække kroppens immunforsvar, og det er ikke nogen umulig opgave," sagde Hoffmann.

Man kan også foretage "myoblasttransplantation". Myoblast er et forstadium til en muskelcelle, der indeholder et normalt genmateriale. Man kan blande det med dystrofin-genet og transplantere det direkte ind i muskelfibrene, eller man kan få myoblasten ind i et virus, der sprøjtes ind i kroppen.

"Jeg tror, at myoblasterne er et vigtigt område, men problemet er, at man skal ramme samtlige steder, hvor problemerne er, og immunforsvaret vil måske også reagere over for dystrofinet, fordi kroppen ikke har set det før. Imidlertid har forskerne i organtransplantation lært meget de senere år om at løse de immunologiske problemer, så også på det område er vi optimistiske," sagde Hoffmann.

Vi skal "snyde" kroppen

Det der skete hos den mus, der er omtalt i starten af artiklen, var, at immunforsvaret begyndte at reagere mod virusset. Derfor handler det om at "snyde" kroppen til ikke at foretage immun-reaktioner.

"Den teori, vi arbejder på nu og har succes med, er at få genet ind ved hjælp af virusset, lade det producere dystrofin og dernæst tage virusset ud, så kun genet er tilbage. Når det ikke er blandet med virus, ser det ud til, at kroppen ikke kan 'se' genet, og vi behøver dermed ikke svække immunforsvaret.

Men problemet med at få virusset til at finde rundt til alle muskelceller eksisterer endnu, og derfor ville vi helst sprøjte virusset direkte ind i blodbanen, så det selv kan finde vej."

"Der er i dag anvendt 500 millioner dollars på genterapi-forskning uden at ét menneske er kureret. Problemet synes blot meget mindre i dag, hvor det 'kun' er et spørgsmål om teknologi."

Forskning på hunde

Hoffmann opfordrede til internationalt samarbejde om forsøgsprojekter, idet sygdommen fortsat er et så komplekst område, at forskere ikke kan arbejde alene. "Prestigen består i at løse opgaven sammen," sagde han.

Forskere med ideer til forsøgsprojekter kan kontakte Eric Hoffmanns forskergruppe, som i et vist omfang kan udføre forsøg på hunde med Duchennes muskeldystrofi. Hunde gennemlever hele sygdomsforløbet på et halvt år, og derfor vil effekten af genterapi hurtigere kunne måles, sagde han.

Han oplyste, at brugen af hunde er begrænset, fordi dyreværnsorganisationer går imod forsøg, især på store dyr. Det synspunkt forstår forskerne ikke, idet forsøgshundene lider af muskeldystrofi. Han har appelleret til forældreorganisationer om at kræve flere genterapiforsøg på hunde.

"Forsøg på hunde er meget vigtige, fordi resultaterne direkte kan sammenlignes med det, der sker med mennesker," nævnte han.

Små dyr klarer sig

Mindre dyr som katte og mus får også DMD, men her arter sygdommen sig anderledes. De klarer sig øjensynligt uden dystrofinet i lang tid. Deres mellemgulvsmuskler vokser og bliver ved med det. Hos Duchennedrenge ser man også som første symptom, at lægmusklerne bliver større, men til gengæld svinder de siden hen.

Hoffmanns forskergruppe interesserer sig meget for dyrenes patofysiologi, altså den biokemi, der bestemmer hvert enkelt dyrs udvikling. Hvis det kan klarlægges, hvordan forskellen i udviklingen hos små og store dyr opstår, kan man måske også finde en metode til at overføre smådyrenes patofysiologi til mennesket.

Alle mænd bærer DMD

En behandlingsform vil aldrig kunne udrydde DMD, fordi det ikke er nok at finde sygdommens bærere og foretage genterapi på dem. Det skyldes, at DMD er den sygdom, der mere end nogen anden opstår spontant af mutationer (ændringer af arveanlæg). Kvinder er bærere af sygdommen, men i cirka 30 procent af alle tilfælde opstår sygdommen, uden at moderen bærer anlægget for sygdommen.

På landsmødet kunne Eric Hoffmann fortælle den nyhed, at det ikke kun er moderen, der bærer sygdomsgenet. Det, som man har regnet som spontane mutationer, skyldes i stedet, at en ud af hver 40.000 sædceller hos manden vil medføre en mutation af dystrofin-genet. Alle mænd er bærere af sygdommen, oplyste Hoffmann.

Artikel fra Muskelkraft nr. 4/1996:

Medicin øger muskelstyrke

Men der er også bivirkninger ved medicin, viser erfaringer i udlandet

Af Birger Agergaard

En lang række erfaringer med medicinbehandling af personer med Duchennes og Beckers muskeldystrofier er høstet i Canada og England. Herhjemme vil lægerne komme til at diskutere, om det giver anledning til ændringer i forhold til nu, hvor kun personer med Myasthenia Gravis får medicin.

På Brickless Centre-dagen talte de to professorer, Michael Brooke, University of Alberta, og Victor Dubowitz, Hammersmith Hospital i London, om omfattende undersøgelser, der er foretaget af medicins virkning på muskelstyrken, men også om medicinens bivirkninger.

Michael Brooke refererede resultater af behandling med prednison til personer med Duchennes og Beckers muskeldystrofier. I forhold til placebogruppen (patienter, som får "snydemedicin" uden virkning) var der en klar effekt. Undersøgelserne startede for ti år siden og varer ved, og mellem en tredjedel og halvdelen af personerne tager fortsat medicin.

Øget muskelstyrke

Behandlingen gav en hurtig øgning af muskelstyrken. Det forbedrede fysiske niveau holdt sig i tre år eller længere, men til gengæld opstod der bivirkninger hos mange, og en del måtte derfor gå ud af forsøget. En af bivirkningerne var vægtforøgelse.

Muskelstyrken blev øget så meget, at forsøgspersonerne i gennemsnit kunne løfte 20 procent mere end de, der ikke fik prednison.

I et forsøg på at mindske bivirkninger blev et syntetisk steroid ved navn Deflazacort testet på en mindre gruppe. Resultatet ser lovende ud, idet effekten på muskelstyrken er den samme, i hvert fald det første år, og bivirkningerne er blevet halveret. Dog måtte nogle deltagere trække sig ud på grund af vægtforøgelse.

Cellen må beskyttes

Michael Brooke, sagde, at der er to måder at udvikle og behandle sygdomme som muskeldystrofi. I en genetisk betinget sygdom er den logiske metode at identificere genet og reparere på det. Men indtil en genterapi er realistisk, er det nødvendigt at udrede og behandle de faktorer, der forårsager ødelæggelse af muskelcellerne.

"I Duchennes muskeldystrofi er det ikke mangelen på dystrofin, der dræber cellen. Derimod sker det ved, at kalcium trænger ind, og en lang række andre faktorer udløses, og tilsammen er de skyld i, at cellen ødelægges. Behandling mod alle disse faktorer må derfor ske som en kombinationsbehandling, der har til formål at beskytte cellen," sagde den canadiske professor.

Han understregede, at sådanne former for behandling aldrig vil kunne kurere sygdommen, men vil kunne sinke progressionen.

Ubesvarede spørgsmål

Også de engelske undersøgelser viste gode resultater med prednison. Victor Dubowitz oplyste, at prednison-gruppen i de engelske forsøg klarede sig markant bedre end placebo-gruppen. For at mindske bivirkningerne har man forsøgt at give 0,75 mg prednison pr. kg legemsvægt dagligt i 10 dage om måneden.

Effekten ved at øge prednison fra 0,75 mg til 1,5 mg var meget begrænset. "Der er dog stadig ubesvarede spørgsmål, ikke mindst om prednison bør anvendes 'i det uendelige', og om det vil blive muligt at undgå bivirkningerne," sagde Dubowitz.

Kommende forsøg vil blandt andet handle om at give prednison i meget små doser i tidligt diagnosticerede tilfælde af Duchennes muskeldystrofi.

Om Deflazacort sagde Dubowitz, at virkningerne ser ud til at være lige så gode som for prednison, men han hæftede sig dog ved de bivirkninger, der fortsat er.

"Den eneste form for muskelsvind, vi kan behandle godt i øjeblikket, er Myasthenia Gravis."

Skal diskuteres blandt børnelæger

I Danmark foregår behandlingen af personer med Duchennes og Beckers muskeldystrofier på børneafdelinger, og derfor er det især pædiatere, som har interesse i at følge debatten om medicinbehandlingen af disse muskelsvindsygdomme.

Cheflæge på Institut for Muskelsvind, Jes Rahbek, oplyser, at han nu vil lægge op til en diskussion blandt de danske børnelæger.

Overlæge Karen Taudorf, som er formand for Dansk Pædiatrisk Selskabs neurologiske udvalg, deltog på Brickless Centre-dagen. Til Muskelkraft sagde hun efter foredragene:

"Jeg er meget interesseret i, at vi undersøger det her nærmere. Neurologiudvalget vil gerne diskutere det, eventuelt med Muskelsvindfonden.

Vi må gå litteraturen igennem og vurdere erfaringerne i Canada og England. Hvis de holder, må vi også tale med muskelsvindpatienterne, og så kan konklusionen blive, at vi giver en anbefaling til de danske læger om at anvende medicin i behandlingen. Udvalget kan naturligvis ikke diktere nogen fælles holdning blandt lægerne, men det er bedst, hvis vi kan opnå enighed," sagde Karen Taudorf.

Artikel i Muskelkraft nr. 4/1996:

Vi skal være gode til at informere

Canadisk respirationsundersøgelse viste, at to ud af tre ikke blev informeret godt nok

Af Birger Agergaard

Det er de to danske respirationscentres mål, at personer med respirationsproblemer bliver så grundigt informeret om fordele og ulemper ved mekanisk ventilation, at de kan træffe et reelt informeret valg.

I Danmark er der ikke foretaget undersøgelser af informationsgraden. På Brickless Centre-dagen refererede overlæge Ole Nørregaard på Respirationscenter Vest, Århus Kommune-hospital, i stedet en undersøgelse fra Ontario, Canada:

Personer med neuromuskulære sygdomme, som bliver mekanisk ventileret, blev spurgt, om de havde et informeret valg, da de enten startede en respirationsbehandling eller fik en permanent tilslutning. 38 procent svarede ja, mens 62 procent svarede nej.

"Det bør vi kunne gøre bedre i Danmark, og det gør vi også," sagde Ole Nørregaard.

En af årsagerne til den store andel af nejsvar er, at mange respirationsbehandlinger starter i akutte situationer, hvor der ikke er tid til information.

Andre undersøgelser har vurderet respiratorbrugernes livskvalitet. En af undersøgelserne har opstillet et mål for mental og fysisk sundhed, og her lå personer med neuromuskulære lidelser over gennemsnittet, sagde Ole Nørregaard.

ALS er noget andet

Overlæge Erik Jacobsen, Respirationscenter Øst på Rigshospitalet, talte om ALS-patienters respirationsproblemer, som er anderledes end for personer med andre neuromuskulære sygdomme.

Progressiviteten i ALS er så stor, at når en patient får problemer med vejrtrækningen, vil de i gennemsnit kun leve et år, nævnte han. Sygdommen skrider ubønhørligt frem, og en respirator forlænger ikke liv.

"Vi skal informere og diskutere mulighederne med patienterne, og vi skal demonstrere de remedier, der er til rådighed," sagde han.

Blandt ALS-patienter, der skal ventileres, vælger de fleste CPAP-masker, mens der er flere ulemper end fordele ved trakeostomi, sagde Erik Jacobsen. Han påpegede, at trakeostomi fratager ALS-patienten den sidste taleevne. Fordelene ved trakeostomi er især, at der foregår en kontrolleret og sikker ventilation.

Debat om ALS

Jette Møller, ALS-konsulent i Institut for Muskelsvind, var ikke enig med Erik Jacobsen i, at en trakeostomi fratager patienterne den sidste rest af tale. Jacobsen medgav, at mange allerede har mistet talen, før de trakeotomeres. Men ALS-patienter har svært ved at bruge deri sidste rest at tale på grund af den ballon, der sidder i luftrøret hos trakeotomerede personer for at hindre fejlsynkning, understregede overlægen.

Cheflæge Jes Rahbek, Institut for Muskelsvind, kommenterede Erik Jacobsens oplysning om, at trakeostomi ikke kan forlænge liv for patienter med ALS, og han bad om overlægens kommentar til, at respiratoren ifølge en amerikansk undersøgelse giver patienten en højere livskvalitet.

Erik Jacobsen fandt dette korrekt, men sagde, at i USA kan patienten lave en kontrakt med lægen om, at der må slukkes for respiratoren, når patienten ikke ønsker at leve længere. Det er ikke muligt i Danmark, og derfor er overlægen nervøs for konsekvenserne i den sidste del af patientens liv.

Jes Rahbek replicerede, at når der er tale om hjemmerespiratorbrugere, kan patienten selv vælge at afbryde respiratoren, som er et hjælpemiddel, ikke en behandlingsform.

