



Medfødte stoffskiftesykdommer

Undervisning for farmasøyter 2017

Erle Kristensen

Overlege, Nasjonal kompetansetjeneste for medfødte stoffskiftesykdommer

Plan for den neste timen



- Generelt om metabolske sykdommer
- Kasuistikk
- Behandling av metabolske sykdommer – felles prinsipper
- Hvilke medikamenter bør være raskt tilgjengelig?

- Presenterer seg fra fosterliv til alderdom
- Over 1500 kjente sykdommer
- Symptomer etterlikner andre sykdommer
- Den samme tilstanden kan presentere seg akutt eller kronisk forløp
- En og samme tilstand kan ha et mildt eller alvorlig forløp
- De fleste metabolske sykdommer arves autosomalt recessivt



Metabolske sykdommer –
Sjeldne hver for seg...

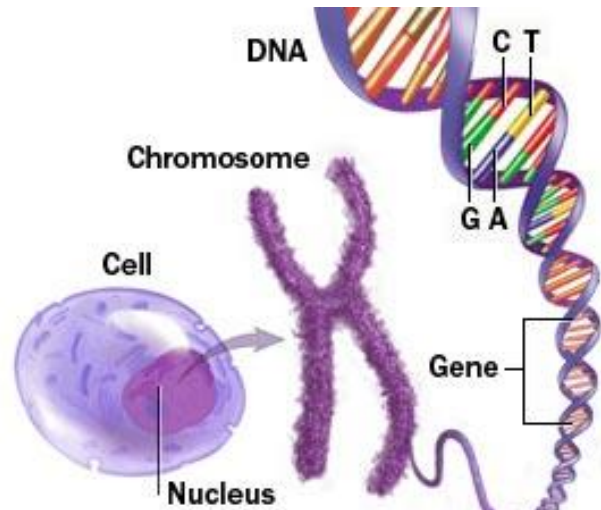


METABOLSKE SYKDOMMER

- 1500 sykdommer
- Insidens 1:5000 – 1:200 000
- Antatt total insidens 1:2500 – 1:4000

... til sammen ikke helt uvanlig

Arvegang

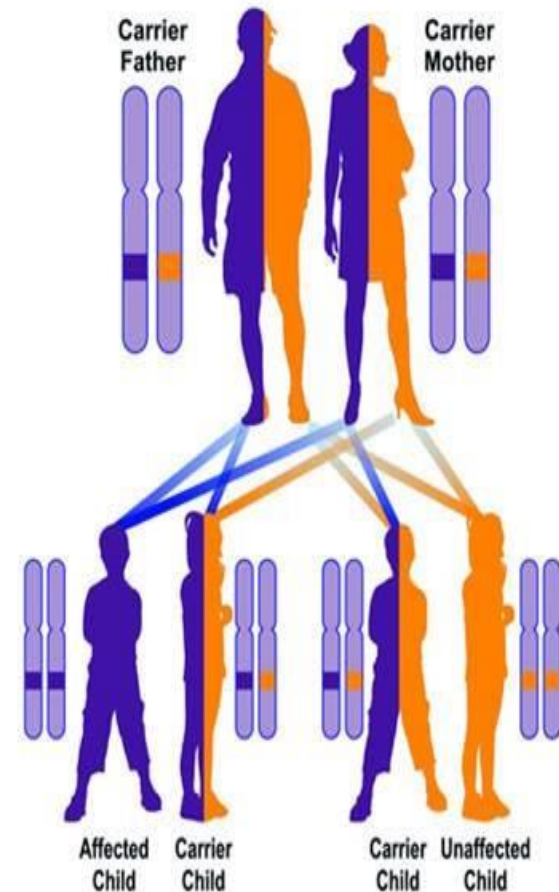


© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

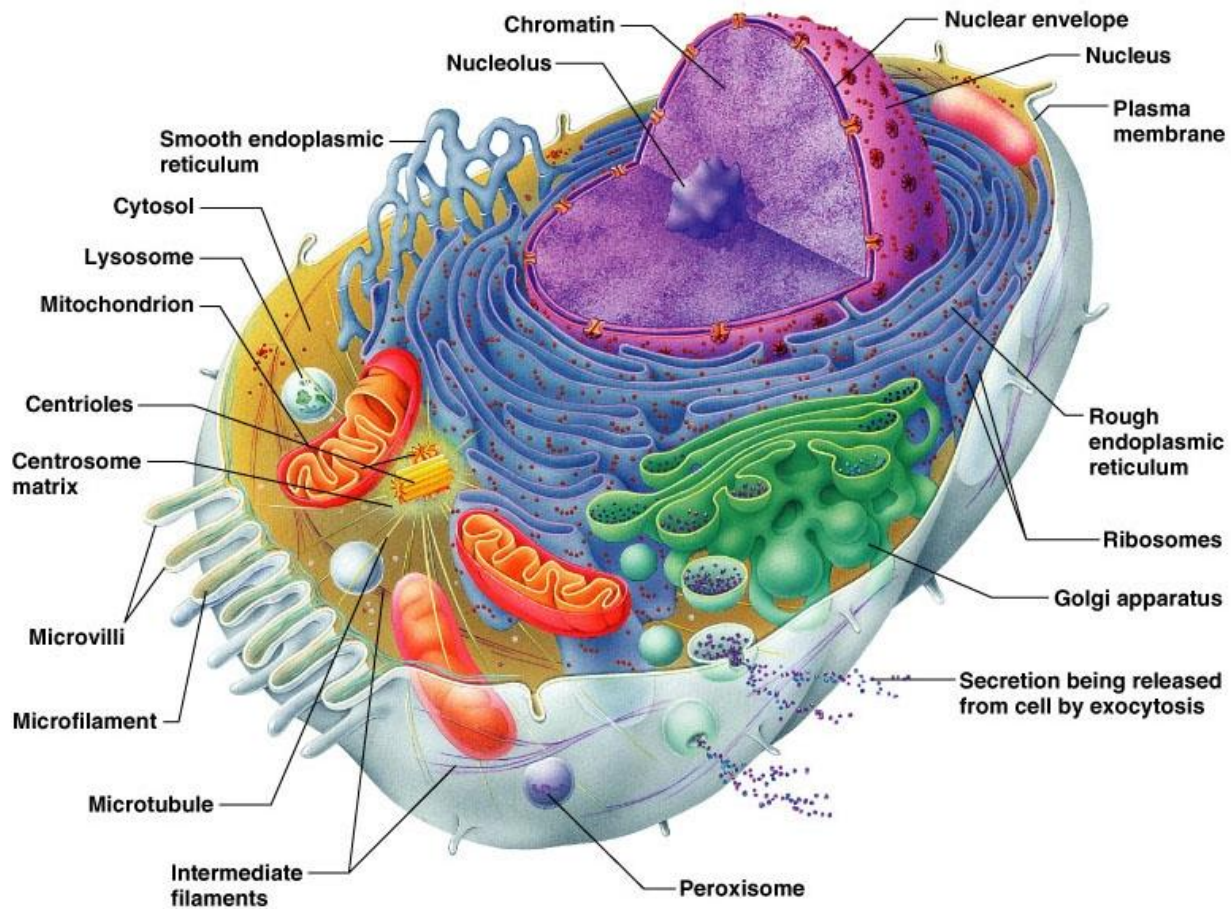
Autosomal recessiv arv er vanligst

- 25% av barna blir friske
- 25% av barna blir syke
- 50% av barna blir bærere

Autosomal Recessive



Cellen



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

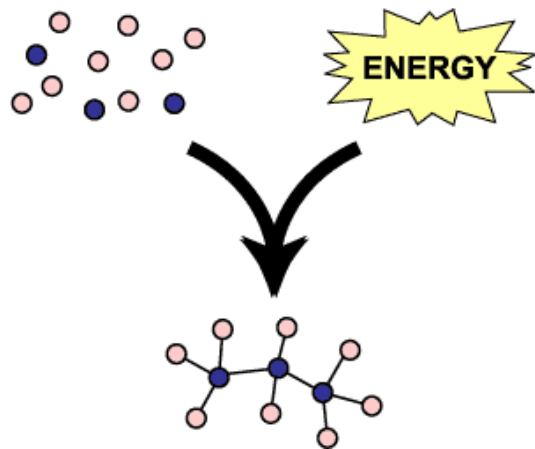
ANABOLE TILSTANDER



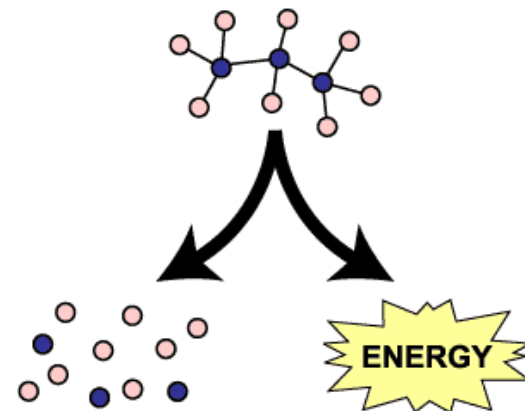
KATABOLE TILSTANDER



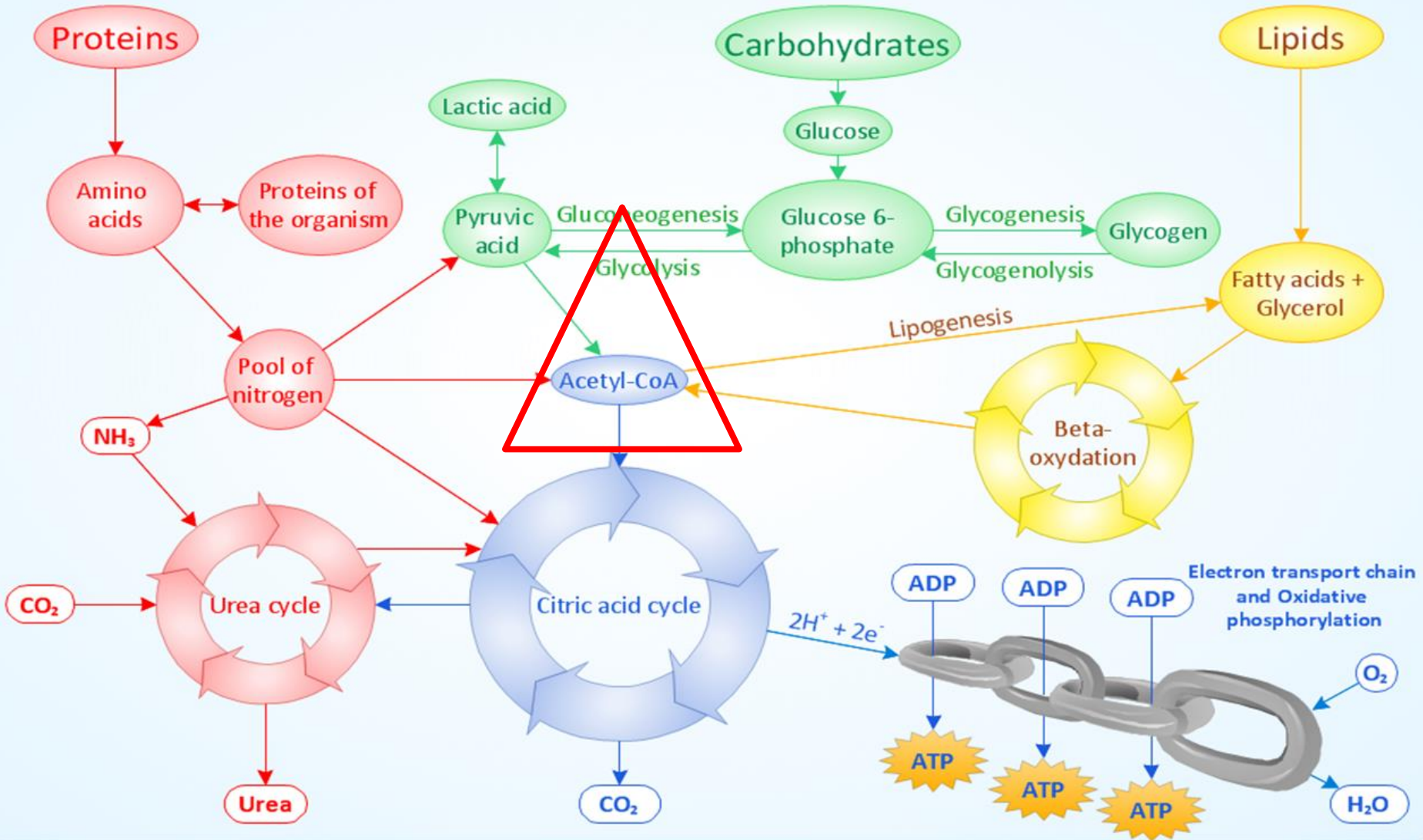
ANABOLISM



CATABOLISM



Oversikt intermedicær metabolisme




Metabolske sykdommer kan ha tre ulike presentasjoner

Forgiftninger

Defekt
syntese eller
nedbrytning
av komplekse
molekyler

Energisvikt



**Defekt syntese
eller
nedbrytning
av komplekse
molekyler**

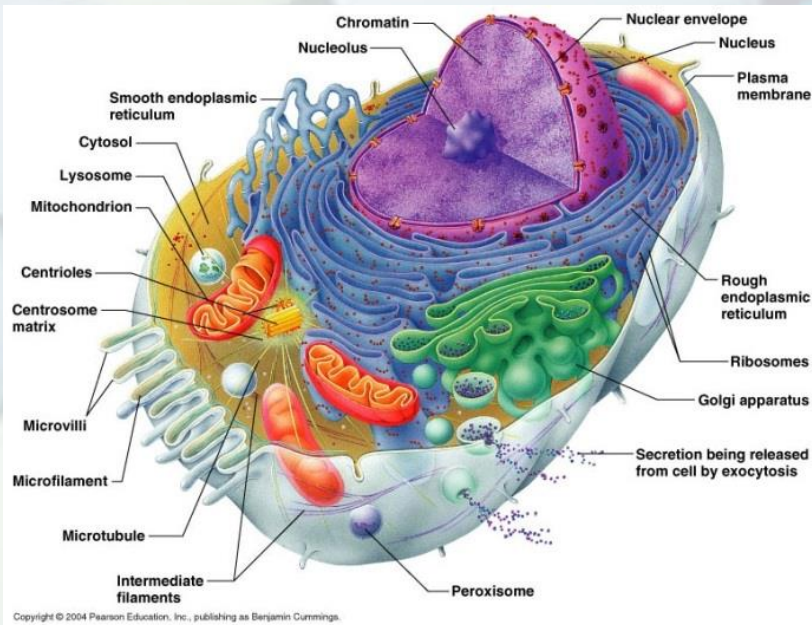
Langsom progresjon av symptomer
Ingen akutte metabolske kriser
Diett har liten eller ingen effekt

Mucopolysakkaroidoser

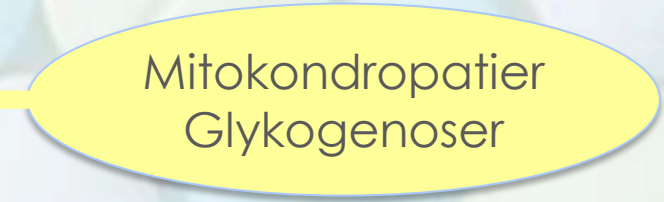
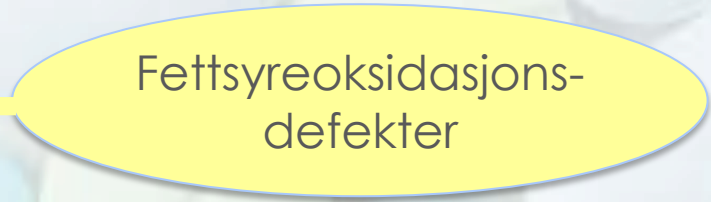
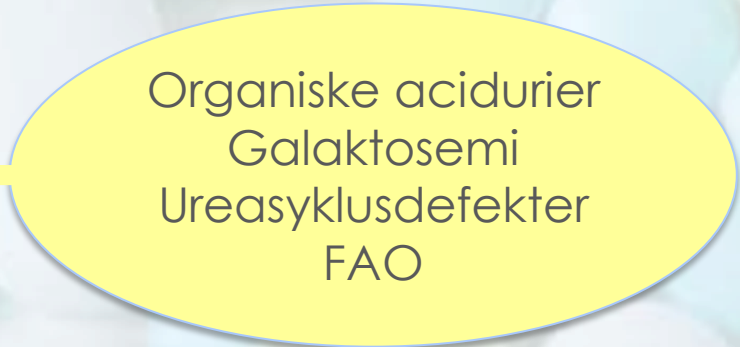
Opphopning av
glukosaminoglykaner i
lysosomer



Grove ansiktstrekk
Organomegalier
Skjelettaffeksjon
Etter hver mental
retardasjon og
atferdsendringer



Aktuell behandling:
Stamcelletransplantasjon
Enzyme replacement therapy



Kasuistikk



Førstegangsfødende frisk mor

Norske foreldre, ikke kjent slektskap

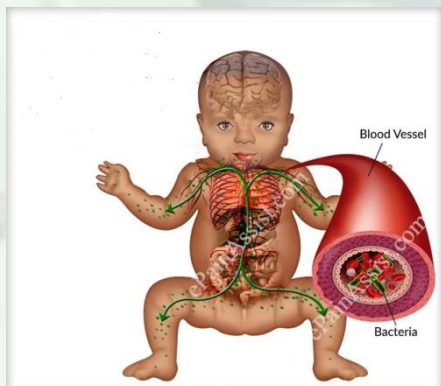
Elektivt keisersnitt i uke 37 pga estimert vekstavvik -20% og seteleie

Sprek gutt med FV 2110 g, FL 50 cm, HO 33 cm

Fra 2. levedøgn spisevansker og slapphet. Foreldre synes han puster fort

3. levedøgn: Innlagt lokalsykehus med 10% vekttap

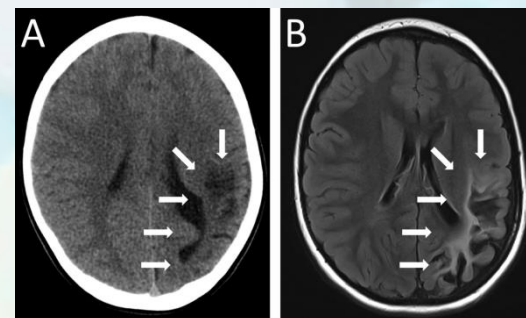
Differensialdiagnoser



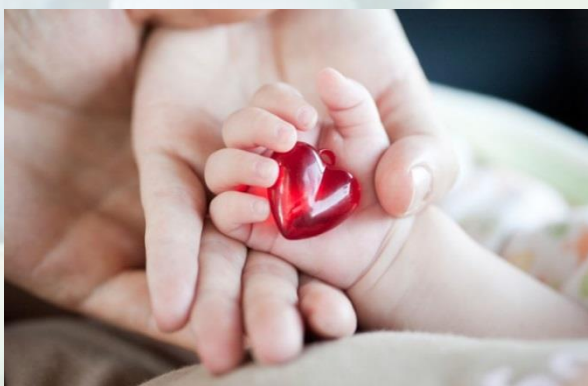
Neonatal sepsis?



Meningitt?



Hjerneslag?



Medfødt hjertefeil?



Medfødt stoffskiftesykdom?

Etter hvert uttalt hypotoni,
kramper, apnoer.

Intubert.

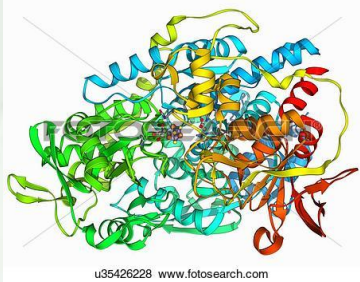
5. levedøgn: Overflyttes OUS for
videre utredning og behandling.



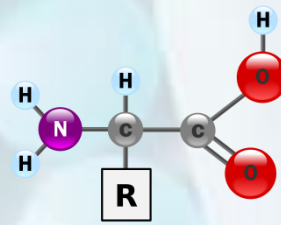
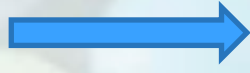
Ved ankomst OUS er barnet
intubert, komatøst.

Ammoniakk kl 21.30: 1342 $\mu\text{mol/L}$

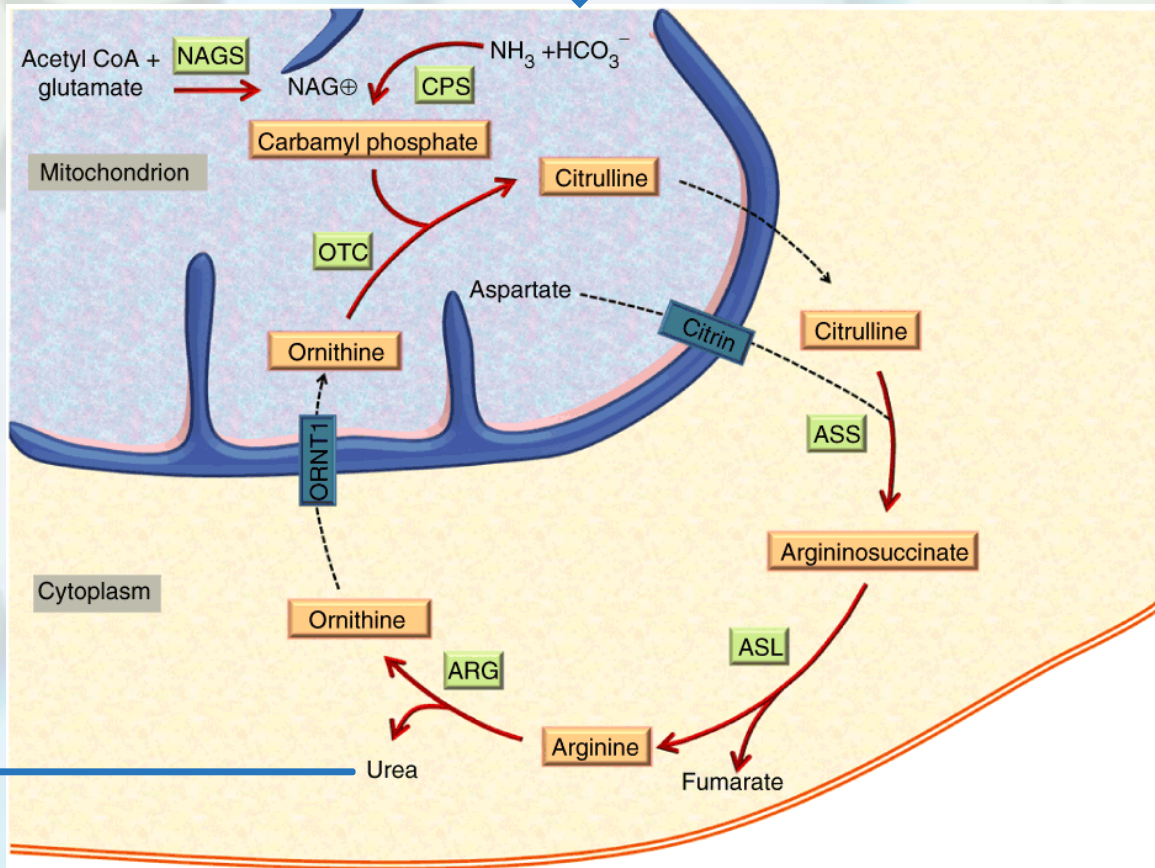
Ammoniakk kl. 23.30: **1708** $\mu\text{mol/L}$



u35426228 www.fotosearch.com
Protein



Aminosyre



HYPERAMMONEMI

- Irritabilitet
 - Nedsatt sugeevne
 - Hyperventilasjon og pressende respirasjon
 - Oppkast
 - Ustabil kroppstemperatur
 - Hjerneødem
 - Hjerneblødning
 - Encefalopati
 - Letargi og koma
 - Epileptiske anfall
-
- Irreversibel hjerneskade
 - Svekket kognitiv funksjon og forsinket utvikling

Tilbake til Gunnar – behandling av hyperammonemi

Mistanke om metabolsk sykdom!

- SOS-regime: iv glukose, evt insulin
Forhindre katabolisme
- Ammoniaksenkende midler
- Forberede dialyse ved ammoniakk > 400 som ikke faller raskt

Dagen etter var ammoniakkverdien falt til < 100

AMMONIAKSENKENDE BEHANDLING

- NITROGEN SCAVENGERS
- Natrium-benzoat: Binder glycin, skilles ut som hippursyre i urin
- Na-fenylbutyrat: Binder glutamat, skilles ut som phenylacetoglutamat i urinen

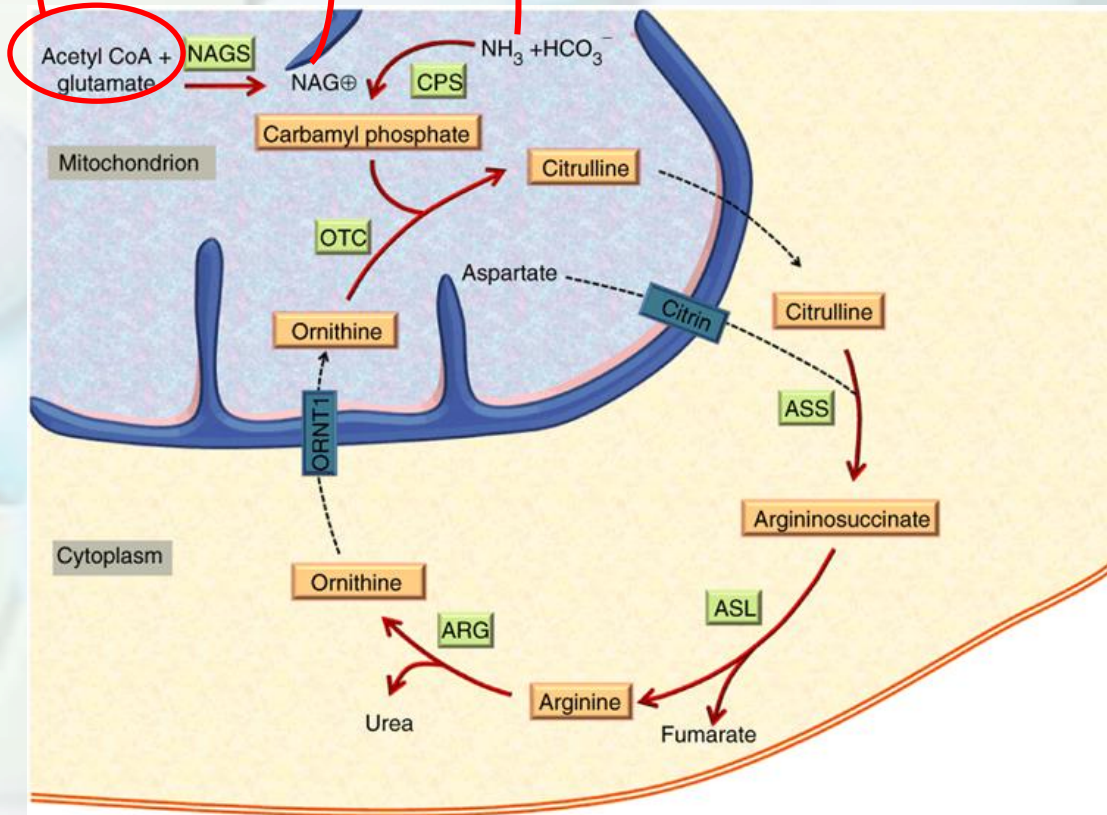
- SUBSTANSANALOG
- Cargluminsyre: Liknende struktur som N-acetylglutamat, et inngangssubstrat i ureasyklus
- Brukes for ved NAGS-deficiency, men også ved CPS1-deficiency
- Har ikke effekt ved distale ureasyklusdefekter
- Brukes også ved organiske acidurier

Glycin + Na-Benzoat -> Hippurat

Glutamat + NH₃ → glutamin fenylacetat + Na fenylbutyrat

↓
fenylacetylglutamin

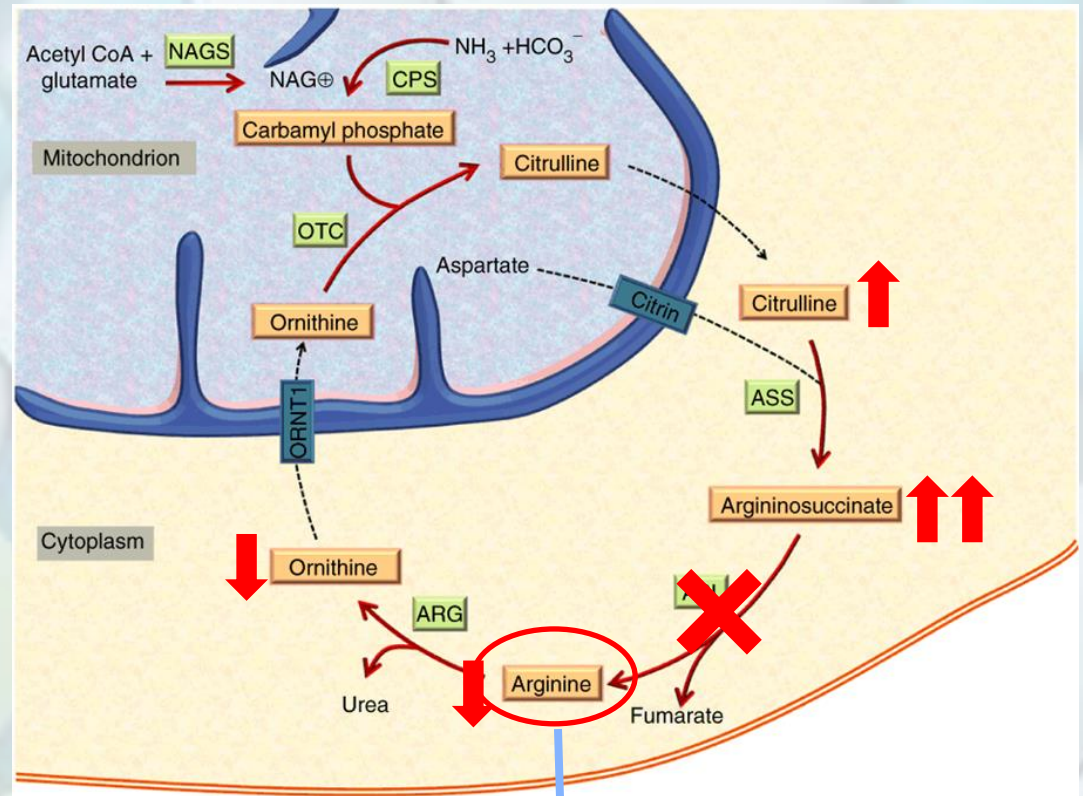
Carbaglu
≈ NAG



Tilbake til Gunnar

Metabolsk utredning:

- Argininosuccinat ↑↑
- Citrullin ↑
- Ornitin ↓
- Arginin ↓



Forenlig med
arginino succinat lyase defekt (ASLD)

Prinsipper for behandling av metabolske sykdommer

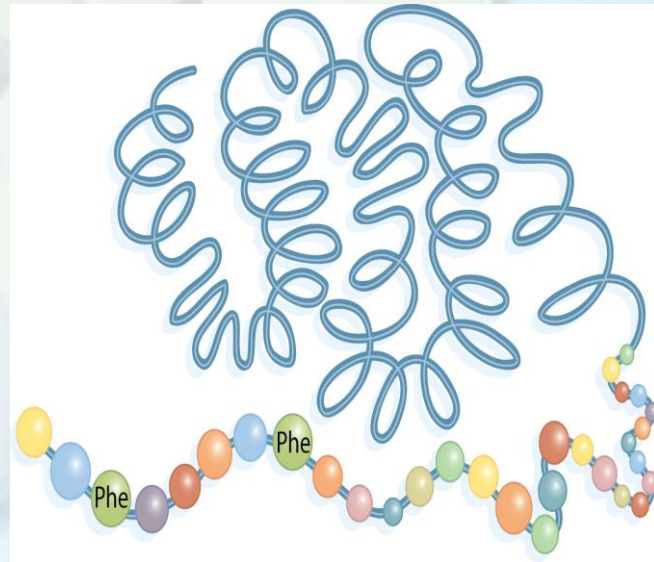
1. Fjerne forløpere til blokket i metabolismen:
aminosyrer, fettsyrer
2. Forhindre katabolisme
3. Eliminere toksiske metabolitter
4. Aktivere enzymer gjennom tilførsel av
kofaktorer

1. Fjerne forløpere til blokket i metabolismen



DIETTBEHANDLING

eks aminosyrer



Essensielle
aminosyrer, n=9

glycin alanin

leucin

asparagin

tryptofan

cystin

isoleucin

serin

treonin

aspartamsyre

metionin

valin

glutaminsyre

tyrosin

arginin

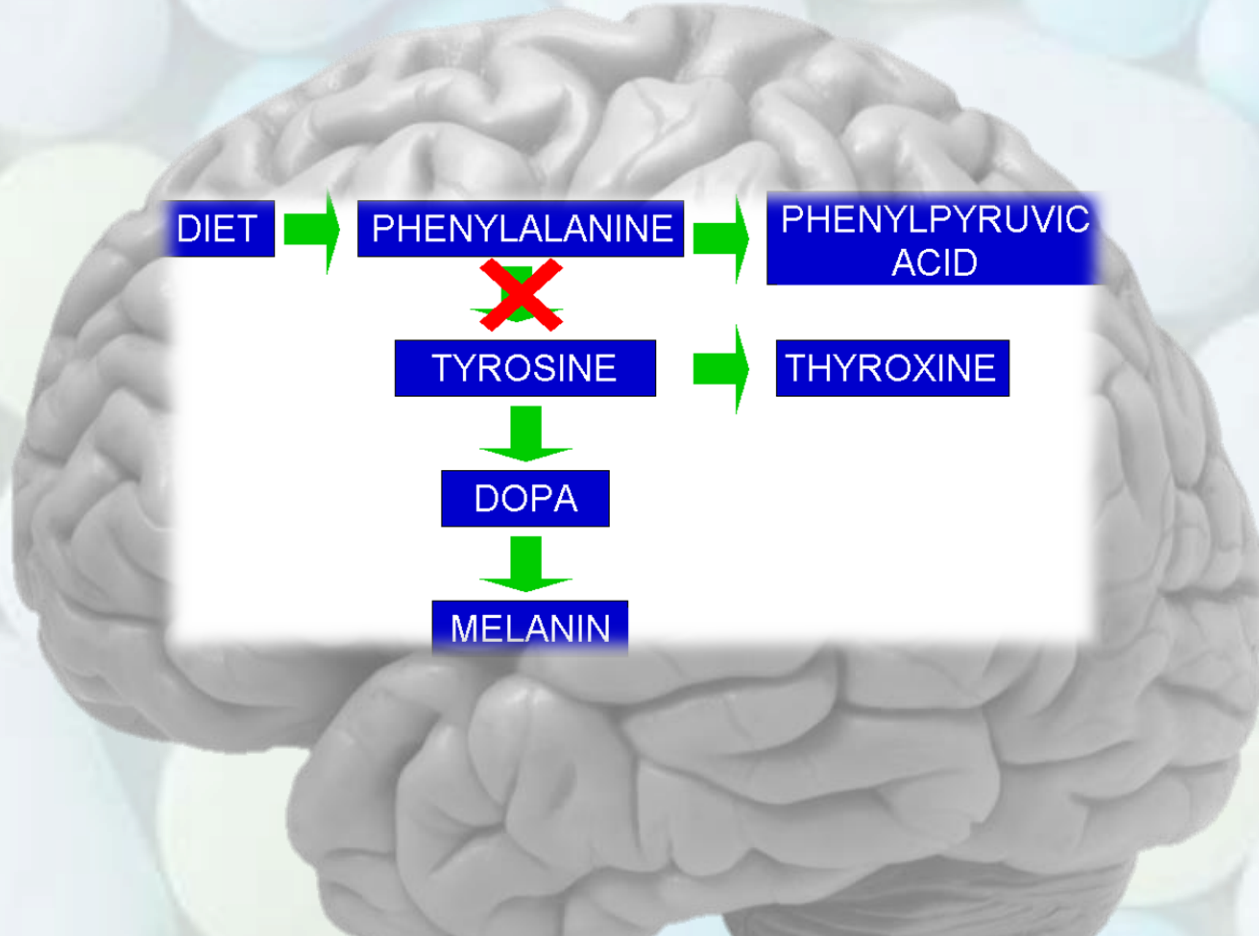
lysin

fenylalanin

glutamin

histidin

prolin

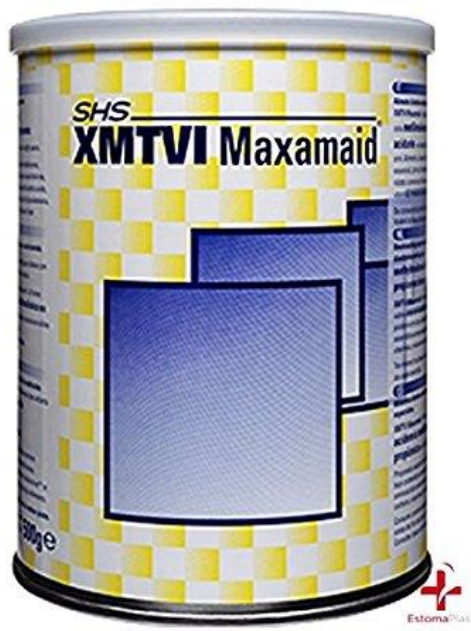
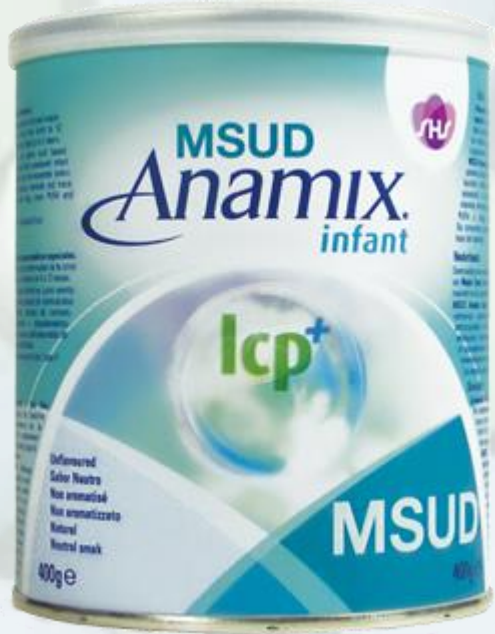


↑ Fenylalanin → giftig for hjernen

Tyrosin → for lite signalsubstanser i hjernen
→ for lite til å bygge kroppens proteiner
→ mindre pigment

High Phenylalanine Foods:	Low Phenylalanine Foods:
<p>Fish</p> <p>Meat</p> <p>Beans</p> <p>Dairy</p> <p>Diet Soda</p> <p>Wheat</p> <p>Eggs</p> <p>Nuts & Legumes</p> <p>High-Protein Foods</p> <p>ASPARTAME</p>	<p>Most Vegetables</p> <p>Most Fruit</p> <p>Sugars</p> <p>Special Formula</p> <p>Special Breads</p> <p>Cookies</p> <p>Crackers</p> <p>Low-Protein Foods</p>





2. Forhindre katabolisme



SOS-regime

- Høydose glukose, per os eller iv
- Evt insulin
- (Evt fett eller protein)



- Mål: Tilføre rikelig med kalorier i form av karbohydrater for å forebygge eller reversere katabole prosesser
- Alltid starte med noe protein etter 24-36 timer

Peroral SOS-blanding, mengde og konsentrasjon basert på barnets alder

ALDER	GLUKOSEPOLYMER* Mengde blandes i vann til 100 ml	ENERGI/ 100 ML	DØGNMENGDE	ANTALL MÅLTIDER
0-6 mnd	10 gram Resource	40 kcal	150-200 ml/ kg	Hver 2.-3. time, DAG OG NATT
6-12 mnd	12 gram Resource	48 kcal	120 – 150 ml/ kg	“
1-2 år	15 gram Resource	60 kcal	95 ml/ kg	“
2-6 år	20 gram Resource	80 kcal	1200-1500 ml	“
6-10 år	20 gram Resource	80 kcal	1500-2000 ml	“
>10 år	25gram Resource	100 kcal	2000 ml	“

Andre glukosepolymerer, som Fantomalt eller Super Soluble Maxijul kan også brukes

3. Eliminere toksiske metabolitter



Leucine

Valine

Isoleucine

MSUD

2-Oxoisocaproic

2-Oxoisvaleric

2-Oxo-3-methylvaleric

Isovaleryl-CoA

2-Methylmalonic acid semialdehyde

2-Methylbutyryl

Triglyl-CoA

3-Methylcrotonyl-CoA

2-Methyl-3OHbutyryl-CoA

3-Methylglutaconyl-CoA

3-OH-3-Methylglutaryl-CoA

Propion-syreemi

Propionyl CoA

Acetyl-CoA

Threonine
Methionine
Fatty
Choles

Metylmalon-syreemi

2-Methylmalonyl-CoA

Succinyl CoA



Propion-syre



Medikament/ Styrke	Dose, administrasjon	Virkningsmekanisme	Bivirkninger
L-karnitin Biocarn® sirup 303 mg/ ml L-carn® 200 mg/ ml	200 mg/ kg/ d iv fordelt på 4 doser ≤ 100 mg/ kg / d p.o. fordelt på 3 doser	Binder seg til toksiske metabolitter og utskilles i urin Transporterer langkjedet fett gjennom mitokondrie-membranen	Magebesvær ved høye mengder per os Hypertensjon Takyarytmier
Metronidazol Flagyl® mikstur 40 mg/ ml Tabletter	10 mg/ kg/ d fordelt på 2-3 doser. Gis første 7-10 dager hver mnd	Reduserer mengden propionsyre-produuserende bakterier i tarm.	Obs nevropati Cytopeni Metallsmak

Medikament	Styrke	Dose/ administrasjon	Virkningsmekanisme
Na-benzoat 100 mg/ ml	Ingen fortynning nødvendig	Metningsdose: 250 mg/ kg over 2 timer iv Vedlikehold: 250 mg/ kg/ d Enten som iv infusjon, eller per os fordelt på 4 doser per døgn Max 500 mg/ kg/ d	Ammoniakk bindes til glycin og skilles ut i urin
Na-fenylbutyrat 200 mg/ ml (Ambutyrat® 2g/ 10 ml = 200 mg/ ml)	Fortynnes med glukose 100 mg/ ml til en konsentrasjon av Na-fenylbutyrat 100 mg/ ml	Metningsdose: 1-2 mmol/ kg (2-4 ml/ kg av utblandet løsning på 0,5 mmol/ ml) over 2 timer iv Vedlikehold: - 1,2 mmol/ kg/ d ved OTC og CPS1-defekter - 1-2 mmol/ kg/ d ved ASS og ASL - Kontinuerlig eller fordelt på 4 doser	Ammoniakk bindes til glutamin og skilles ut i urin
Argininklorid NAF® 1 mmol/ ml (210 mg/ ml) (argininhydroklorid)	Fortynnes med glukose 100 mg/ ml til en konsentrasjon av argininhydroklorid på 0,5 mmol/ ml	Metningsdose: 1-2 mmol/ kg (2-4 ml/ kg av utblandet løsning på 0,5 mmol/ml) over 2 timer iv Vedlikehold: - 1-2 mmol/ kg/ d ved OTC og CPS1-defekter - 1-2 mmol/ kg/ d ved ASS og ASL - Fordelt på 4 doser	Øker ammoniakkskillelse i ureasyklus Surt. Følg pH, evt gi buffer. Kan gi hudnekrose ved ekstravasering.
Kargluminsyre (Carbaglu®) Tbl à 200 mg	200 mg tbl Løses i vann, gis p.o.	Metningsdose: 100-200 mg/ kg po Vedlikehold: 200 mg/ kg/ d fordelt på 4 doser p.o.	Stimulerer N-acetylglutamat syntase i ureasyklus

Fra Metodebok i nyfødttmedisin, UNN, femte utgave juni 2017

Medikament	Styrke	Dose/ administrasjon	Virkningsmekanisme
Na-benzoat (Amzoate® kpsl 250 mg)	Kan løses i vann og gis p.o.	≤ 250 mg/ kg/ d fordelt på 3-4 doser Maks 12 g/ d Unngå å blande med sure væsker ®®®	Bindes til glycin og skilles ut i urin Obs karnitinmangel og hypokalemi
Na-fenylbutyrat 200 mg/ ml (Pheburane® 483 mg/g granulater, flasker à 174 g)	Kan blandes med melk (dårlig løselig i vann) og gis p.o.	<20 kg: ≤ 250 mg/ kg/ d >20 kg: 5g/ m ² /d, maks 12 g/d Fordeles på 3-4 doser	Bindes til glutamat og skilles ut i urin Obs karnitinmangel og hypokalemi
Arginin (Amargine® 250 mg kpsl) (argininhydroklorid)	Kan løses i vann og gis p.o.	<20 kg: 100-300 mg/ kg/ d >20 kg: 2,5-6 g/ m ² / d, maks 6 g/ d Fordeles på 3-4 doser Dosering avhenger av type ureasyklusdefekt Lysømfintlig	Øker ammoniakutskillelse i ureasyklus

Kargluminsyre
(Carbaglu®)
Tbl à 200 mg

Carbaglu, DISPERGERBARE TABLETTER:

Styrke	Pakning Varenr.	Refusjon ¹ Byttegruppe	Pris (kr) ²	R.gr. ³
200 mg	5 stk. (boks) 024112	- -	4485,00	C
	60 stk. (boks) 014889	- -	52870,80	C

Øker CPS1 i
ilus

Fra Metodebok i nyfø

To improve compliance



Ravicti is

First and only Liquid oil Glycerol Phenyl Butyrate -and the most comprehensively documented NH₃ scavenger for HA in UCD

that

lead to improved adherence and ammonia control

by

the unique Pharmacokinetic profile and the convenient low volume formulation → potentila strict treatment targets and patients outcome

leading to

Payers

Less hospitalization

Physicians

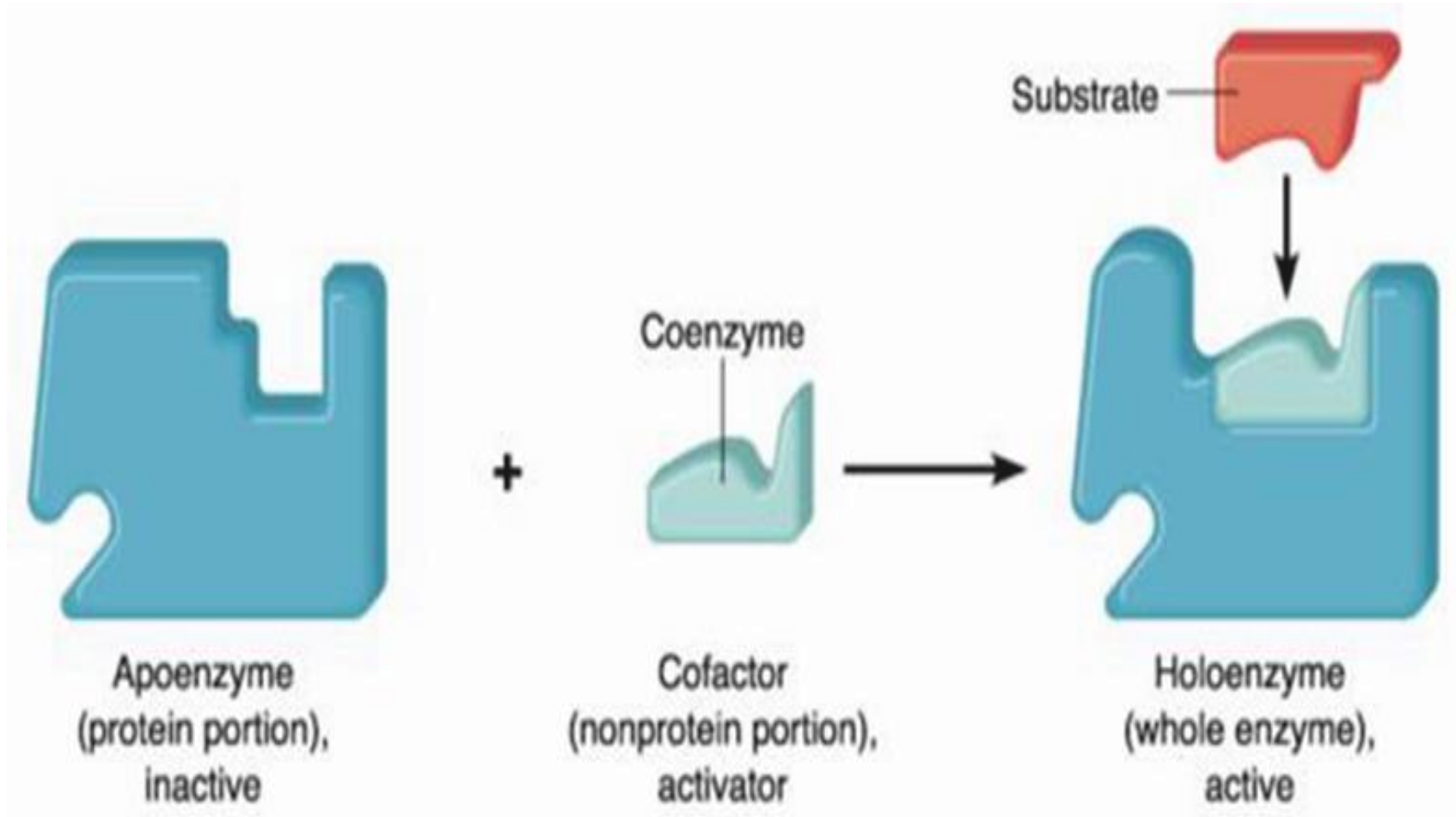
More stable

Families

Less worry and life with



4. Aktivere enzymer - kofaktorer



Vitamin/ kofaktor	Dosering	Indikasjon
Vitamin B1, tiamin Tiamin inj. 25 mg/ ml	100 mg x 2 iv. 10 mg daglig	pyruvat dehydrogenase defekt eller MSUD
Vit. B2, riboflavin Kapsler à 50 mg	50 mg x 2 Åpnes og blandes i vann	Multippel CoA dehydrogenase defekt
Vit. B6, pyridoksin Inj. NAF 50 mg/ ml Mikstur 10 mg/ ml Tbl NAF 40 mg	50 mg x 2 iv 100-250 mg per os	Pyridoksinavhengige kramper Homocystinuri
Vit. B7, biotin Kapsler à 10 mg	10 mg x 2 p.o Åpnes og blandes i vann	Propionsyreemi Multippel karboksylase defekt Biotinidasedefekt
Vit. B12, cobalamin Hydroksycobalamin	1 mg i.m. dag 1 og dag 3	Metylmalonsyreemi

Medikament	Hvor finnes de	Holdbarhet	Hvordan gis det og hvor
Vitamin B1 Tiamin hydrochlorid 100 mg/ml	Ligger i kurven.		<u>I.v. admin</u> over ca 20 min. Gis uforynnet sentralt, fortynnes 1:3 dersom perifer tilgang. <u>Po admin</u> : pr sonde m/sukker eller vann (kan være kvalmende)
Vitamin B2 Riboflavin 50 mg® (Vitamin B2 5 mg/ml)	Står i po. med. skap <i>Ikke i basislager</i>		<u>Po admin</u> . <u>I.v. admin</u> . (Bestilles ved evt behov)
Vitamin B6 Pyridoksin NAF® 50mg/ml inj væske Pyridoxin NAF 40 mg tabl Pyridoxalfosfat tabl	Ligger i kurven. Står i po. med. skap Står i po. med. skap		<u>I.v. admin</u> , bland 1:1 sentralt 1:5 perifert over ca 20 min <u>Po admin</u> : per sonde med mat/glucose. <u>Po admin</u>
Vitamin B12 Depot Hydroxokobalamin 1 mg/ml	Ligger i kurven.		<u>I.m. injeksjon</u> Sakte. Annen hvert lår pr. dose.
L-Carnitin L Carn® 200mg/ml	Ligger i kurven.	6 timer trukket opp i sprøyte. 24 timer pr. os.	<u>Iv admin</u> : blandes 1:1 sentralt, 1:5 perifert. Admin over ca 20 min <u>Po admin</u> : per sonde, blandes med mat eller glucose.
Biotin Biotin kapsler 10 mg (Biotin injeksjonsvæske)	Ligger i kurven Er ikke i basis <i>Ikke i basislager</i>		<u>Po admin</u> . <u>Iv admin</u> (Bestilles ved evt behov)
L-Arginin Amargine® Argininhydroklorid 1 mmol/ml	Ligger i kurven Ligger i kurven		<u>Po admin</u> . <u>Iv admin</u>
L-Citruline pulver	Ligger i kurven		<u>Po admin</u> .
Na-Fenylbutyrat Ambutyrate® 200mg/ml Ammonaps 940mg/g Utgått, dere har nå Pheburane gran 483 mg/g	Ligger i kurven Står i kjøleskap Står i po. med. skap		<u>Iv admin</u> : Fortynnes 1:1 i glukose <u>Po admin</u> . Blandes med glukose / vann
Carbamylglutamat Carbaglu® 200mg/tabl	Står i kjøleskap <i>NB Bør ha minimum 6 bokser i beredskap</i>	1 mnd etter anbrudd i RT (skal ikke stå i kjøleskap etter anbrudd)	<u>Po admin</u> . Blandes i sterilt vann, gis pr sonde. Skyll sonden umiddelbart.
Na-Benzoeate Amzoate® 200mg/ml Amzoate pulver 250g	Ligger i kurven Ligger i kurven		<u>Iv admin</u> : Fortynnes 1:1 i glukose
Coenzym Q10 Idebenone 45 mg	Står i po. med. skap		
Essensielle aminosyrer Amino Acid Mix®	Ligger i kurven		<u>Po admin</u> .