

~~Ny~~ Aktuel behandling af medfødte metaboliske sygdomme (IEM)

Allan Meldgaard Lund

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CMS)

Klinisk Genetisk Klinik

Rigshospitalet

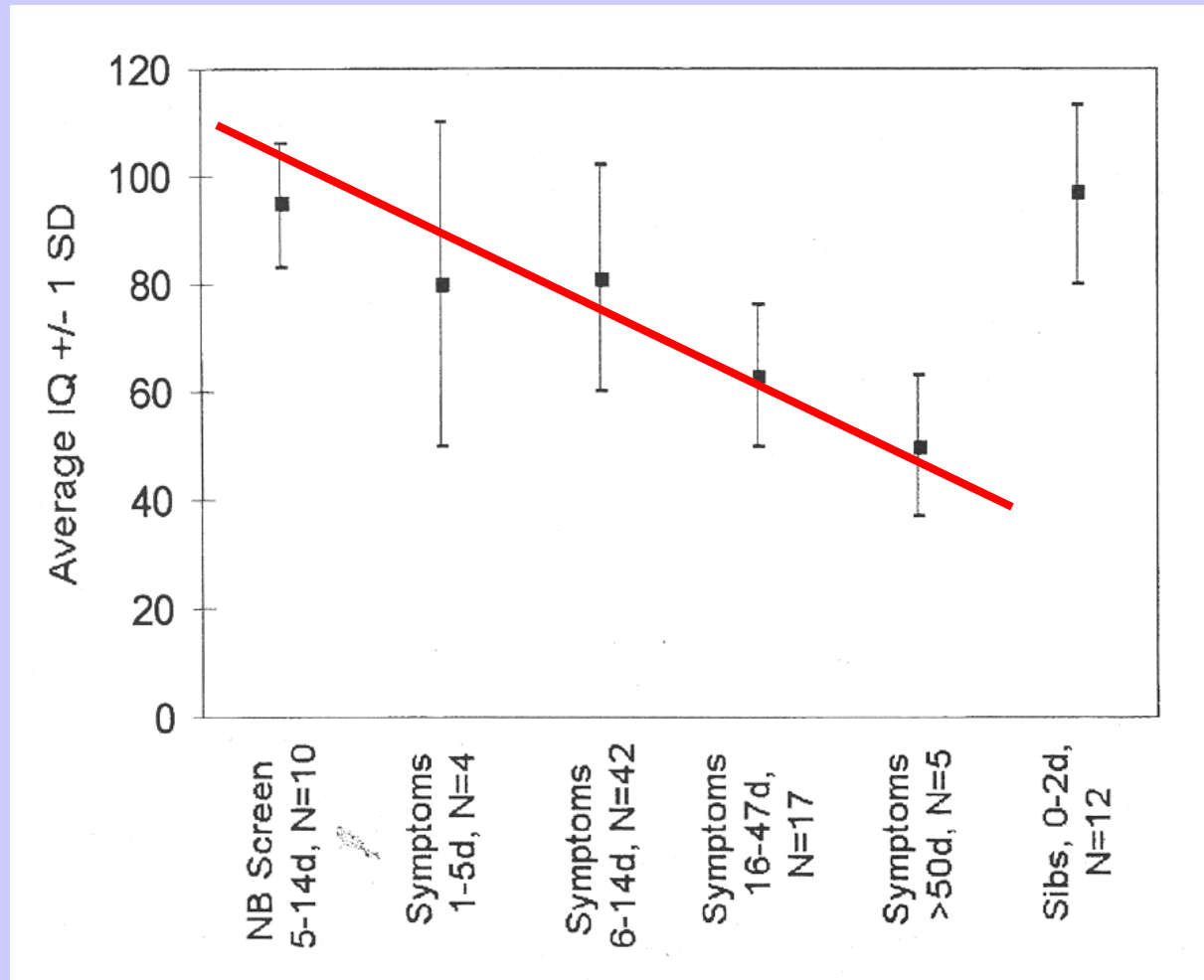
Danmark

Aktuel behandling af IEM

- Hvilke behandlingsmuligheder har vi?
- Hvad er der nyt?
 - Nye aspekter af gammel behandling
 - Nye behandlinger
- Kun human behandling
 - Muse-forsøg og lignende kun medtaget i meget begrænset omfang

Skal man sige en vigtig faktor om diagnose og behandling af IEM er det

! TIDLIG BEHANDLING !



IQ-URET TIKKER!

MSUD. Kaplan, 1991, Morton 2002
(Mennonite community, Pennsylvania)

Optimalt behandlingsrespons afhænger af tidlig diagnose, som er en vigtig del af den samlede behandling

- NYT PÅ DEN FRONT?
 - Mere neonatal screening
 - Mere sikker og hurtig molekylær-genetisk diagnostik
 - Gen-paneler for grupper af IEM
 - GSD, encefalopatii, behandlelige IEM
 - WES
 - *Vil sammen markant ændre vore behandlingsmuligheder*

”Top 10 IEMs you cannot afford to miss?” Gælder det stadig?



- Acute intoxication IEMs, herunder hyperammoniaemi
 - PLP dependens
 - Biotinidase/HLCSD
 - BH4 defekter – atypisk PKU
 - GLUT1 defekt
 - Creatine defekt
 - Biotine-thiamine BGD
 - Cerebral Folat Defekt
 - Serine biosyntese Defekt
 - Remetylerings Defekt
-
- **Nok ikke** – i dag er der **mindst 90 IEM**, som vi helst skulle kunne diagnosticere for ikke at misse en behandlingschance
 - Vi har brug for gode og hurtige diagnostiske metoder

Behandling af IEM

- Formål: at opnå stabilisering eller forbedring, incl QoL
- Problemer
 - Sjældne eller ultra-sjældne sygdomme med stor variabilitet – mellem individer og over livstid
 - Lille interesse for udvikling af nye behandlinger
 - Orphan lovgivningen hjælper dog og i de sidste år er der kommet en hel del nye behandlinger til
 - Ofte lave evidensniveauer
 - ”Eminens” snarere end evidensbaseret
 - Kræver højt specialiseret viden at anvende og dokumentationsbehovet er enormt
 - Kan være dyr (men også ganske billig)

BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Alternative veje

Metaboliske inhibitorer

Competitiv inhibition

Substrat reduktion

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter ved enzym- og transportdefekter

Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation
genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Alternative veje

Metaboliske inhibitorer

Competitiv inhibition

Substrat reduktion

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter
ved enzym- og transport-
defekter

Medikamentel substi-
tution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Diætetisk restriktion

- Succesfuld hjørnesteen ved mange IEM
 - PKU, LCHAD, MSUD, MMA
- Rettet mod IEM med intoksikation og energi-mangel
- Symptomer fremkommer ved disse sygdomme ved:

<u>Provokerende faktor</u>	<u>Diætetisk behandling</u>
• Uomsætteligt substrat	→ <i>Substratrestriktion</i>
• Metabolisk stress (febersygdom anæstesi etc) med øget katabolisme og energiforbrug	→ <i>Energitæt diæt</i>
• Faste med katabolisme	→ <i>Begrænse faste</i>
• Fysisk aktivitet	→ <i>Øge energitilbud</i>
• Produktmangel	→ <i>Substituere produkt</i>

- Kræver *tæt samarbejde med specialiseret klinisk diætist* med daglig erfaring i behandling af IEM

Diætetisk restriktion

- Diætetisk substrat restriktion kan være
 - Specifik ved ”proximale” defekter i en nedbrydningsvej, fx PKU eller MSUD
 - » Specifikke komponenter kan udelades, fx phenylalanin
 - Mere generel ved ”distale” defekter, som organiske acidæmier, urinstofcyklusdefekter og fedtoxidationsdefekter
 - » Terapi rettet mod begrænsning af et helt næringsstof, fx protein eller en type af fedt

Diætetisk restriktion

- Proteinrestriktion

- Fuldgyldige diætprodukter
- Generel proteinrestriktion

- » Reducere proteinindtag, lav-proteinprodukter
- » Rekommendationer, barnets vækst, trivsel

- Ofte samtidig tilskud af essentielle aminosyrer og intermediære forbindelse efter enzymløst

- » For lidt i genuine protein
- » Overskud af essentielle bruges til syntese af non-essentielle med forbrug af nitrogen



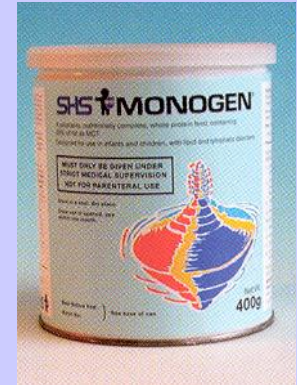
Diætetisk restriktion bruges fx ved

Intoksikations-IEM

- Akut syg 2 dage gammel iøvrigt normal dreng født af beslægtede irakiske forældre
- sutteproblemer, opkastninger, tachypnoe
- sløv og til sidst nær-komatøs
- trunkal hypotoni, dehydreret
- BE: -15, St.bicarb.: 13, pH: 7.21, glucose: 1.2
- svær U-ketose
- **Typisk neonatal debut af IEM – organisk aciduri - MMA**

Diætetisk restriktion

- Lipidrestriktion
 - Specifik
 - » fx restriktion af LCT ved LCHAD, VLCAD
 - Generel fedt restriktion
 - » Hypercholesterolæmi
 - » MADD
 - OBS essentielle fedtsyrer
 - » Tilskud af valnødde-olie
- Karbohydrat restriktion
 - Galaktose (Galaktosæmi, citrin-defekt)
 - Fruktose (Hereditær fruktoseintolerans)



BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Alternative veje

Metaboliske inhibitorer

Competitiv inhibition

Substrat reduktion

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter ved enzym- og transportdefekter

Medikamentel substitution

Neurotransmittere

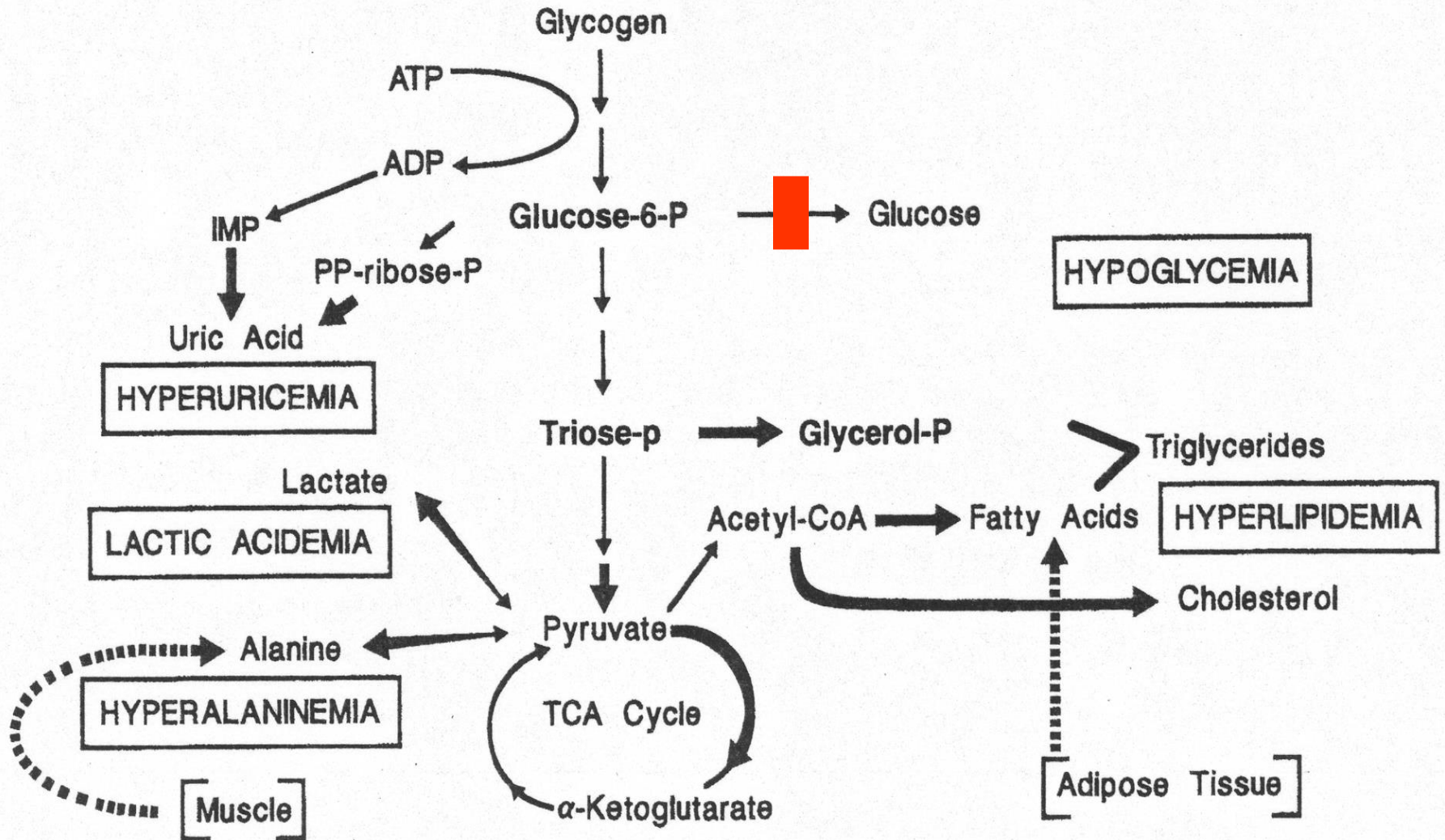
Carnitin

Diætbehandling

Dietetisk substitution - Energi

- Tilførsel af kulhydrat
 - Glukogenoser, β -oxidationsdefekter
 - Glukose
 - Ukogt majsstivelse
- Tilførsel af lipid
 - Lang-kædede β -oxidationsdefekter
 - MCT
 - GLUT 1, PDH
 - Ketogen diæt
- Tilførsel af protein
 - GSD III

Glukogenose - GSD Ia



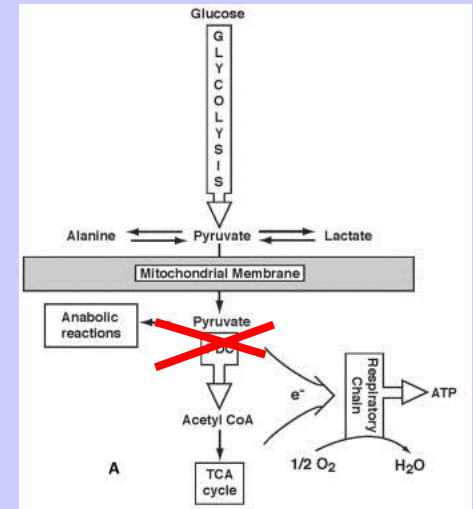
Behandling af GSD Ia

- Mål: normalt blodglukose, reduktion af laktat, normal vækst
- Ekstra glukose og reduceret fedt
 - Karbohydrat 65-70%
 - Protein 10-15%
 - Fedt 20-25%
- Ukogt majsstivelse
- Hyppige måltider
- NG/PEG føde natten over
- CAVE adipositas

Diætbehandling

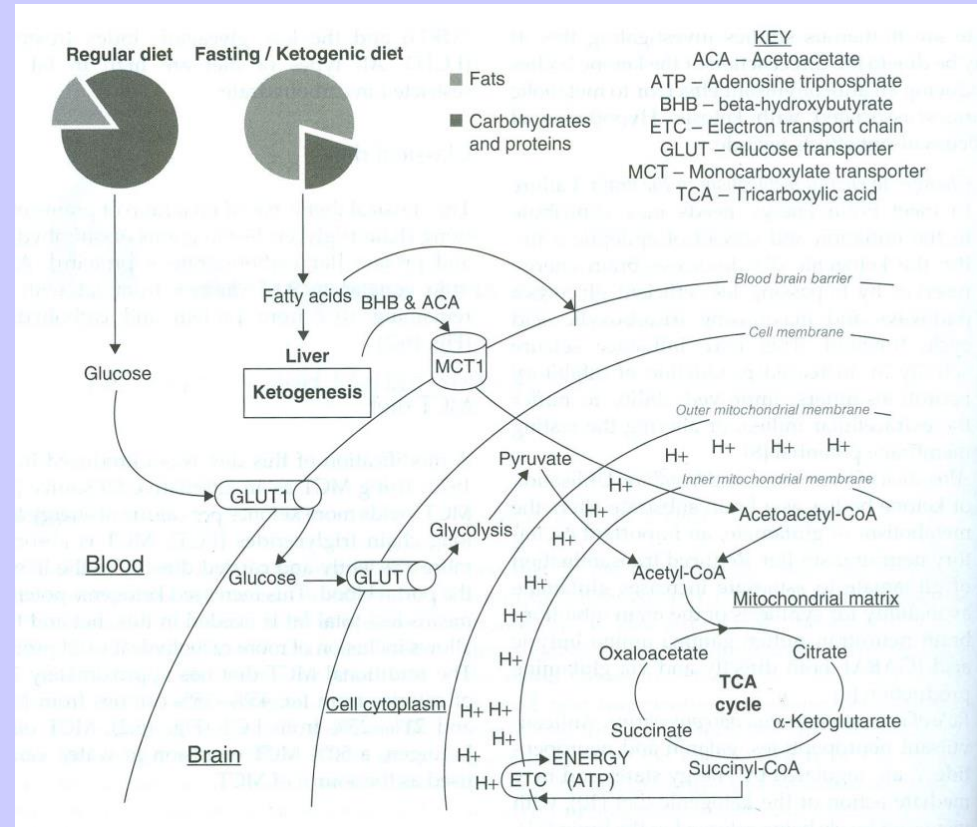
Dietetisk substitution

- Øget lipid
 - Ketogen diæt
 - Pyruvatdehydrogenase defekt
 - Glukose-transporter defekt
 - Anaplerose
 - Glukose-transporter defekt, lang-kædede fedt forbrændingsdefekter,
 - Triheptanoin



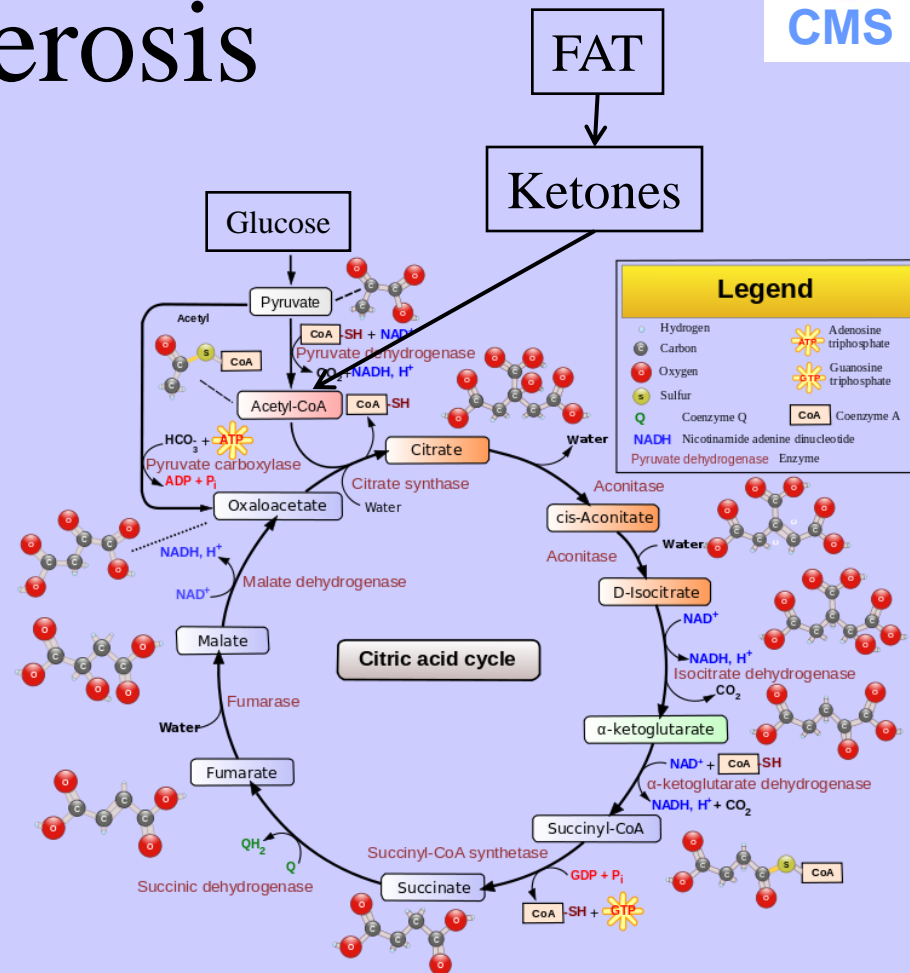
GLUT1

- *Ketogen diæt*
- Ketonstoffer bruger MCT1 transporterer til at passerer BBB
- Hjerne kan nemt producere energi ud fra ketoneer
- Bruges også ved PDH, GSD III og GSD V (og kramper)



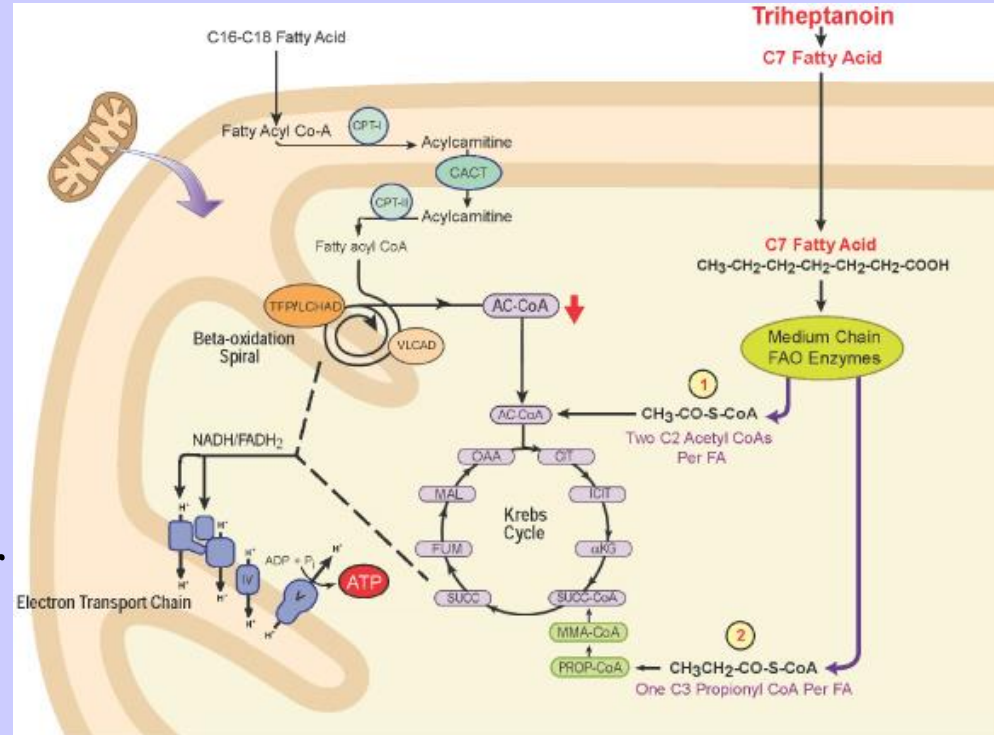
Anaplerosis

- Pyruvate fra glykolyse opretholder anaplerose via pyruvate karboxylase – Vedligeholder TCA cycle intermediære
- Ketogen diæt kan reducere anaplerosis pga hæmmet glykolyse og fuld oxidation af ketoner i TCA



Triheptanoin

- Ulige-kædet mellem-kædet fedtsyre (C7)
- Triheptanoin er både en
 - alternativ energi kilde (Acetyl-CoA)
 - vedligeholder TCA via propionyl-CoA (anaplerose)
- Gives til GLUT1-DS patienter (about 35E%)
 - Øget cerebral metabolisk hastighed, færre kramper og forbedret neuropsykologisk funktion (Pascual 2014)
 - Primært ved GLUT1-DS (trial)
 - Lang-kædet fedt forbrændings defekter, GSD, (trial)

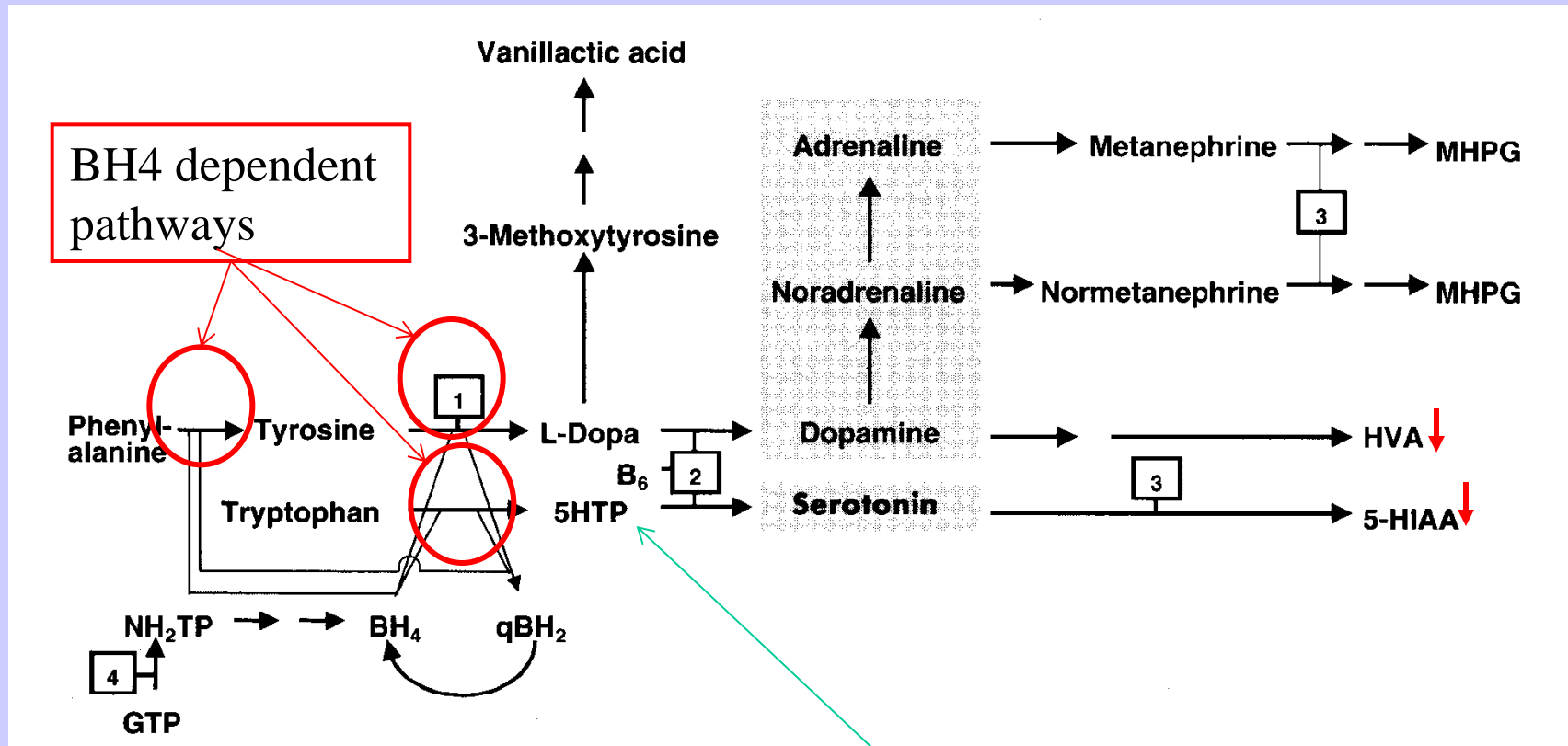


Dietetisk og medikamentel substitution



- Tilførsel af specifikt produkt, som mangler pga enzymblok eller defekt transporter
 - Tyrosin ved PKU; arginin ved UCD
 - Cholesterol ved SLO
 - Carnitin ved carnitin transporter defekt
 - Neurotransmittere dopamin og serotonin ved BH4-defekter
 - Creatin ved GAMT defekt

Tetrahydrobiopterin (BH4) Defekter



Substituer neurotransmittere

Cerebral energy mangel pga Creatine mangel

- Defekt creatin biosynthesis

 - GAMT, AGAT

- Defekt transport

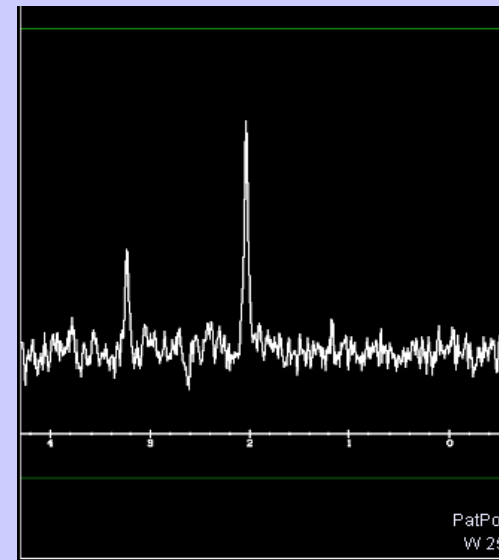
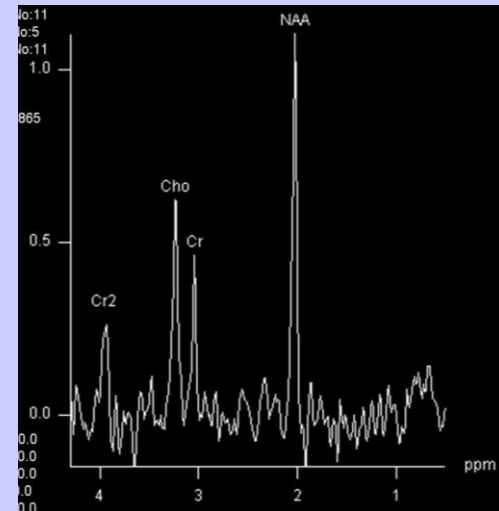
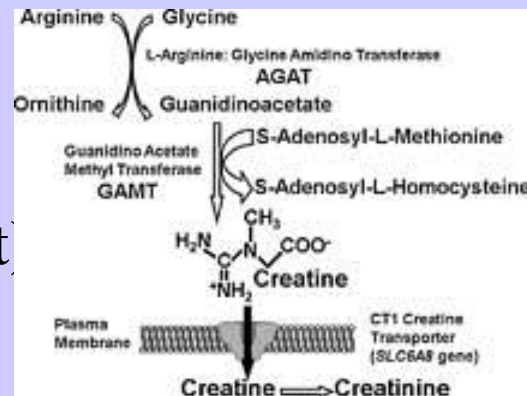
 - CT1 (SLC6A8, X-bundet)

- Behandling:

 - Creatin supplement hos alle

 - Ved GAMT – reducere guanidinoacetate

 - arginine restriktion
 - ornithine supplement
 - Protein restriktion



Diætbehandling - problemer

- Amning svær, men kan gennemføres
 - Kræver tæt biokemisk kontrol
 - Kontraindiceret ved fx galaktosæmi, LCHAD, svære urinstofcyklus defekter
- **Kompliance**
 - Krævende for familien, tid- og økonomikrævende
 - Svær at forstå og kommunikere, kultur, pædagogik
 - Ikke alle diæter lige velsmagende, med dog
 - Bedre formuleringer af mange diæter, fx ketogen diæt
 - Behandling med GCMP-produkter ved PKU og tyrosinæmi
 - Større udvalg af nye diætprodukter med bedre smag
 - Spisevægring ofte komponent i sygdommen, PEG-sonde tit nødvendig
- Risiko for *malnutrition*

Diætbehandling - Malnutrition

- Substrat eller produkt mangel
 - Især ved protein restriktion, flere årsager, herunder
 - *CAVE børns ujævne vækst*. Fx ved fastholdt dosis protein hos barn med urinstofcyklusdefekt:
 - » God vækst: hyperammoniæmi pga mangel på essentielle aa
 - » Dårlig vækst: hyperammoniæmi pga for stor dosis protein
- Mangel på vitaminer, calcium, essentielle fedtsyrer, sporstoffer etc.
 - Fx PKU: zinc, B₁₂, LC polyumættede fedtsyrer
- Kalorier
 - Mangel
 - » Dårlig spiselyst: kvalme, uacceptabel smag, lille diæt variation
 - » Svært at komme op på sufficient mængde, fx β -oxidationsdefekter
 - Overskud
 - » Fedme - især glukogenoser og beta-oxidationsdefekter

Diætbehandling

Forebyg malnutrition

- Forebyggelse sker ved regelmæssig kontrol
 - Børnelæge centralt og lokalt: vækst, hud, hår
 - Klinisk diætist vurdering med regelmæssige kostregistreringer
 - Neuropsykologi, skole/pædagog udtalelser etc.
 - Aminosyrer, fedtsyreprofil, vitaminer etc..

Et vigtigt sidste aspekt af diætbehandling ved IEM: Undgå katabolisme!

- *I daglige behandling*
 - Energitæt kost
 - Korte fasteperioder
 - Forhindre mangeltilstande, fx aminosyrer
 - Forebygge interkurrent sygdom
 - » Vaccinationer
 - » Hjemmeorlov
 - » Små institutioner
 - Forebygge obstipation
 - Planlægge elektive indgreb nøje
 - » Først på listen
 - » Plan for faste, iv glucose og genoptagelse af oral føde

Undgå katabolisme ved akut interkurrent sygdom



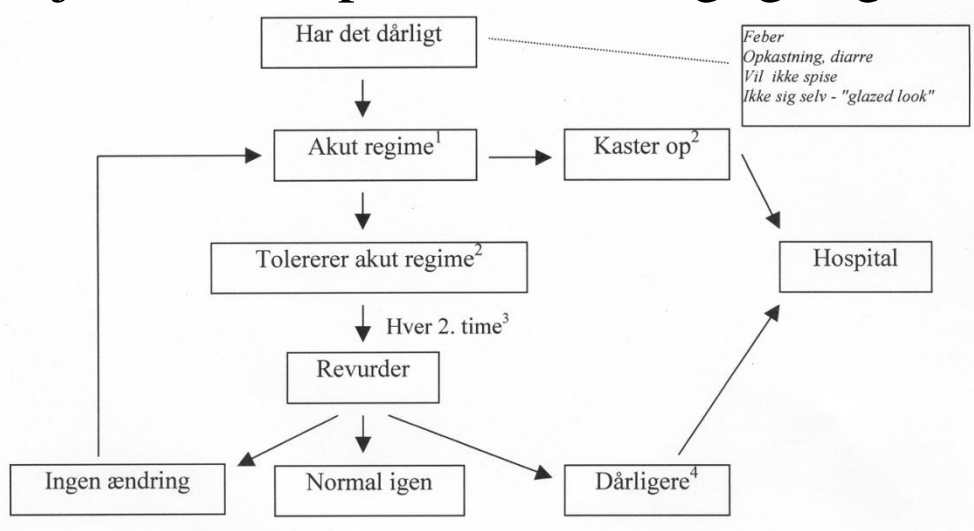
- **Patient med Citrullinæmi**
- Fulminant neonatal debut med ammonium > 3000
- Klarede sig fint første 3 år
 - God kontakt, normal sprog

- Debuterer (5 år gammel) med gastroenterit
 - *Akut regime iværksættes for sent - inkarceration, død*

- *Et fungerende AKUT REGIME er en vigtig prognostisk faktor*
- Hjemmeregime og hospitalsregime
- Principper for begge
 - Begrænse føde, som barnet ikke kan omsætte
 - Begrænse katabolisme ved øget energi indtag (glukose)
 - Eliminere toksiske produkter
- **Vigtigste behandling ved mange IEM**

Akut regime

Hjemme: stop alm ernæring, giv glukose



Noter:

1. Gives oralt, via næse-sonde eller PEG-sonde. Volumina og koncentrationer af den glukose holdige drik varierer med alder - hvert barn vil have deres egen intruks. Generelle retningslinier gives i tabellen. Glukose polymer kan være maxijul, polycal eller lignende. Intet protein gives. Barnet normale medicin fortsættes. Karnitin dosis fordobles. Ibuprofen opstartes og gives hver 6 time. Ved opkastning: Zofran, 0.15 mg/kg/dosis, givet hver 8 time.

Alder (år)	Glukose polymer koncentration (g/100ml)	Totalt dags volumen*
0-1	10	150-200 ml/kg
1-2	15	95 ml/kg
2-6	20	1200-1500 ml
6-10	20	1500-2000 ml
>10	25	2000 ml

*Volumen for drik givet hver anden time findes ved at dividere med 12.

Hospital: Vurder barn klinisk. Intensiv? Dialyse? CNS?
Stop alm. ernæring og opstart 10% glukose iv,

Alder (år)	Vægt (kg)	Glukose mængde	Kcal	IV infusion 10% glukose	NG infusion (hastighed, koncentration)	Bicarbonat (mmol givet over første 3 timer)
0-1		10 mg/kg/min	58 kcal/kg/dag	150 ml/kg/dag	150 ml/kg/dag, 10%	$\frac{1}{3} \times (\text{vægt} \times \text{Base deficit})$
1-2		10 mg/kg/min	58 kcal/kg/dag	150 ml/kg/dag	100 ml/kg/dag, 15%	$\frac{1}{3} \times (\text{vægt} \times \text{Base deficit})$
2-6		8 mg/kg/min	46 kcal/kg/dag	120 ml/kg/dag	60 ml/kg/dag, 20%	$\frac{1}{4} \times (\text{vægt} \times \text{Base deficit})$
>6	<30	6 mg/kg/min	35 kcal/kg/dag	90 ml/kg/dag	45 ml/kg/dag, 20%	$\frac{1}{5} \times (\text{vægt} \times \text{Base deficit})$
>6	30-50	4.5 mg/kg/min	26 kcal/kg/dag	67 ml/kg/dag	33 ml/kg/dag, 20%	$\frac{1}{8} \times (\text{vægt} \times \text{Base deficit})$
>6	>50	3 mg/kg/min	17 kcal/kg/dag	45 ml/kg/dag	22 ml/kg/dag, 20%	$\frac{1}{10} \times (\text{vægt} \times \text{Base deficit})$

BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Alternative veje

Metaboliske inhibitorer

Competitiv inhibition

Substrat reduktion

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transport-defekter

Medikamentel substitution

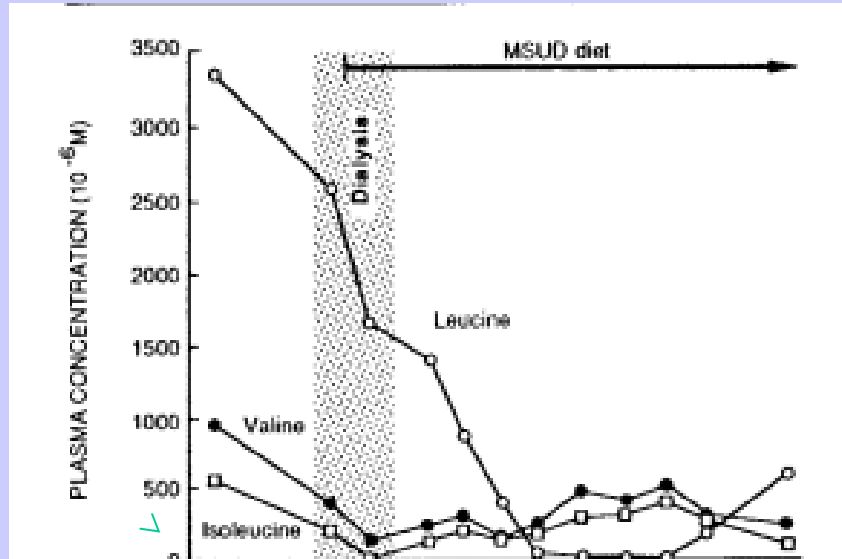
Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Øget elimination

- Hæmodialyse/hæmofiltrering af fx MSUD/UCD patienter



- Afaresebehandling ved homozygot familiær hypercholesterolæmi

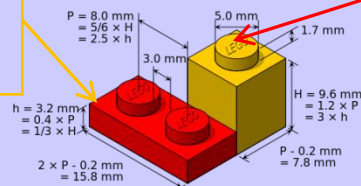
Medikamentel elimination

- Før absorption
 - Zinc-behandling ved Wilsons sygdom
 - Reducerer optagelsen i tarmen af kobber og øger elimination i tarm
 - Mipsalus (preclinical)
 - Forhindrer optagelse af fenylalanin ved PKU
- Efter absorption

Reduceret optag af fenylalanin

- MIPSALUS
- Indgift af syntetiske polymerer ("MIP"), som i tarmen binder PHE og medfører at PHE udskilles med afføringen
- Gode resultater på dyr

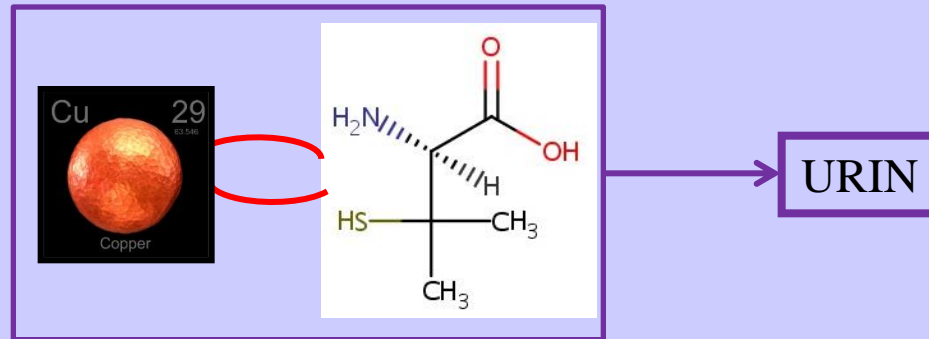
MIP med bindings-
sted for 2 PHE



PHE

Øget elimination - medikamentel

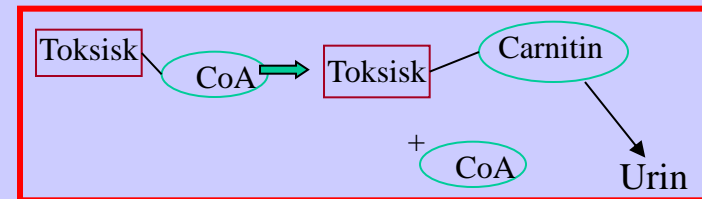
- Penicillamin ved Wilsons sygdom



- Carnitin

– Ved organiske acidurier og β -oxidationsdefekter ophobes toksiske CoA-forbindelser

- Carnitin afgifter og
- genskaber CoA-pool



- Glycine

- Ved IVA – danner glycinkonjugat af 3-OH-isovalerianesyre

- Cyclodextrin ved NP-C – fjerner ophobet kolesterol (trial)

- Pegvaliase ved PKU (trial)

Nedbrydning af fenylalanin

Pegvaliase

- *Phenylalanin ammonium lyase*, kan omdanne fenylalanin til trans-cinnamin syre
- Koblet til polyethylen glycol som ”PEG-PAL” kan det indgives subcutant
- Forsøg i gang på alle typer af PKU, herunder klassiske (fase 3)
 - 50% > 360 μ M fenylalanin
 - 67% < 600 μ M fenylalanin

BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Metaboliske inhibitorer

Alternative veje

Substrat reduktion

Competitiv inhibition

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transport-defekter

Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

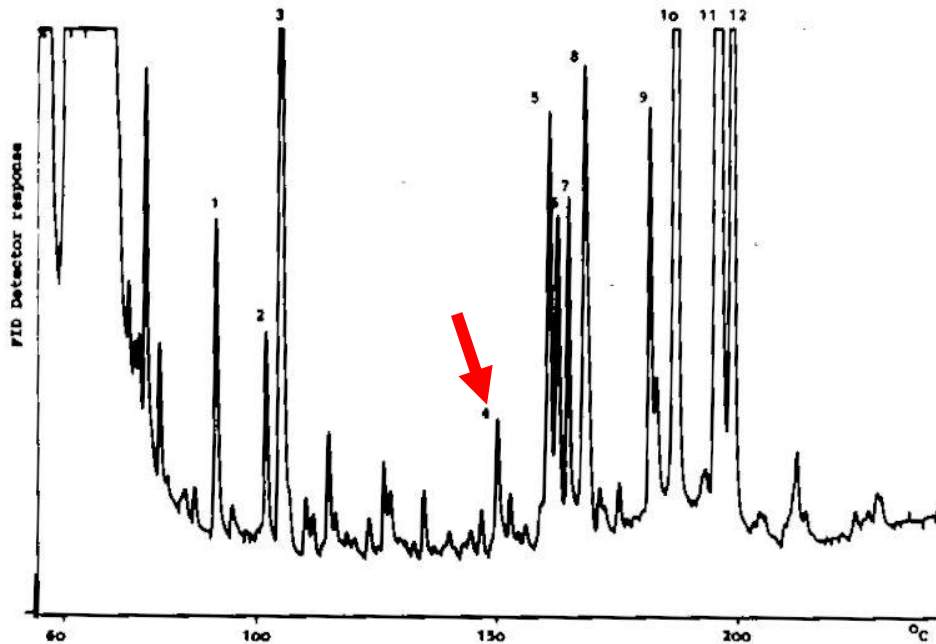
Genterapi

Selvstændig

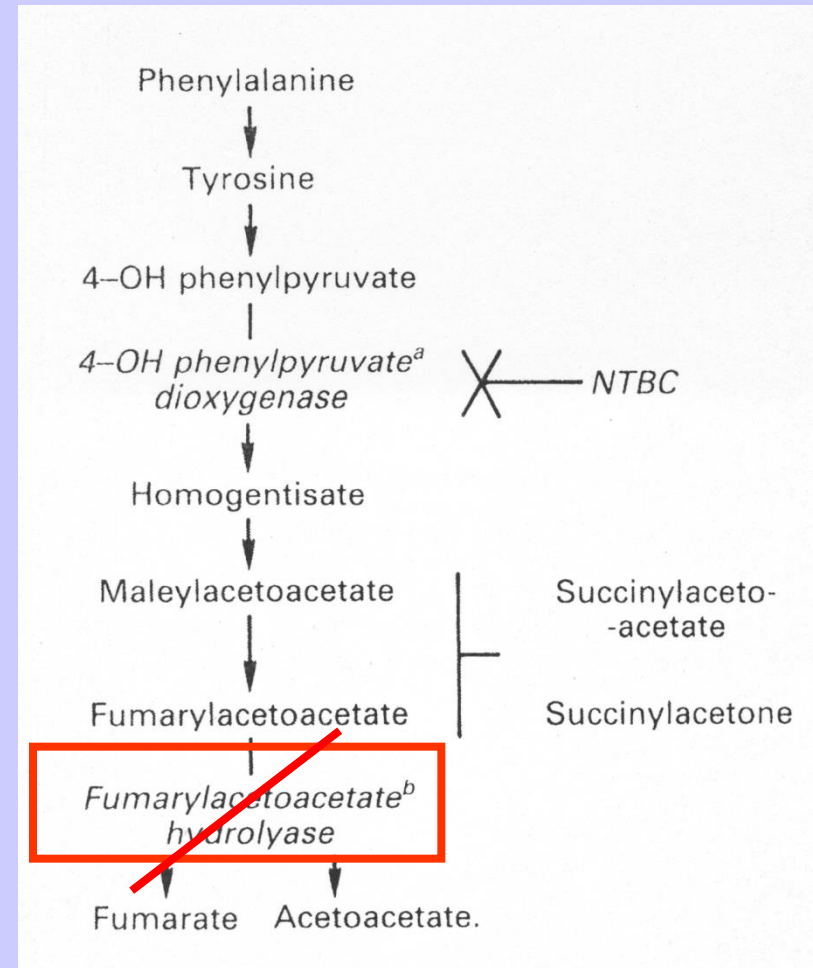
Ved transplantation

Tyrosinæmi type 1

Farmakologisk anvendelse af enzyminhibitor



Succinylacetone



Tyrosinæmi type 1

Alternativ metabolisme



Leversvigt

Cirrhose

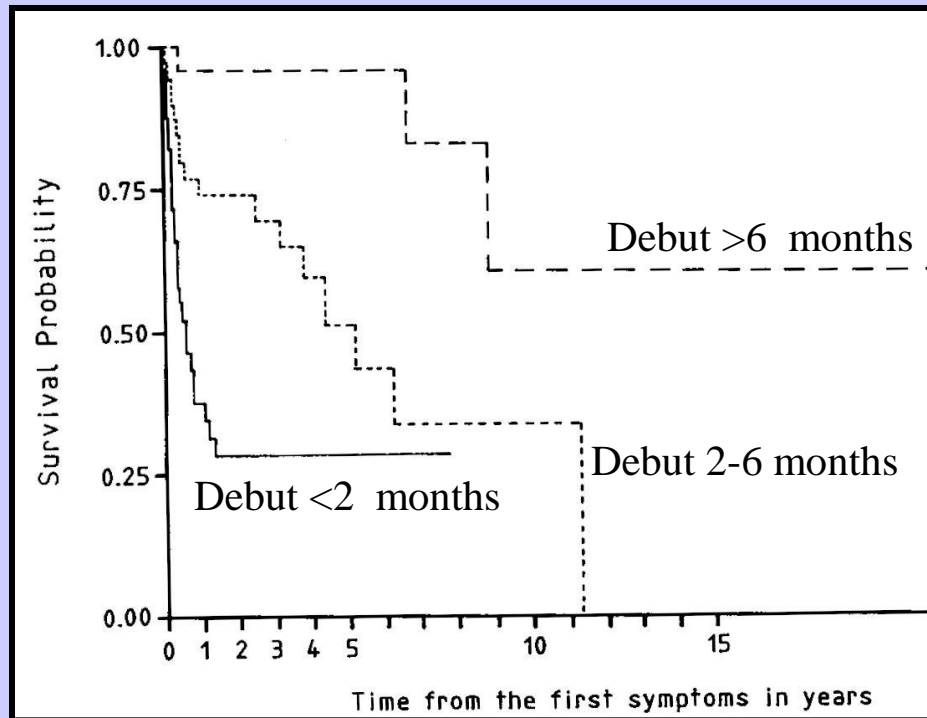
Hepatocellulært
carcinom

Dårlig trivsel

Tubulær
defekt

Tyrosinæmi - behandling

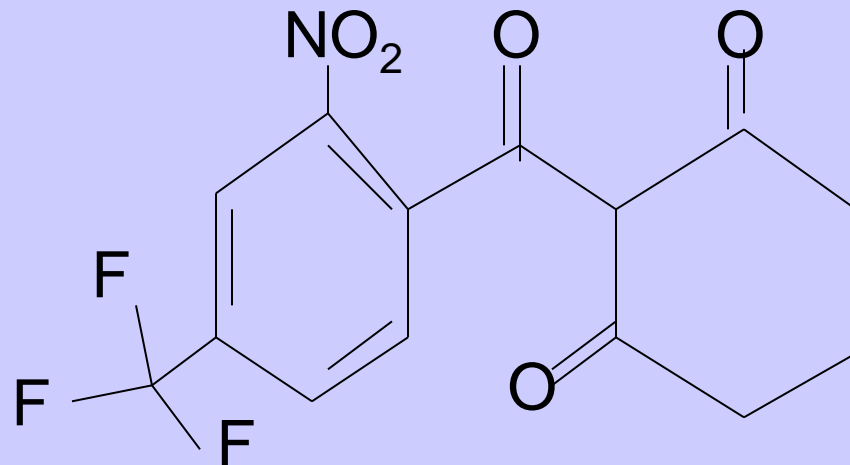
- Tyrosin og fenylalanin begrænset diæt



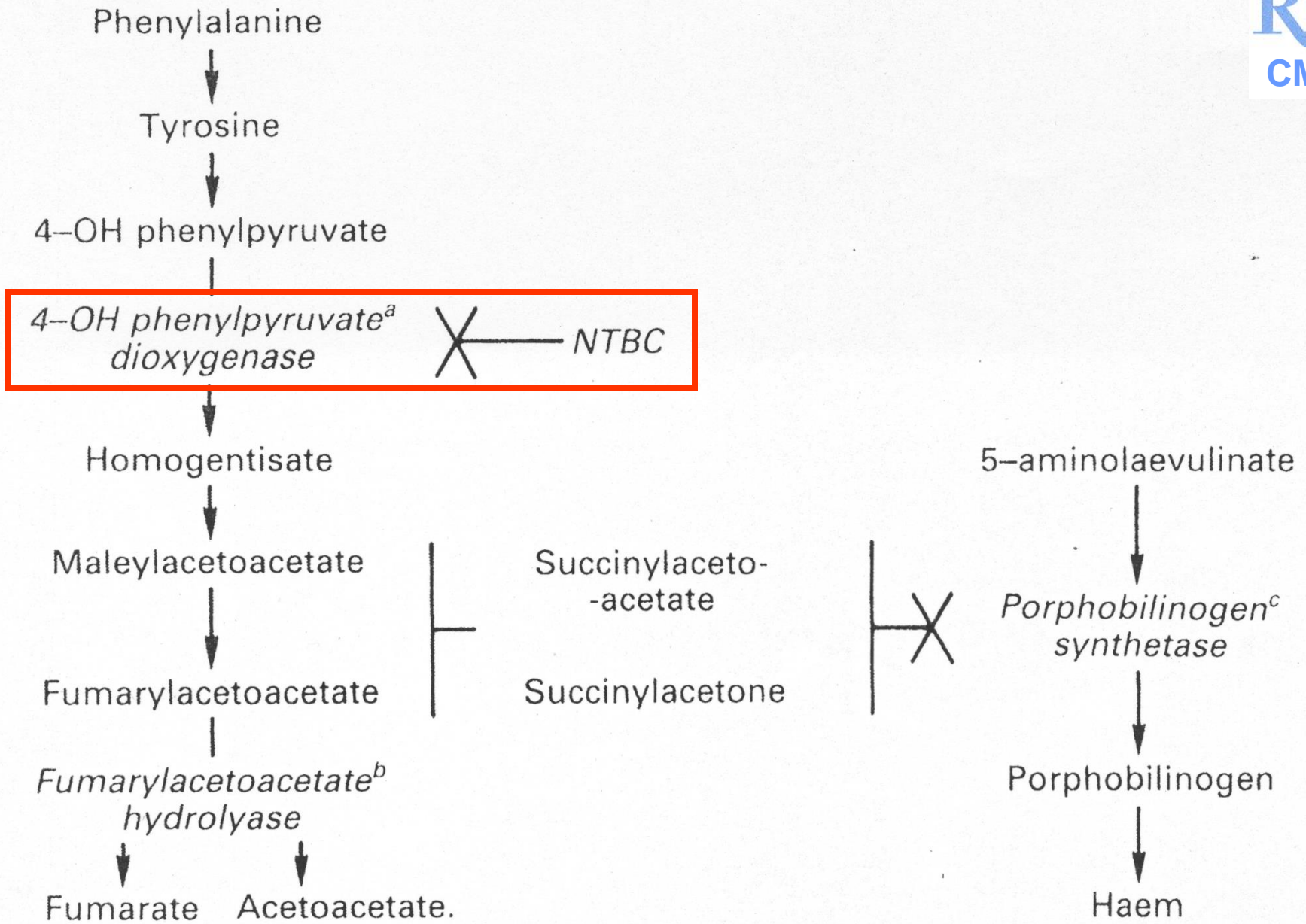
van Spronsen et al. 1994

Tyrosinæmi – behandling med alternativ metabolisme

- Tyrosin begrænset diæt
- Transplantation
- 1991: enzyminhibition med NTBC

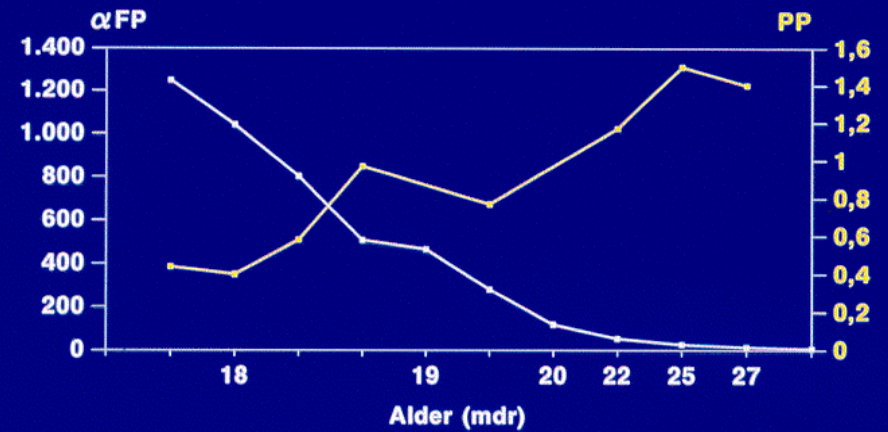


2-(2-nitro-4-(trifluoromethyl)benzoyl)-1,3-cyclohexanedione

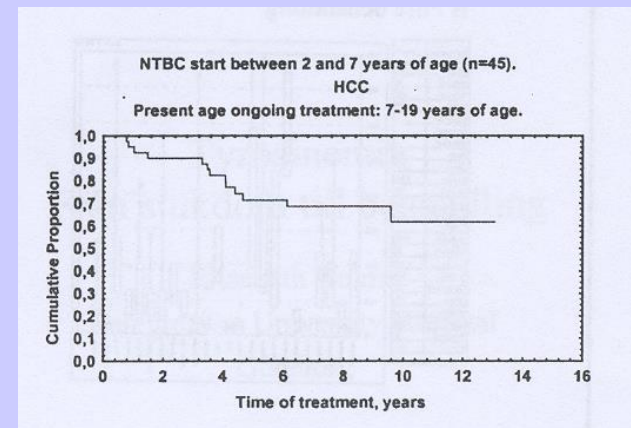
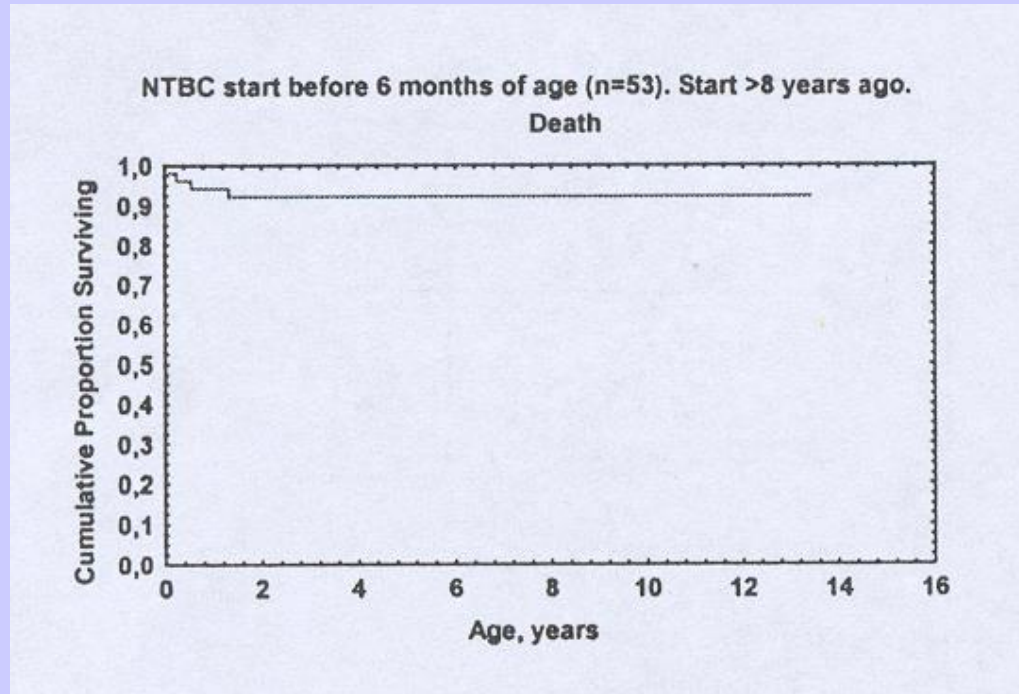


HEREDITÆR TYROSINÆMI

Behandling med diæt og NTBC

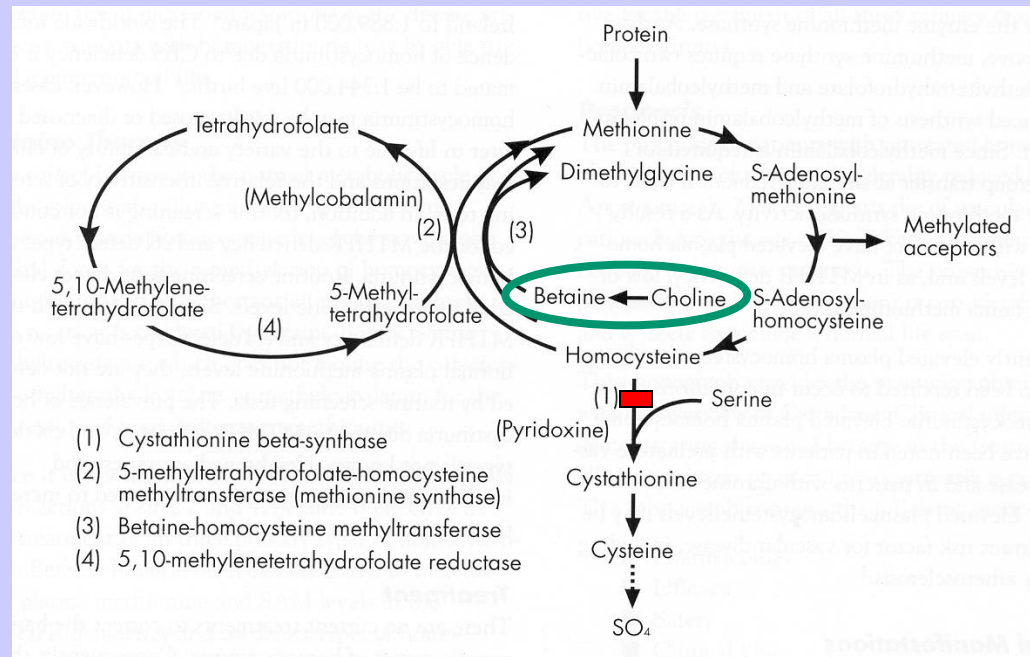


Tyrosinæmi – ændret prognose



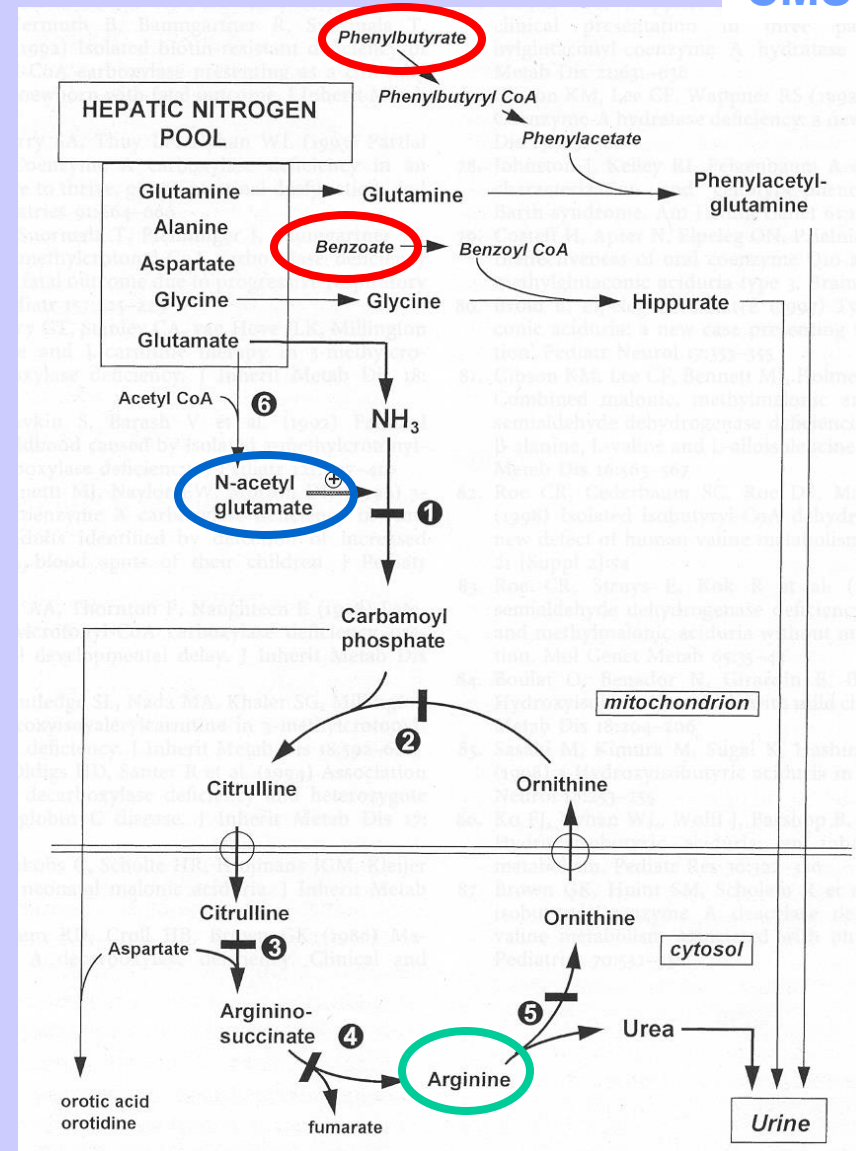
Tyrosinæmi indgår i dag i det neonatale screeningsprogram

Alternativ metabolisme Homocystinuri - Betain

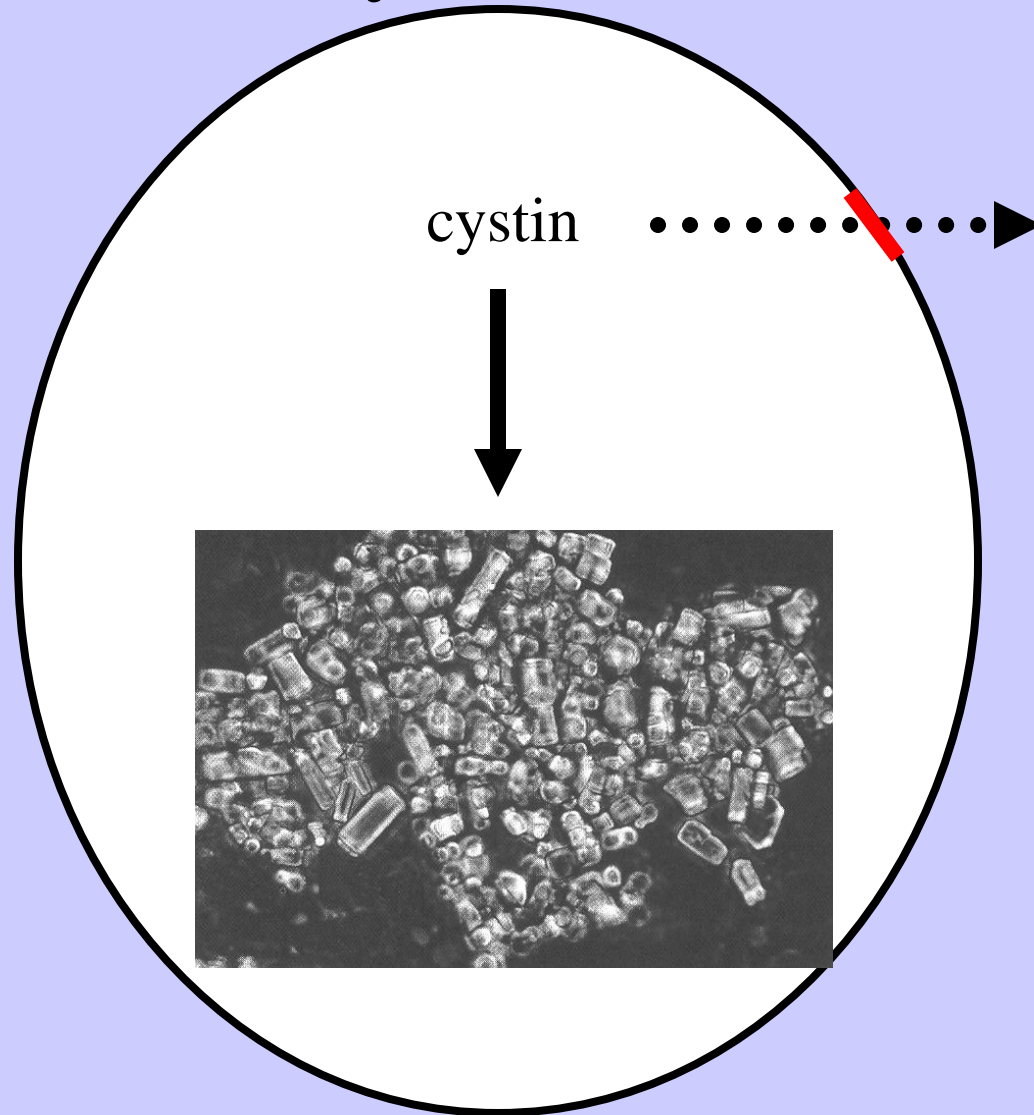


Medikamentel behandling af UCD

- **1. Øge N-udskillelse (ca 0.1g N/kg/dag) – alternativ vej**
 - **Natriumbenzoat (1 mol)**
 - **Natriumphenylbutyrat (2 mol)**
 - Begge 250 mg/kg som bolus og dagsdosis
- **2. Katalysere urinstofcyklus**
 - Arginin
 - 600 mg/kg
- **3. Aktivere CPS**
 - Carbaglu
 - 200 mg/kg
 - Også ved organiske acidurier



Cystinose



Infantil nefropatisk cystinose

Tidlige manifestationer

6-12 måneder

Polyuri / polydipsi

Acidose

Dårlig trivsel

>12 måneder

Vækst retardering

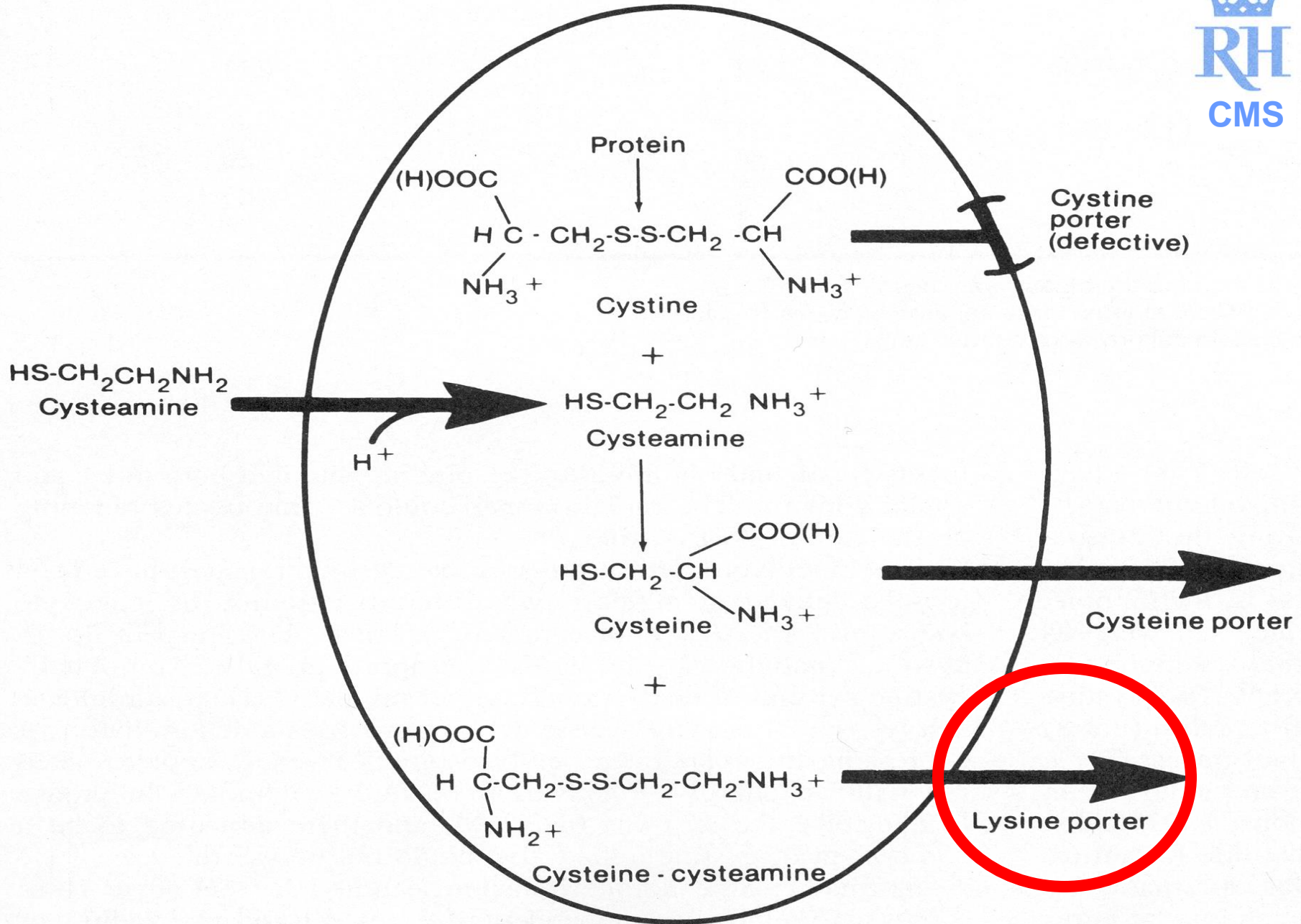
Rakit

Fotofobi

ESRD ved 8-10 år

Hormonproblemer

MR



Cysteamin x 4

(Prescysbi x 2)

Øjendråber hver time

H₂O 4 liter dgl.

Citrat mixt. x 4

Phosphat mixt. x 4

Kalium mixt. x 4

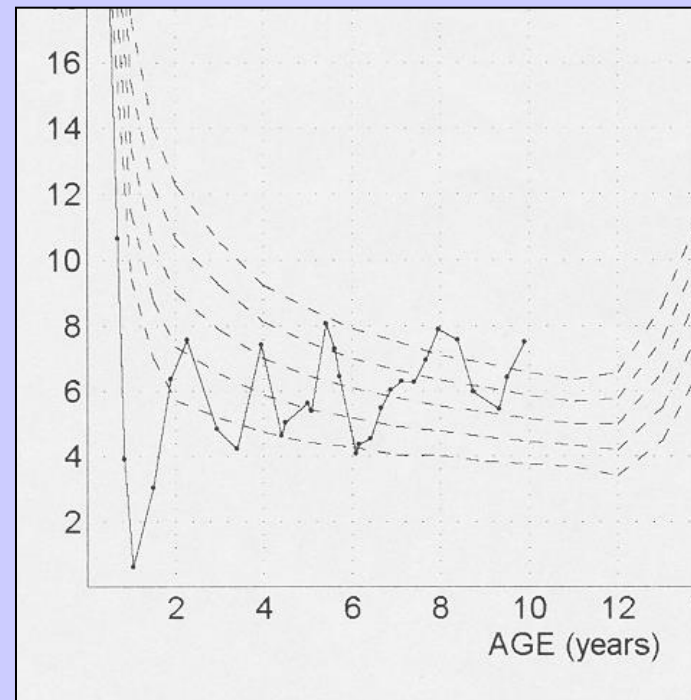
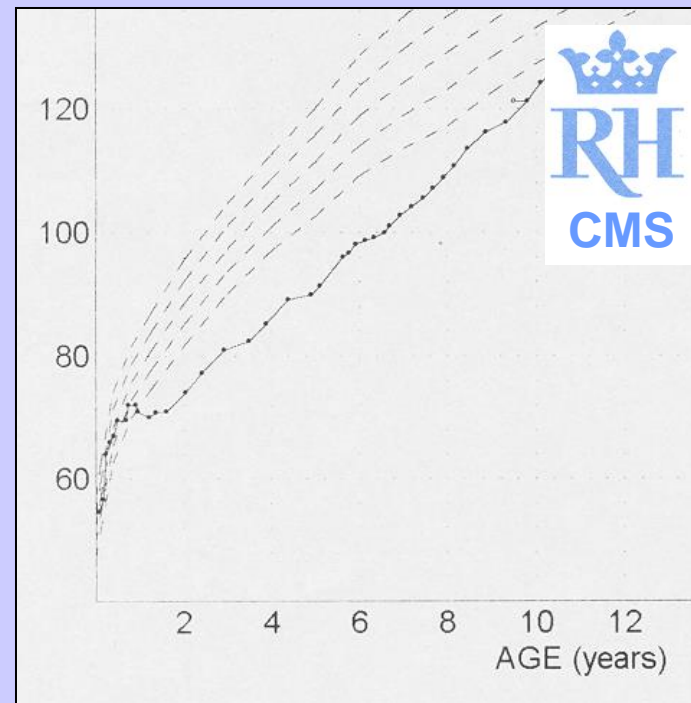
Norditropin x 1

Etalpa x 1

Nutrison til natten

Hyppig kontrol

Hyppig L-cystin-
måling



BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Metaboliske inhibitorer

Alternative veje

Substrat reduktion

Competitiv inhibition

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transportdefekter

Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

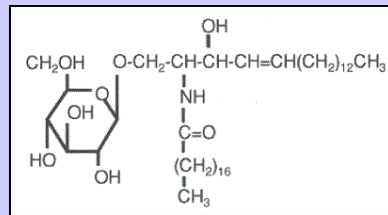
Organtransplantation

Genterapi

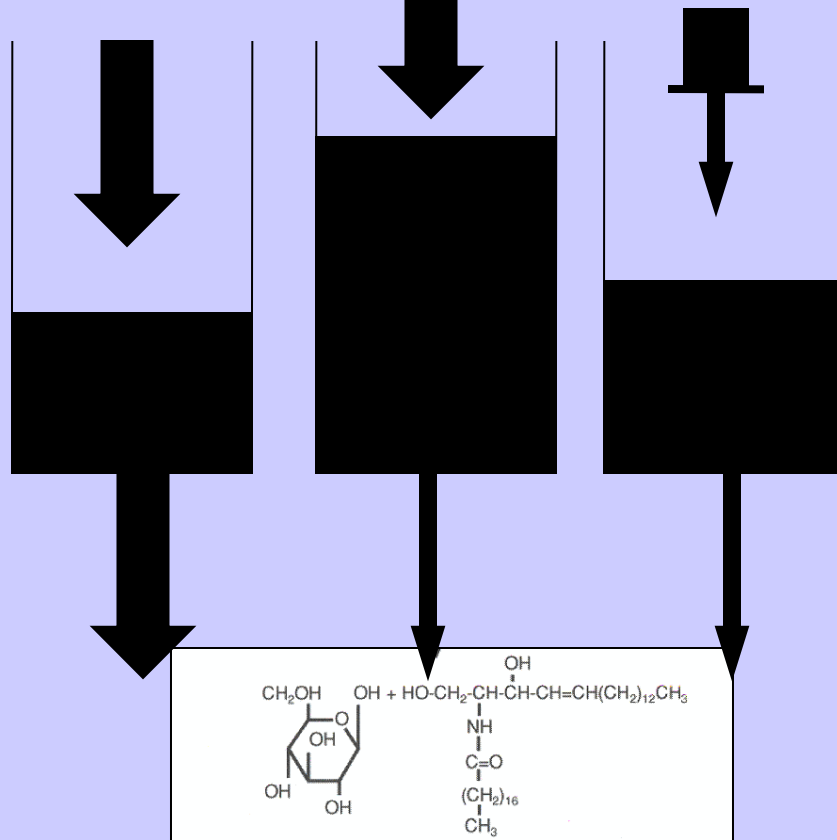
Selvstændig

Ved transplantation

Substrate reduktion



Glucosylceramid
substrater



Normal

Syg
ingen SRT

Syg
+ SRT

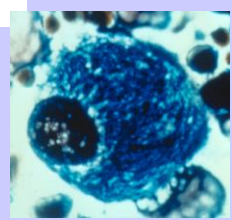
Reducere substrat, som
præsenteres for enzymet

Forudsætning: nogen resi-
dual aktivitet af enzymet

Miglustat (Zavesca)

Eliglustat (Cerdelga)

Flere i pipe-line for andre
sygdomme, fx NP-C, Fabry,
MPS (herunder Genistein)

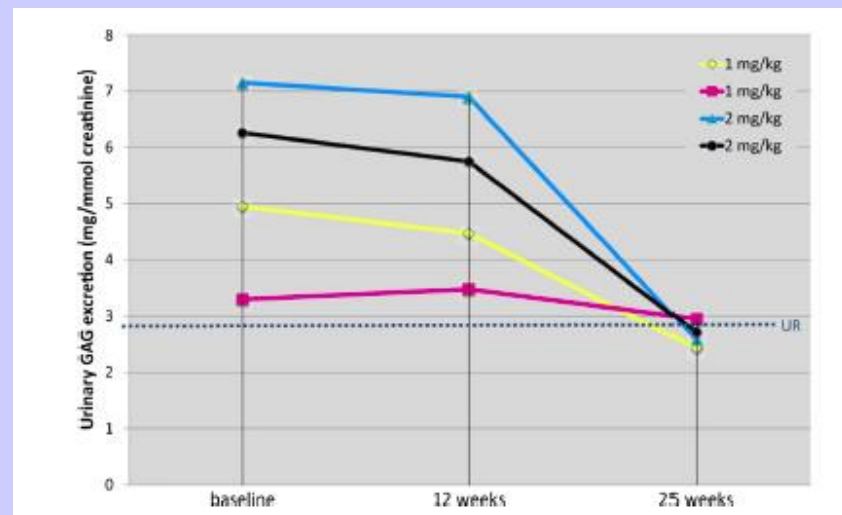


Gaucher – SRT

- Oral Miglustat, Zavesca
 - Effekt ved Gaucher, but
 - Svag, langsom, svært at opnå stabilitet
 - Bivirkninger, incl. GI problemer, tremor og neuropathy
 - Kun indiceret, når ERT ikke kan anvendes
- Oral Eliglutat, Cerdelga
 - » Stærkere inhibition (0,024 μM vs 5-50 μM)
 - » Mindre inhibition af intestinal disaccharidaser
 - » Derfor GI-mæssigt veltolereret
 - » Effekt som ERT
 - » Metabolisme via CYP2D6
 - » Cerdelga is indicated for the long-term treatment of adult patients with Gaucher disease type 1 (GD1), who are CYP2D6 poor metabolisers (PMs), intermediate metabolisers (IMs) or extensive metabolisers (EMs).

MPS

- Genistein ved MPSIII (trial)
 - Reduceret GAG, mindre hyperaktivitet, færre øvre luftvejsinfektioner
- Pentosan polysulfat ved MPS1 (måske også chaperon-virkning) (trial)
 - Reduceret GAG, forbedret ledbevægelighed og færre smerter



BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Metaboliske inhibitorer

Alternative veje

Substrat reduktion

Competitiv inhibition

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transportdefekter

Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

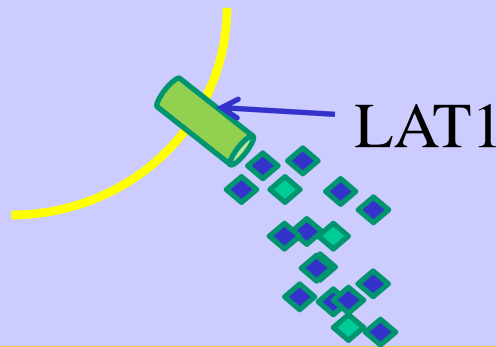
Cholesterol

PKU – manipulering af BBB transport

Behandling

Ved LNAA (excl. PHE) tilførsel reduceres PHE i hjernen

- ved competitiv inhibition over BBB



Imbalance over blod-hjerne barrieren:

Transportøren LAT1 transporterer både PHE: ◆
og andre aminosyrer: ◆

(VAL, LEU, ILE, MET, THR, TRP, TYR = LNAA)

Høj PHE → ulig konkurrence med dårlig transport ind i hjernen af de andre aminosyrer

Large Neutral Aminoacids

- Anvendt på pionerbasis i DK i flere år hos voksne med dårlig komplians
 - Nedsat blod-PHE og hjerne-PHE
 - Øget mængde neurotransmittere (dopamin)
 - Neuropsykologisk ligeså god effekt, som hvis der blev givet udelukkende diæt (korttidsstudier)
 - Diæt kan slækkes
 - MEN overordnet er effekt-profil dårligt belyst i langtidsstudier
- Anvendelse ved sent diagnosticerede PKU-patienter

Manipulering af BBB transport

- Samme princip anvendes ved:
 - MSUD
 - giv LNAA uden grenede aminosyrer
 - GA1
 - Giv arginin, som konkurrerer med lysin for transport over BBB

BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Metaboliske inhibitorer

Alternative veje

Substrat reduktion

Competitiv inhibition

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transportdefekter

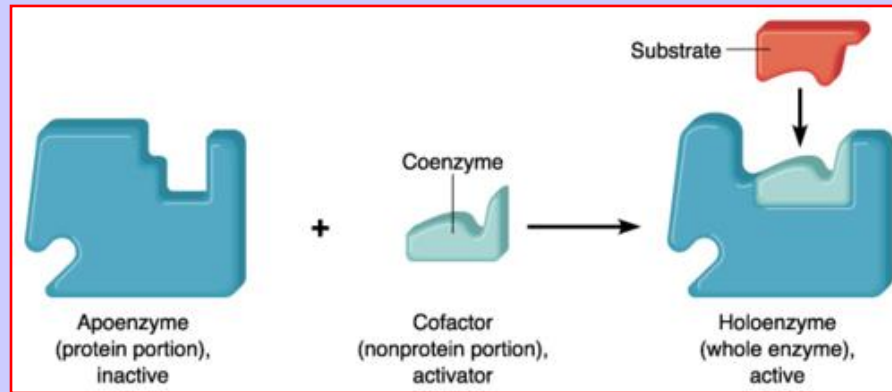
Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Co-factor og vitamin defekter



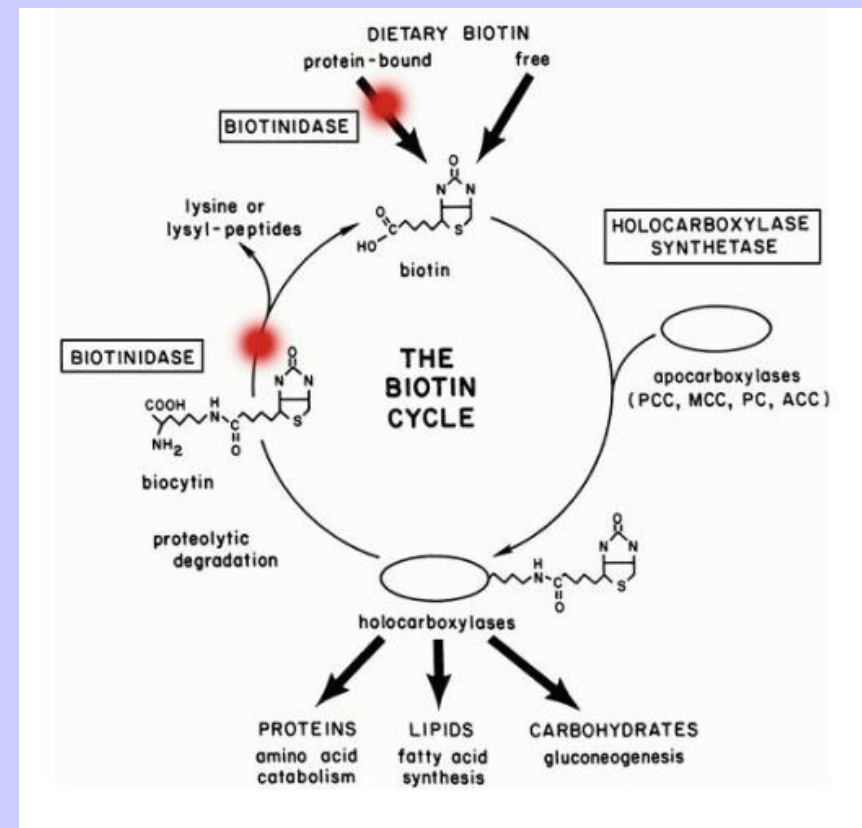
Hyppigst anvendte
behandling af IEM

- Transport defekter
 - biotin-thiamin BGD, folat receptor defekter
- Enzyme- K_M -varianter/chaperone effekt
 - B_6 responsiv homocystinuri, B_{12} responsiv MMA
- Co-factor/vitamin syntese and recycling defekter
 - Biotinidase, PNPO, BH4
- Co-factor/vitamin inaktivering
 - Antiquitin defekt (PDE), hyperprolinæmi, hypophosphatasi
- Nutritionel mangel
 - B12

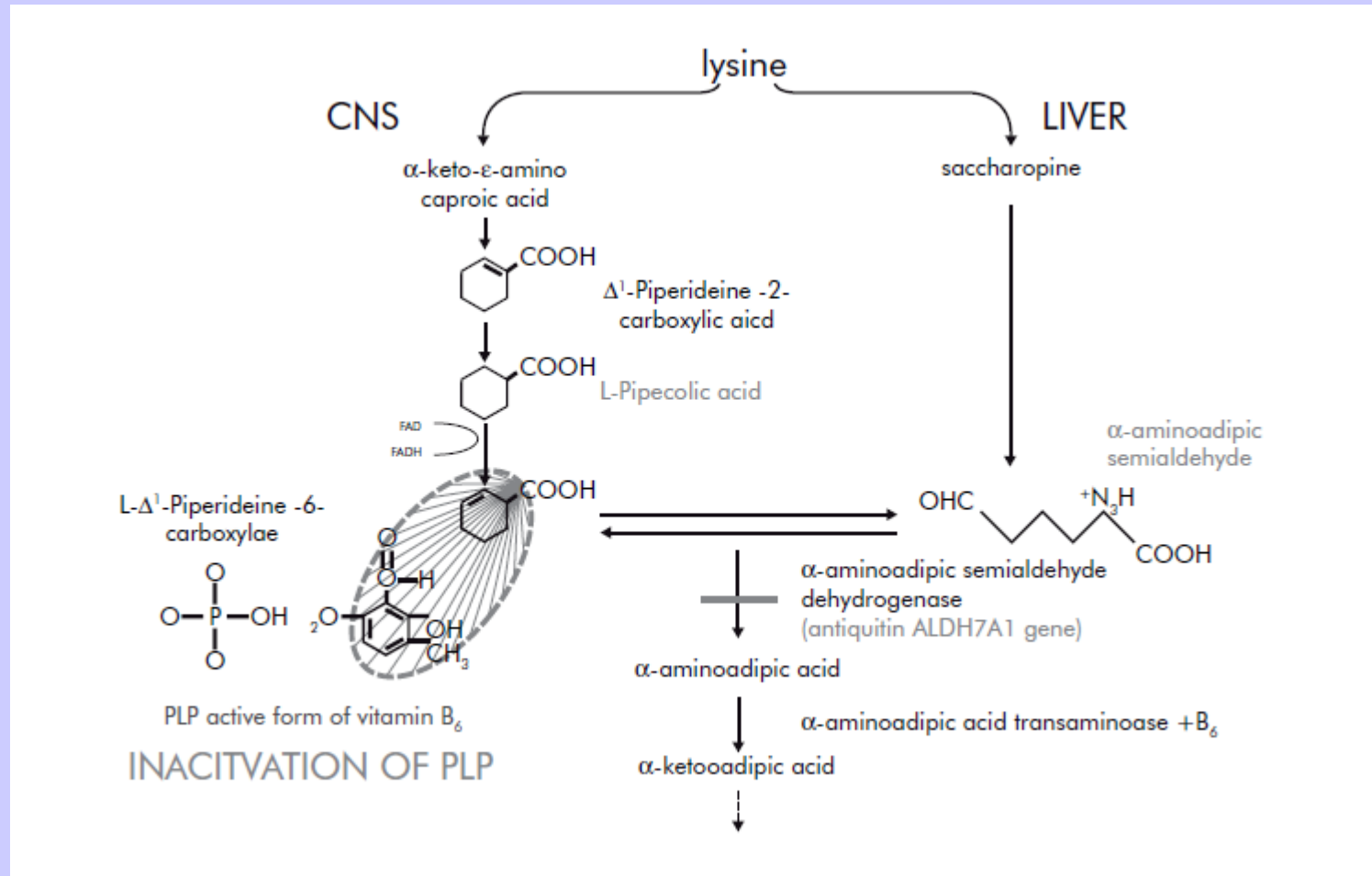
Biotin

Biotinidase/holokarboxylase syntase defekt

- Neonatal/infantil presentation
- Kramper (infantile spasms), encefalopati, hypotoni
- Udviklingshæmning
- Eczem, alopeci
- Høretab
- **Alle responder på**
 - **biotin, 5-10 mg/dag**
- Neonatal screening

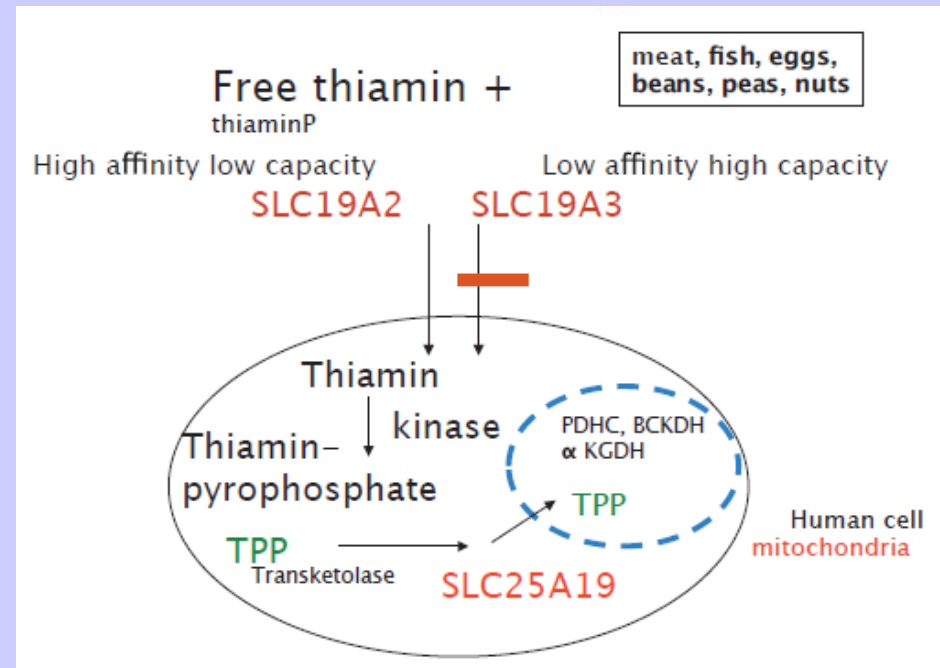


Antiquitin mangel – pyridoxin dependent epilepsy – inaktivering af PLP



Biotin-tiamin responsiv basal ganglie sygdom

- Neonatal akut encephalopati med epilepsi og Leigh syndrom
- Nogle senere debut
- Infantile spasmer
- Biotin/tiamin supplementation
 - Effekt på mange symptomer
 - Alle med bilat. basal ganglia påvirkning på tilbydes behandling



BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Metaboliske inhibitorer

Alternative veje

Substrat reduktion

Competitiv inhibition

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transportdefekter

Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

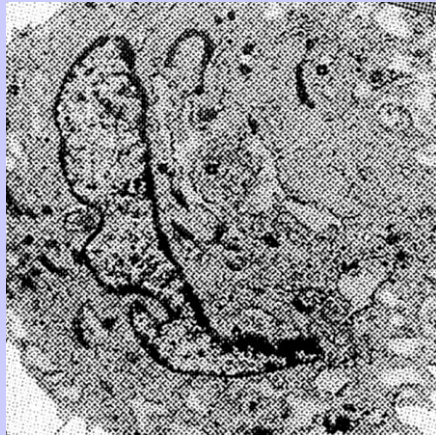
Organtransplantation

Genterapi

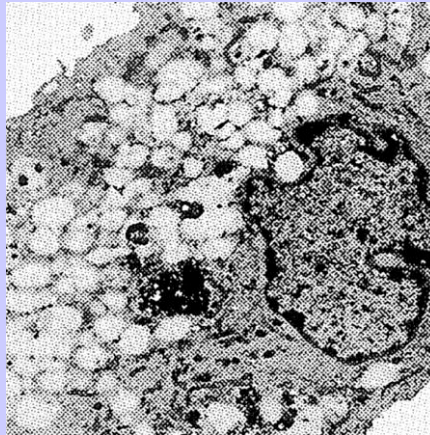
Selvstændig

Ved transplantation

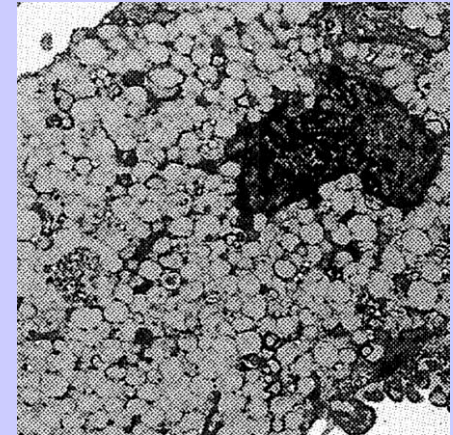
Ved lysosomale sygdomme sker en progressiv ophobning af komplekse molekyler i cellernes lysosomer



Normal celle



TID



Ophobningscelle

Gaucher

Multisystemsygdom

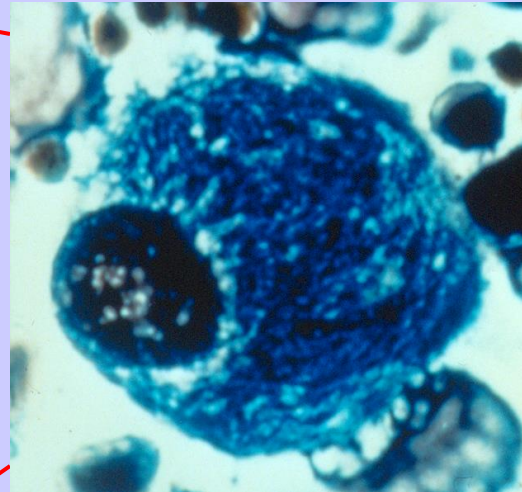
Defekt glucocerebrosidase

Knogler

(Smerter, brud, lav kalk)

Milt

(forstørrelse, smerter)



Lunger

Lever

(Forstørrelse,
dårlig trivsel)

Knoglemarv

(lav blodprocent, lave blodplader)

CNS

(Type 2 og 3)

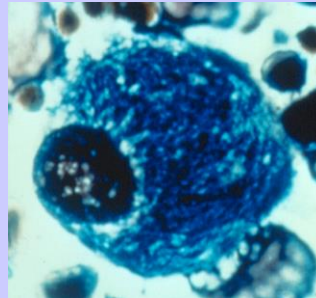
Enzymsubstitution (og transplantation) - basis

- 3 vigtige fund:
- de Duves fund af lysosomer 1955
- Neufelds komplementeringsforsøg i 1960'erne



Niemann-Pick

+



Gaucher

= clearance af ophobet materiale

- I-Cell sygdom

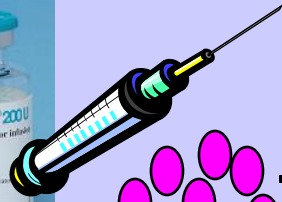
→ mannose-6-phosphat medieret import

Enzymsubstitution og Transplantation

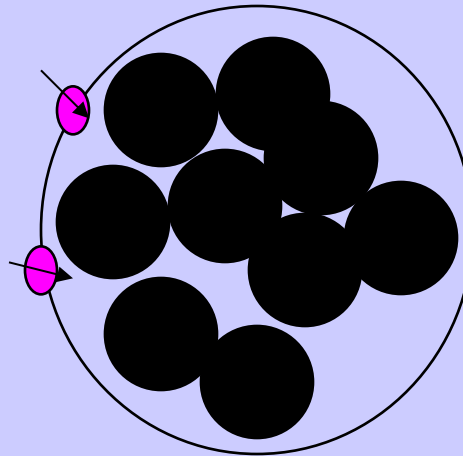
- Konklusioner:
 - Celler uden enzymdefekten korrigerer celler med defekten ved at funktionelle enzymer importeres ind i lysosomet fra extracellulær væsken
 - Transport over plasmamembran og lysosomale membran kræver M6P mærkning af enzymet (undt. Gaucher, hvor det er mannose)
- Banede vej for ERT (og KMT)

Enzym substitutionstherapie

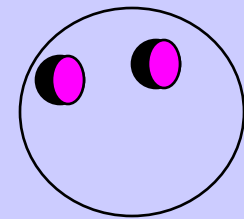
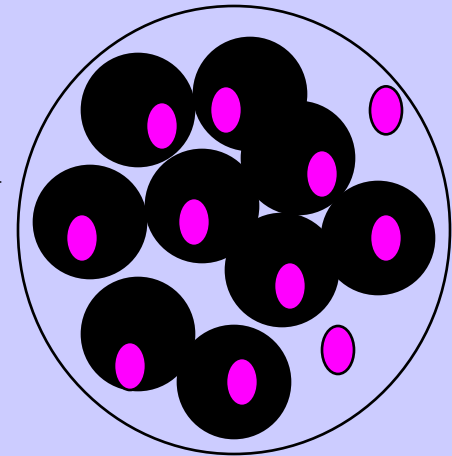
Gaucher



ENZYME



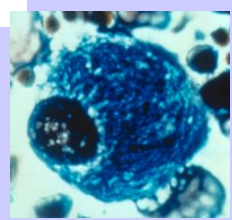
STORAGE CELL



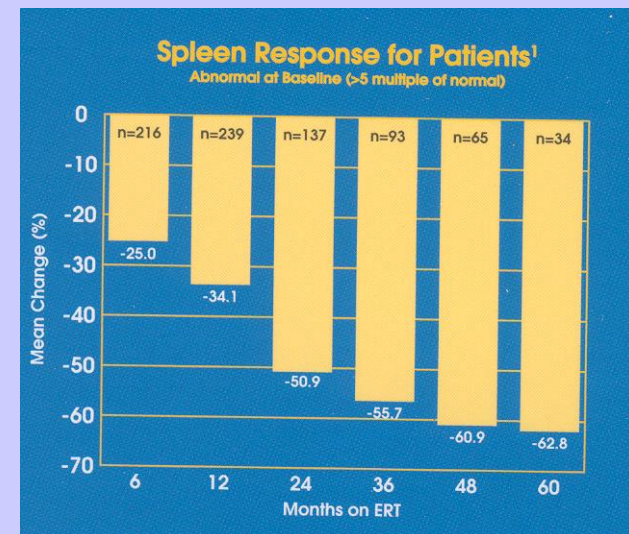
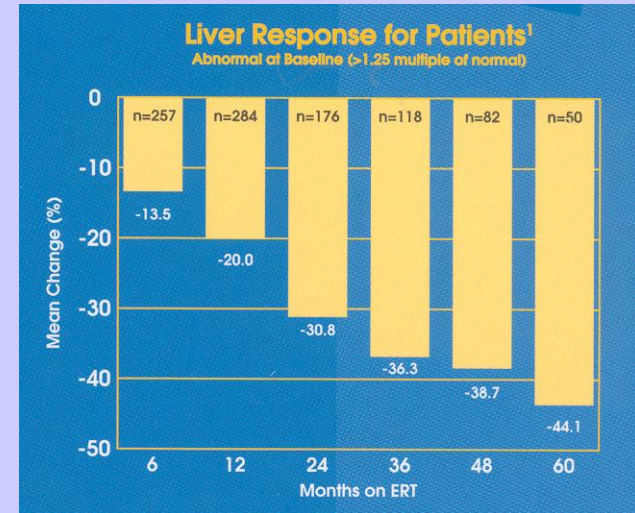
NORMAL CELL

Lysosomal enzymes

- *Produced industrially using gene technology*
- *To be given intravenously at regular intervals*
- *Will be taken up into cells via M6P receptors*
- *In cells they will be directed to lysosomes (M6P)*
- *Starts breaking down storage material*

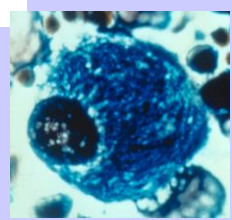


ERT – Hepatosplenomegali Gaucher



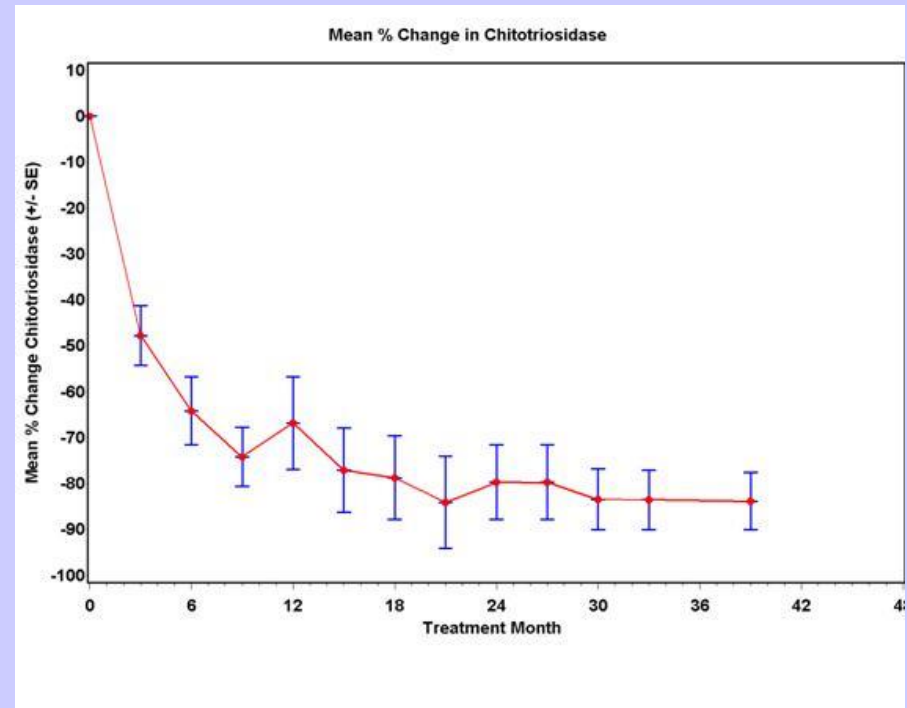
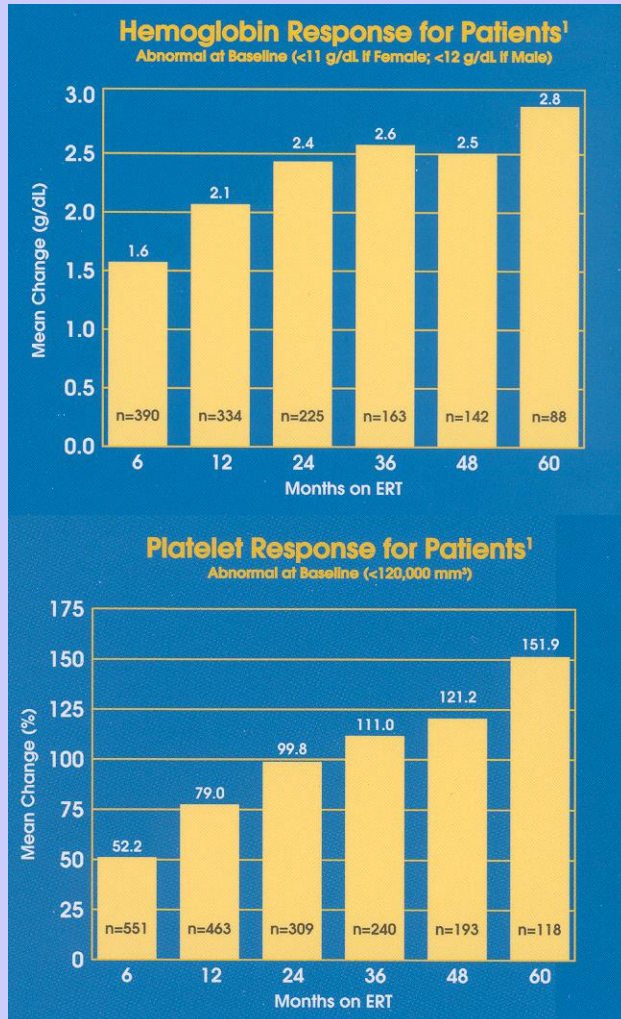
After 2 years
of treatment

**Dramatiske reduktioner af
lever og milt størrelser**



Gaucher-ERT

Anæmia, trombocytopeni, chitotriosidase



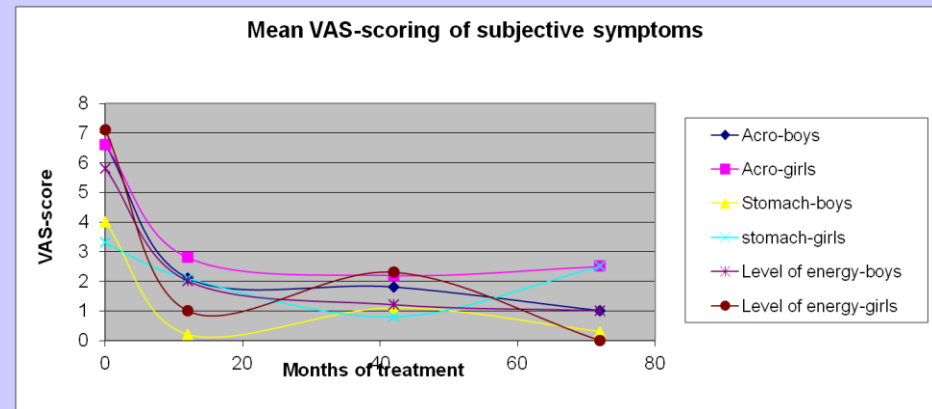
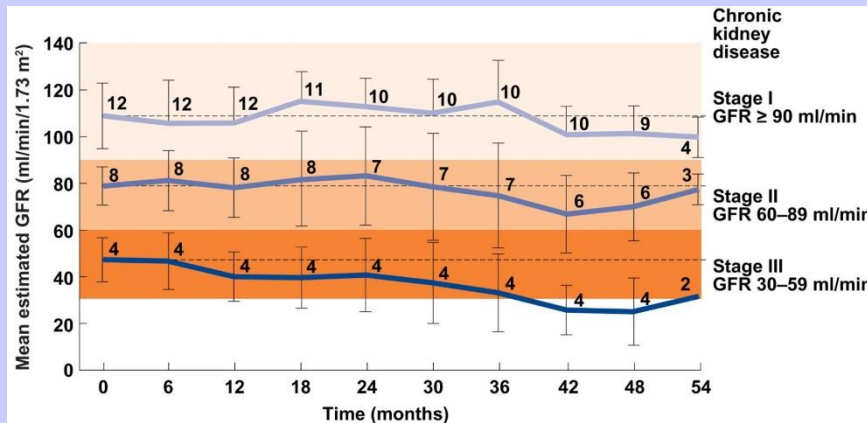
ERT – problemer ved Gaucher

- Kun delvis effekt på knogler
- Begrænset effekt på lunger
- Ingen effekt på CNS
 - Gaucher type III
- Der er beskyttede områder/organer som ERT ikke virker på
 - Fælles for flere ERT behandlinger

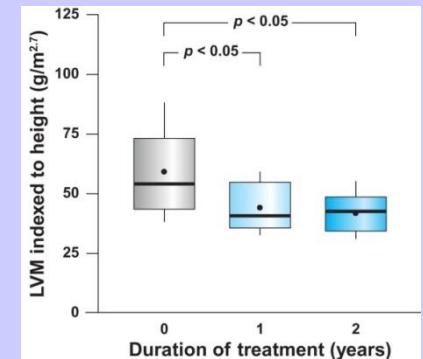


Effekt af ERT ved *Fabry*

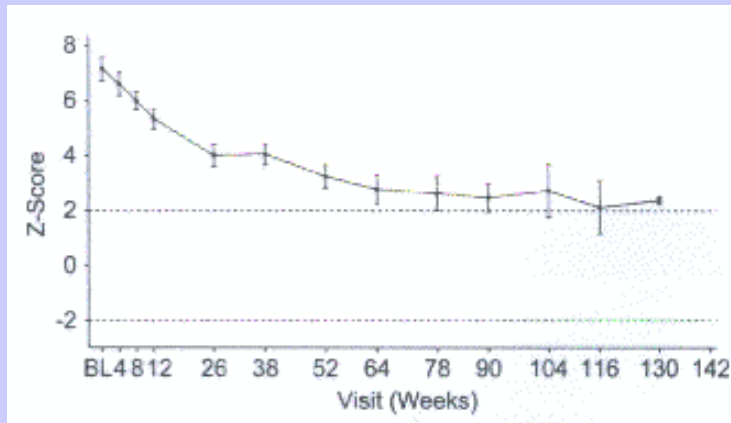
- 60 % risiko reduktion for alle events
- Stabiliserer nyrefunktion hos patienter med mild/moderate insufficiens (stage I+II)



- Reducerer smerter
- Reducerer kardiomyopati
- Reducerer GI problemer
- men mange problemer rester



Pompe Infantil - ERT



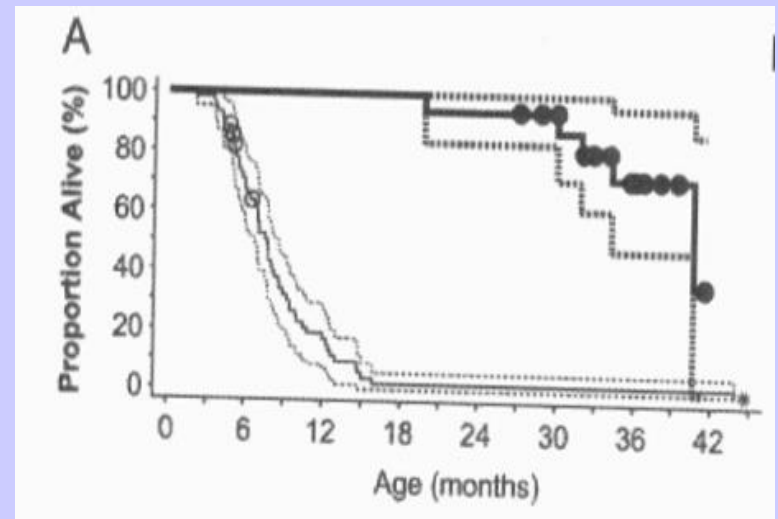
Left ventricular mass Z-scores

Bedre overlevelse og motorisk funktion hos nogle, men flere overlever i respirator med begrænset motorisk funktion
ANTISTOFFER STORT PROBLEM

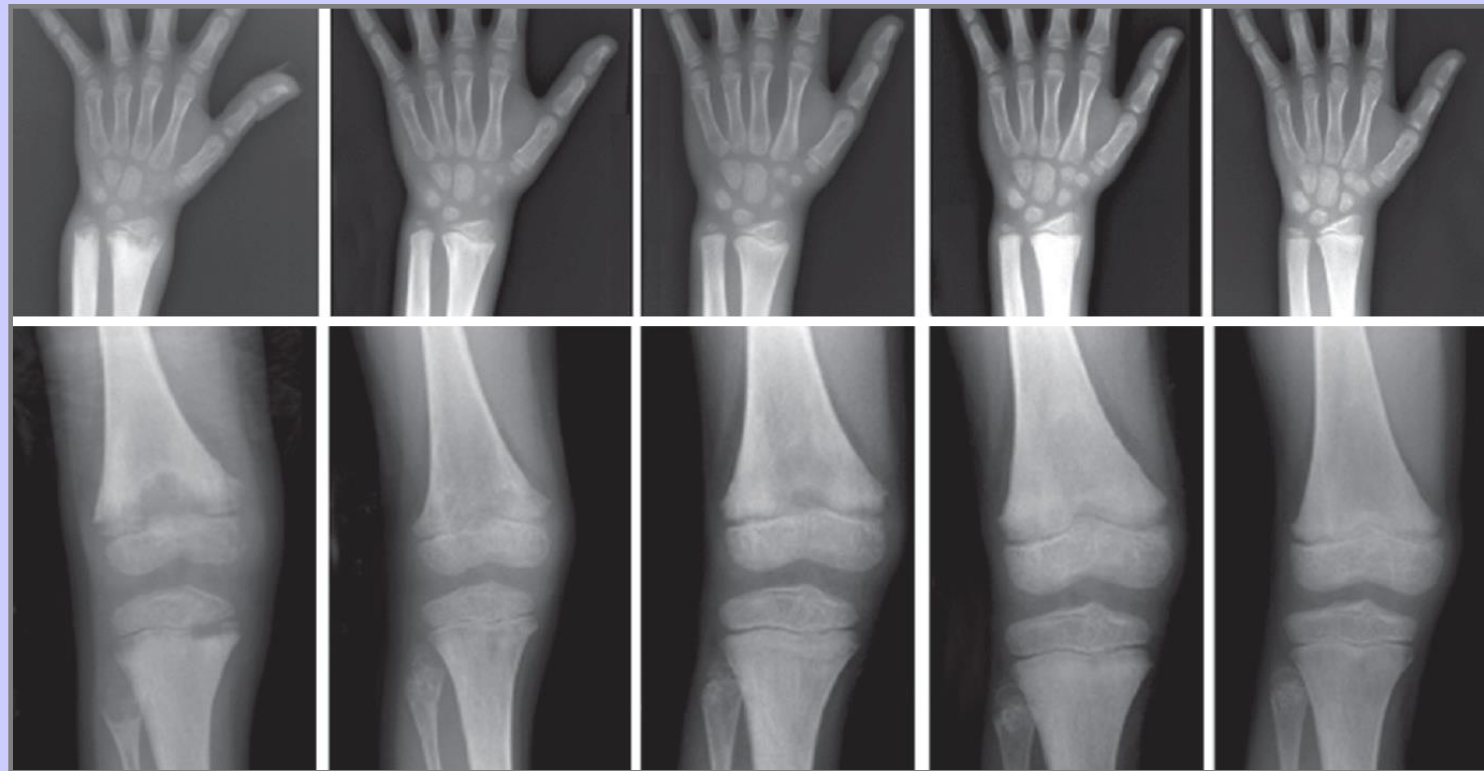


Before

After



Hypofosfatasi – ny behandling



BL

6 months

12 months

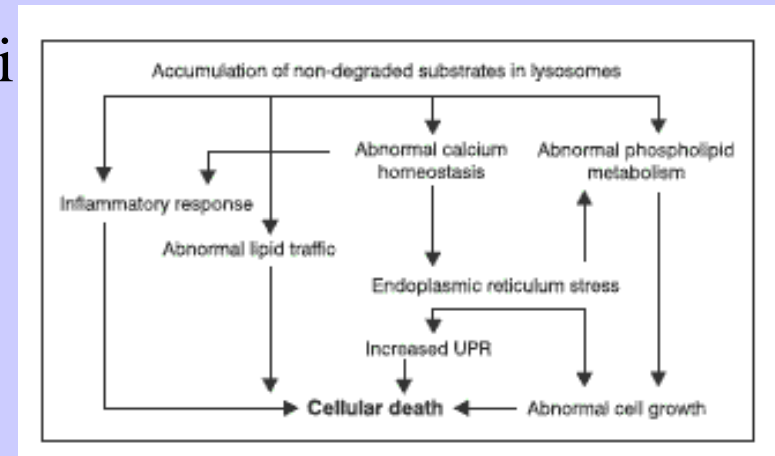
24 months

36 months

Mindre rachitis, markant bedre overlevelse

ERT Problemer

- Krævende
 - Infusioner hver eller hver anden uge, livslangt
 - Enorme follow-up programmer
 - Højt specialiseret behandling og *meget dyr*
- Antistoffer (især ved Pompe)
- Ingen effekt på irreversibelt skadede organer
 - Skadede nyrer ved Fabry
 - Fibrotiske muskler ved Pompe
 - *Effekt afhænger af rettidig opstart af ERT*
- Begrænset effekt på sekundær patologi
 - Formentlig af stor betydning
- Begrænset effekt på visse organer
 - Knogler ved Gaucher og MPS1
 - Hjerteklapper ved MPS1
 - CNS ved neuronopatiske LSDs – **CNS BEHANDLES IKKE**



Stadig uløst situation for fx Ida med Sanfillippo og andre børn med hjerne involvering



**FOKUS PÅ AT KOMME
OVER BLOD HJERNE
BARRIERE**

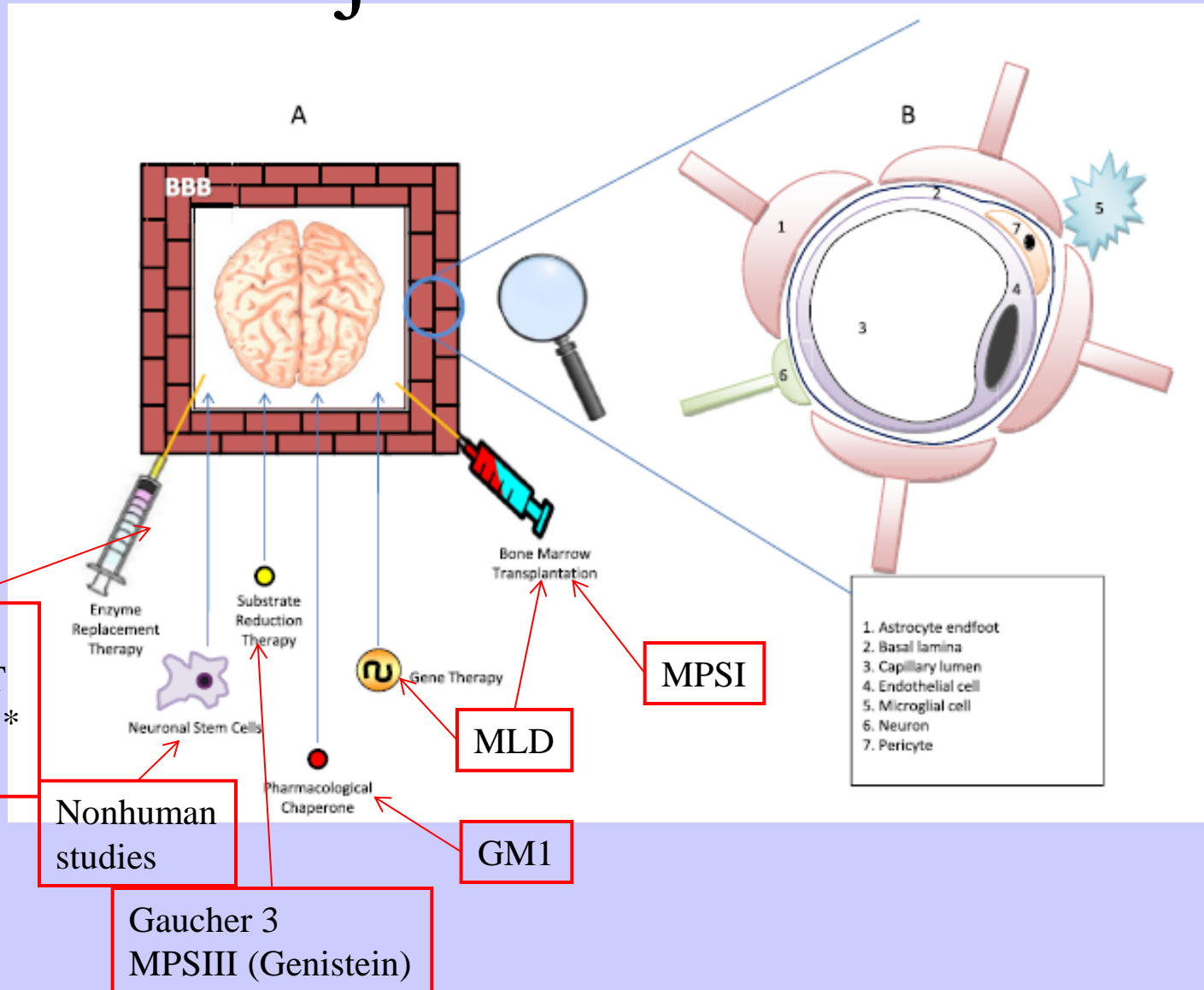
Fokus på intrathecal ERT
via baclofen-lign. pumpe eller
lumbal punktur

God distribution efter injektion
and forbedret histopatologi i
dyremodeller

Kliniske forsøg ved
MLD, CLN2
MPS I, II, III and VI

..... endnu kun beskedne resultater

Hvordan kan vi komme over blod hjerne barrieren?



BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Metaboliske inhibitorer

Alternative veje

Substrat reduktion

Competitiv inhibition

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transport-defekter

Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

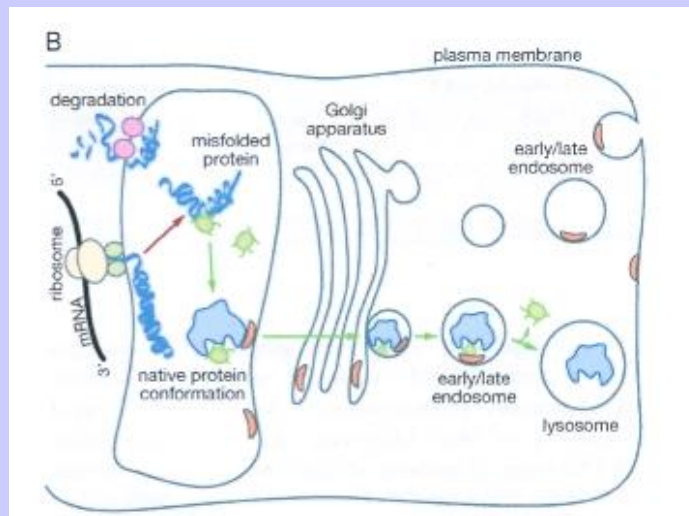
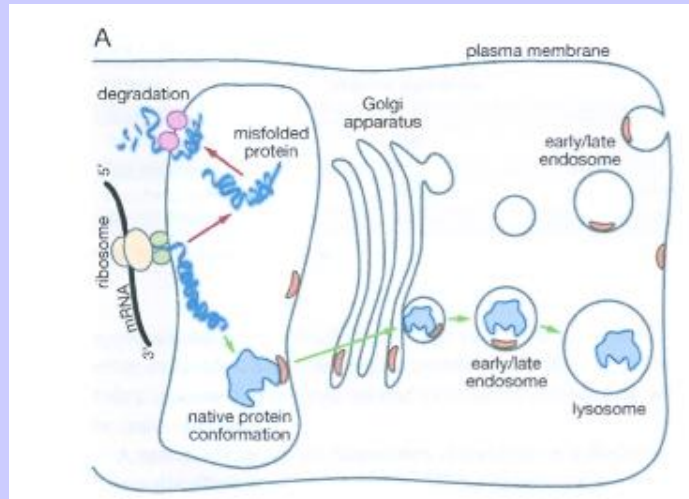
Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

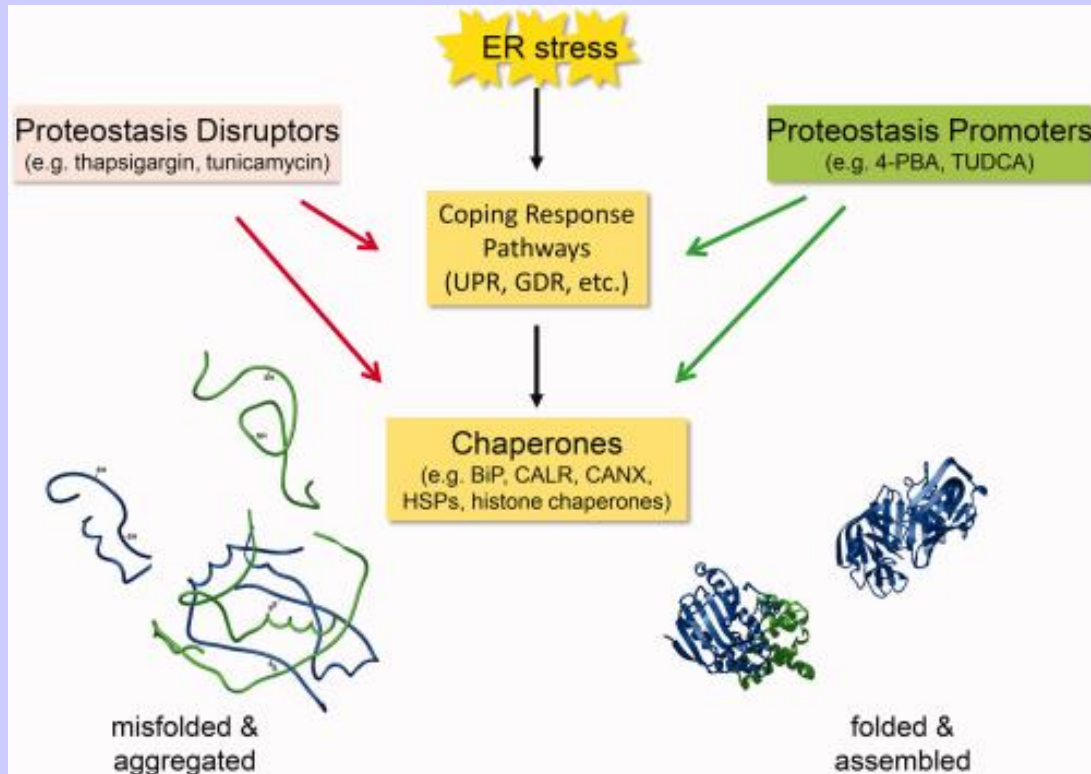
Chaperoner – fremtidens behandling?

Små molekyler, som kan forbedre foldning, stabilitet af proteiner og intracellulær trafik fra ER til celle kompartment



- **Kemiske chaperoner**
 - Ændrer på interaktion mellem protein og solvens, fx glycerol, glycin – høje doser
 - Hydrofobiske molekyler
 - Binder sig til hydrofobe områder af dårligt foldede eller ufoldede proteiner og forhindrer aggregation, fx 4-phenylbutyrat
- **Farmakologiske chaperoner**
 - *Rettet mod specifikke proteiner*, som de binder sig til, sørger for at folde korrekt og fragte til rette subcellulære kompartment og dissocierer sig igen
 - Fx Kuvan (BH4), Galafold (fabry), Ambroxol (gaucher), pyrimetamin (GM2)

Proteostase regulatorer



Små molekyler, som reducerer nedbrydning i ER og *stimulerer endogene chaperoners* virkning, fx HSP70

Brug af chaperoner ved LSD

Small Molecule Pharmacological Chaperones

Chaperone

Oral Monotherapy

- Orally administered
- Binds to and stabilizes patient's own natural enzyme
- Replaces need for ERT for patients with amenable genetic mutations

Fabry

Chaperone

ERT

Oral Co-Administration

- Binds to and stabilizes currently marketed ERTs
- Increases tissue uptake
- Potentially reduces immunogenicity of ERT

Pompe

Next Gen ERTs

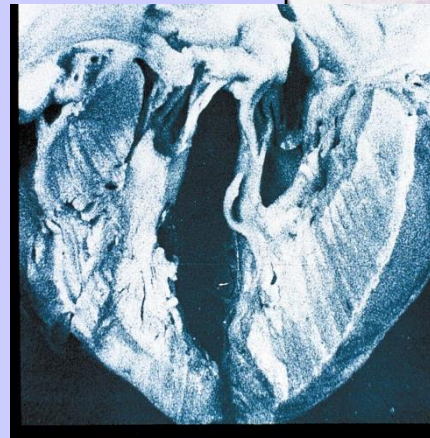
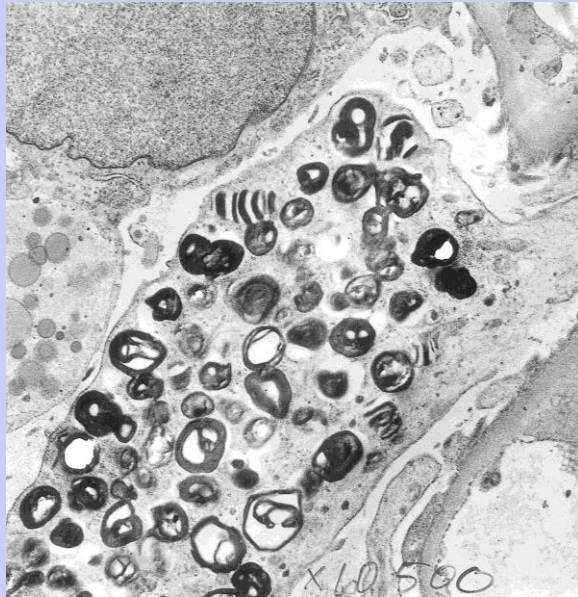
Chaperone Co-Formulation

- Proprietary next-generation ERTs
- All benefits of co-administration...plus stability from infusion bag to target tissue

?

Farmakologisk chaperone

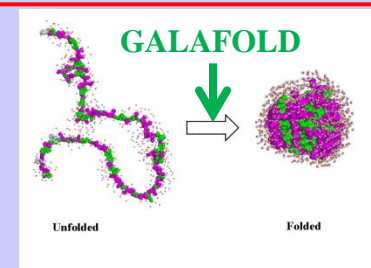
Fabry



”**Galafold**” er netop markedsført som enzymstabiliserende behandling – Galafold **hjælper enzymet til at folde sig korrekt**
Klar dosis-respons mht alfa-galaktosidase aktivitet
Oral

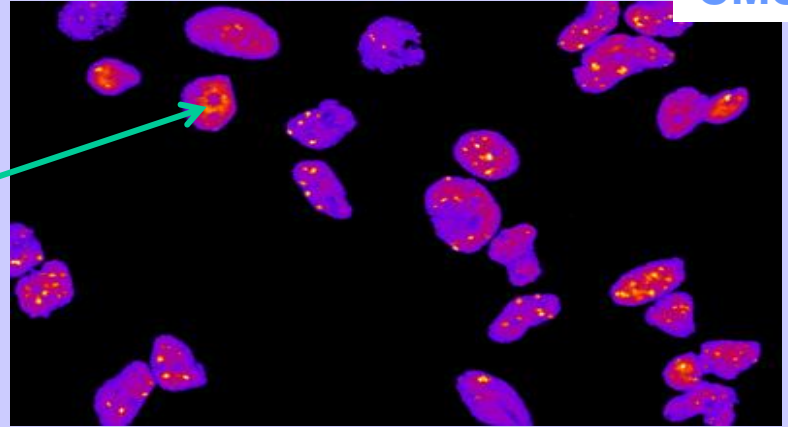
Clearance af globotriaosylceramid fra biopsimateriale

Ved korrekt mutation (>250 kendte): effekt som enzymerstatning på GFR og LVM



Chaperone terapi - høj grad af fokus, fx

- NPC og Gaucher III
 - Arimoclomol (Orphazyme)
 - Proteostasis regulering
 - HSP70 aktivering
 - Glycerol-phenylbutyrat (Ravicti)
 - MCADD
 - Betain
 - Peroxisomale sygdomme
-
- *Har potentialet at kunne passere blod-hjerne-barriere*
 - Fremtidig behandling formentlig baseret på kombination af ERT, chaperoner og substratreduktion (især LSD)
 - Kemiske biblioteker screenes i stor stil for brugbare chaperoner



BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Metaboliske inhibitorer

Alternative veje

Substrat reduktion

Competitiv inhibition

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transportdefekter

Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

Enzymsubstitution og Transplantation



- Celler uden enzymdefekten korrigerer celler med defekten ved at funktionelle enzymer importeres ind i lysosomet fra extracellulær væsken
- Transport over plasmamembran og lysosomal membran sker ved M6P interaktion
- **Ved stamcelletransplantation erstatter stamceller recipientens celler incl i CNS (mikroglia)**
- **Stamcellerne producerer og secernerer enzym som via optagelse korrigerer enzymdefekten i nabo-celler**

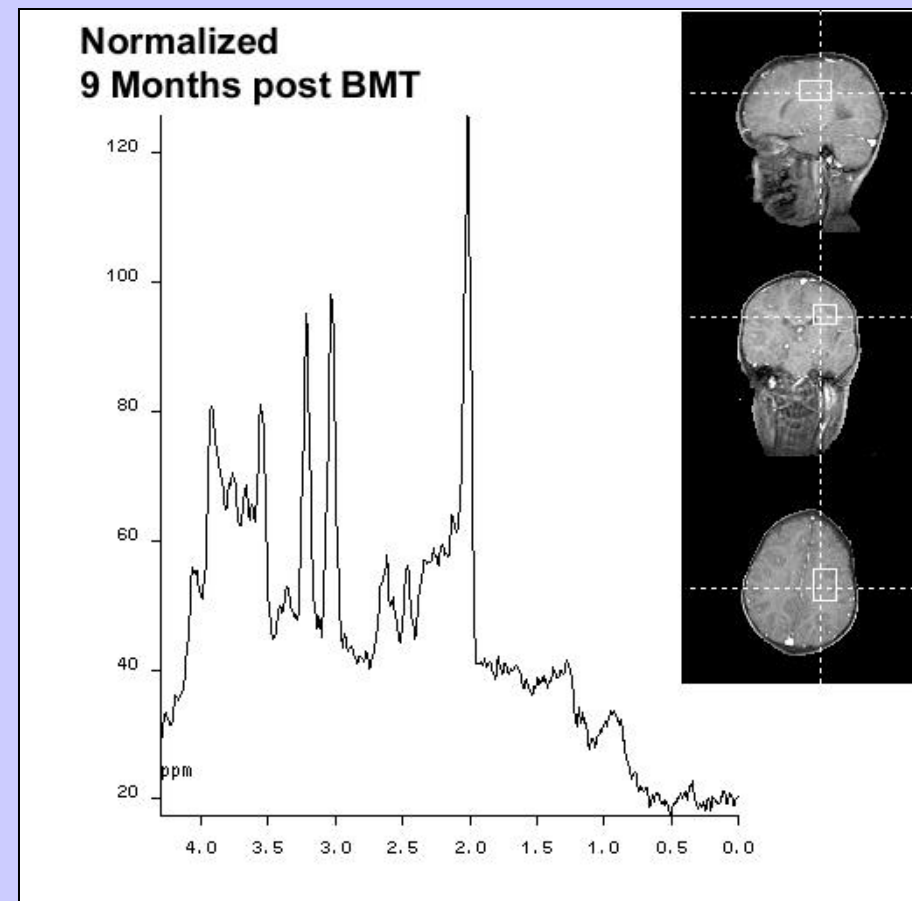
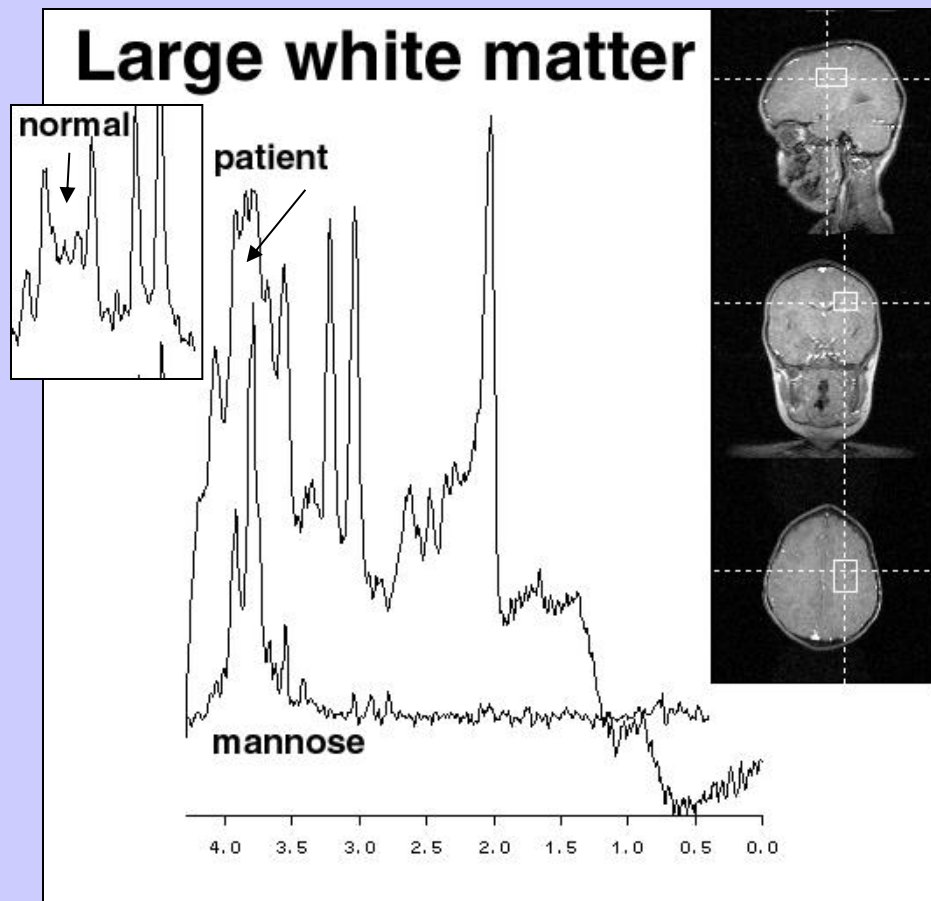
Stam celle transplantation



- Bruges i varierende omfang ved bla
 - MPS1 (med forudgående ERT), MPS VI og VII
 - Krabbe
 - Alfa-mannosidosis
 - MLD (juvenil)
 - Wolman →
 - Fucosidose
 - ALD

Brain short TE ^1H MRS in α -mannosidosis

Normalized MRS in WM 9 months post BMT



Stamcelle transplantation - problemer

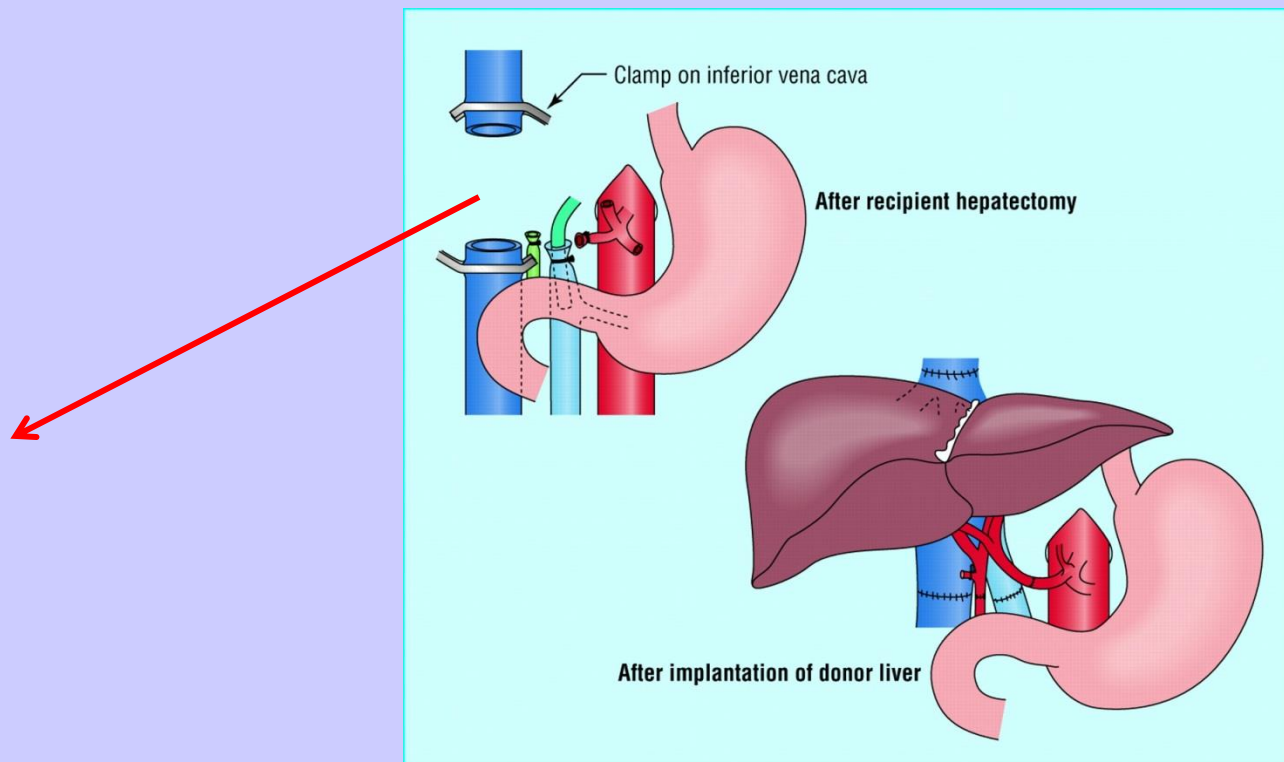


- Relativt succesfuld, men
- Ikke altid mulig
 - Ingen tilgængelig donor
- Meget bedre risiko profil nu, men stadig 5-10% mortalitet afhængig af donor, sygdomsgrad, osv i bedste centre
- Ikke altid optimal effekt: ingen engraftment, mixed chimerism, graft-versus-host
- Kun begrænset effekt på knogler, hjerteklapper, cornea,
- Effekt på hjernen,
 - Men kun som stabilisering; effekt afhængig af rettidig HSCT
 - Behov for tidlig diagnose, neonatal screening
 - Holland: neonatal screening for MPS1

Organtransplantation – nogle eksempler

Lever - tyrosinæmi

Hepatocellulært karcinom ved tyrosinæmi
- Levertransplantation

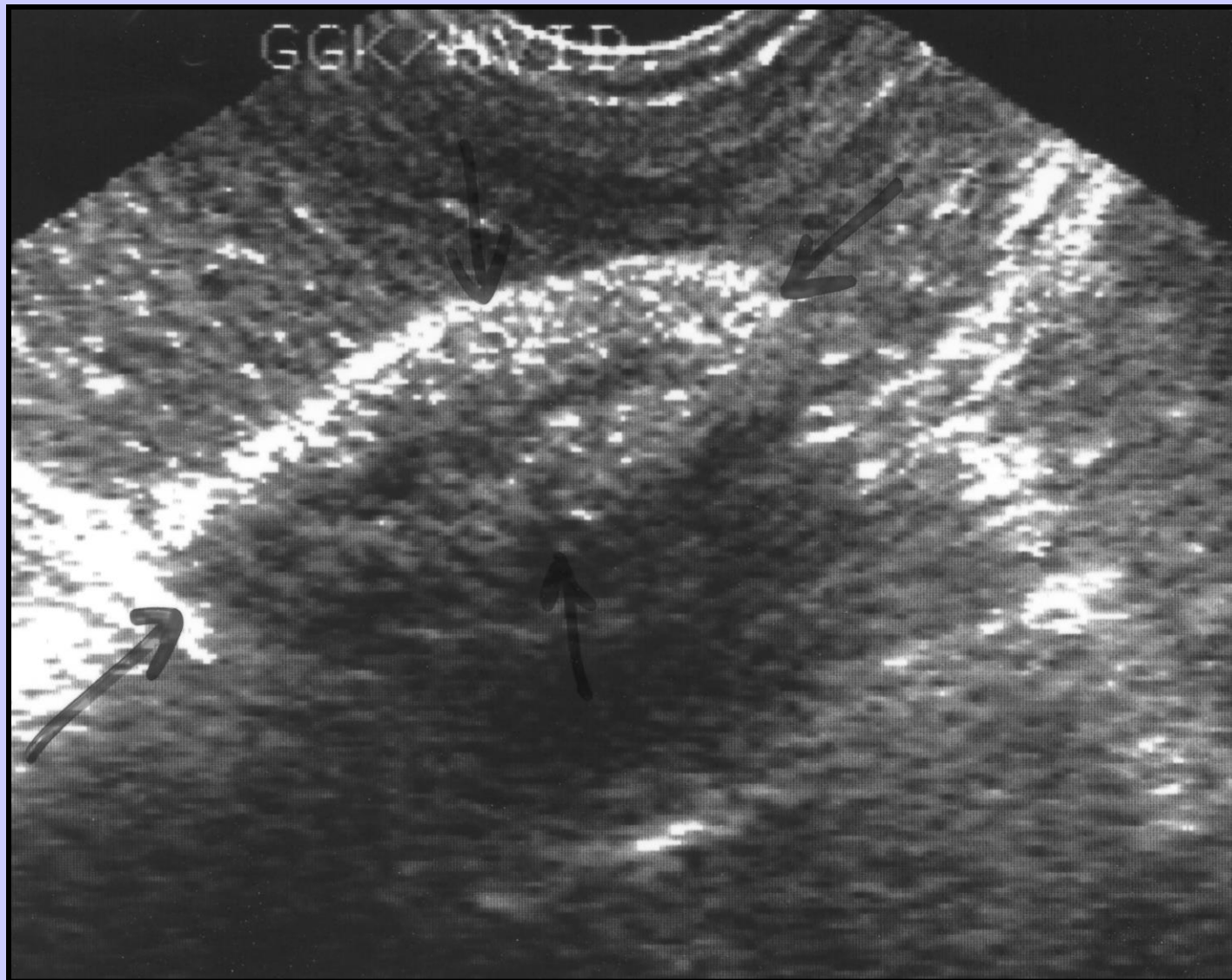


Levertransplantation ved IEM

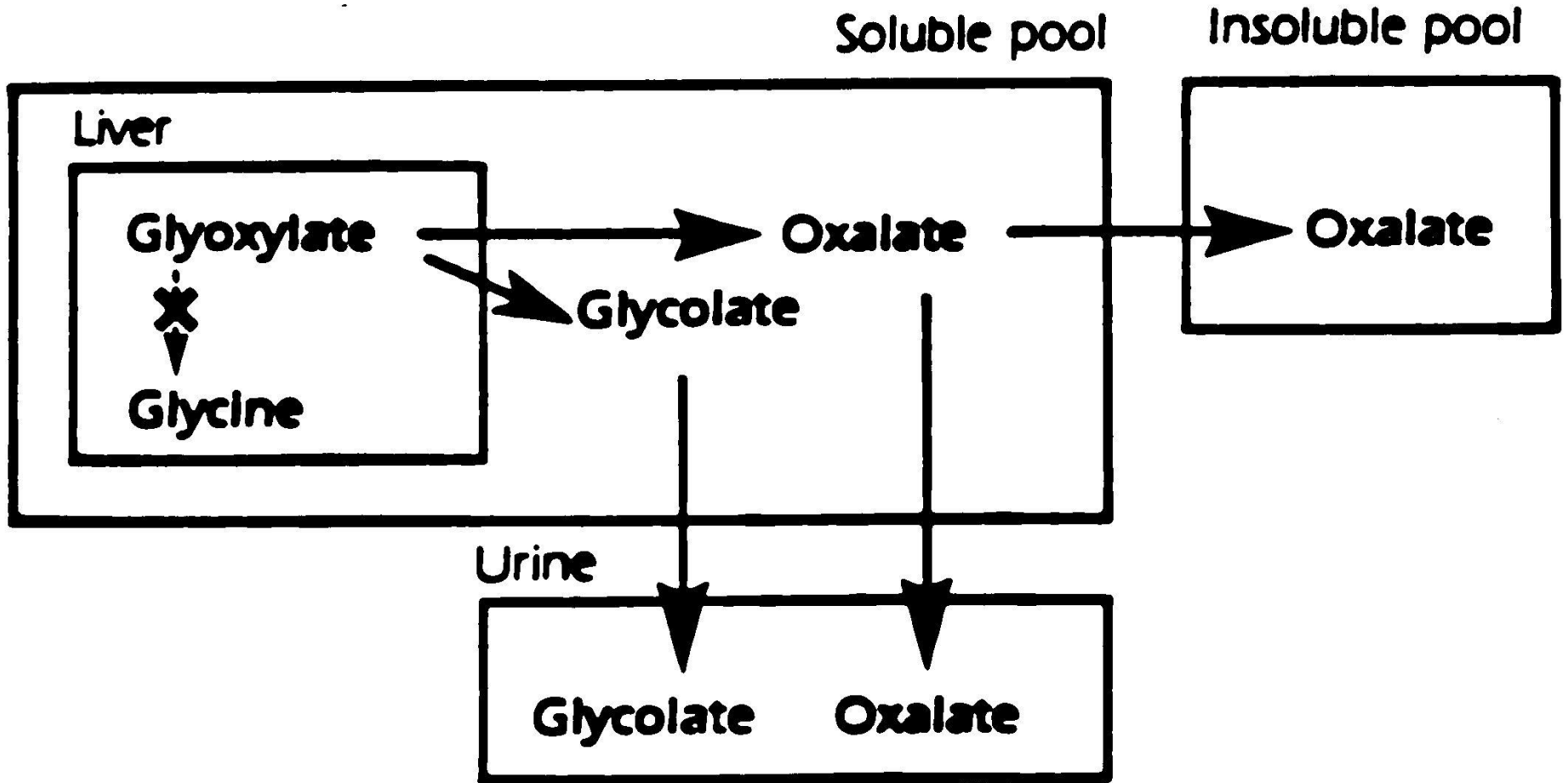
- **Efterhånden god effekt og overlevelse ved mange IEM, fx MSUD, tyrosinæmi og UCD**
 - højere dødelighed ved nogle, fx OA
- **Men overvejelser inkluderer**
 - Er leveren rask (fx OTC) eller syg (fx tyrosinæmi)?
 - Status af patient
 - Tilgængelighed af lever
 - Har sygdom kun lever expression (fx OTC) eller også extrahepatisk expression (fx MMA)
 - Type af transplantat
 - Fra rask eller bærer
 - Familie, død, auxilliær, hepatocyt transplantation osv
 - Domino - brug af lever til andre, fx ved MSUD
 - Behandling efter transplantation er forskellig
 - Tyrosinæmi – formentlig ingen behandling nødvendig
 - Organiske acidurier: fortsat proteinrestriktion og behov for akut regime
 - Dårlig trivsel, spiseproblemer, dårlig ernæring ved mange

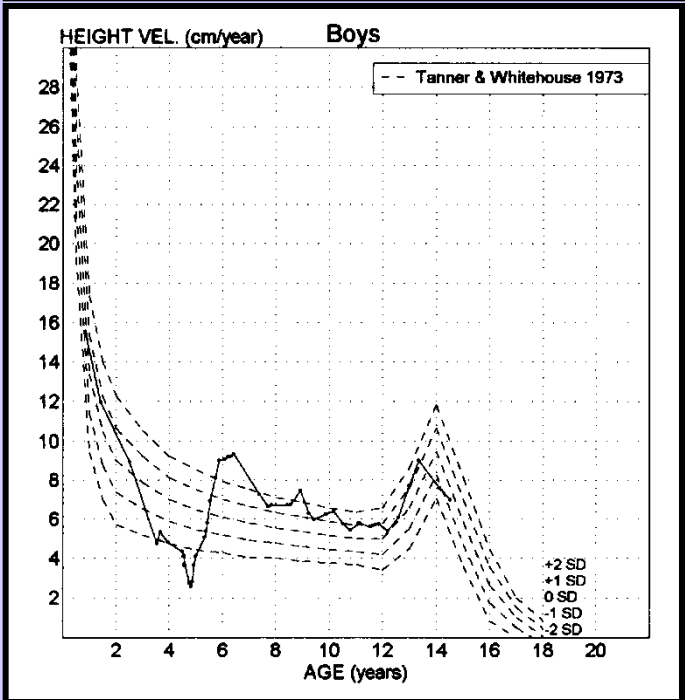
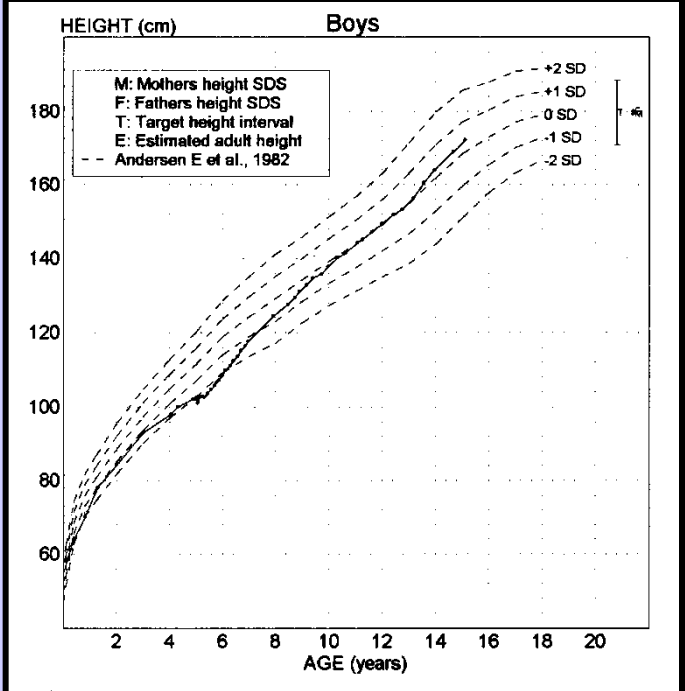
PRIMÆR HYPEROXALURI TYPE I

Oxalose – behov for kombineret lever/nyre tx



PH1





Levercelletransplantation

- Indgift af homegenat/blanding af lever-celler i tilførende kar til leveren
- Celler fra fremmed lever
- Stamceller fra fremmed
- Celler fra egen lever/egne stamceller med forudgående genterapi

Indikation ind til videre:

Købe tid før fuld transplantation

BEHANDLING AF IEM

Fænotype

Overordnet behandling
Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:
Diætetisk restriktion
Øget elimination
Dialyse
Medikamentelt

Alternativ metabolisme:
Metaboliske inhibitorer
Alternative veje
Substrat reduktion
Competitiv inhibition

Enzym

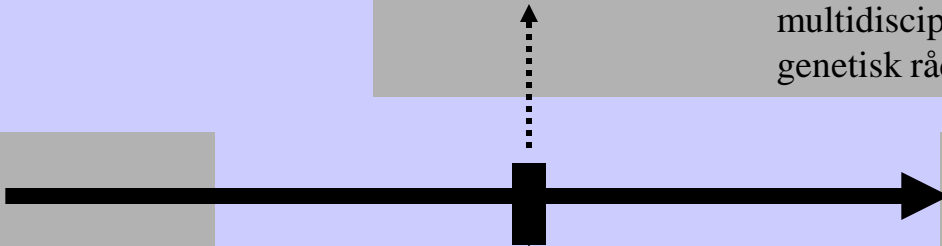
Forøg enzymaktivitet ved:
Vitaminbehandling
Enzymsubstitution
Enzymstabilisering
Transplantation
Knoglemarv
Organtransplantation

Genterapi
Selvstændig
Ved transplantation

Produkt

Erstat produkt ved:
Diætetisk substitution
Energi
Specifikke komponenter
Ved enzym- og transportdefekter

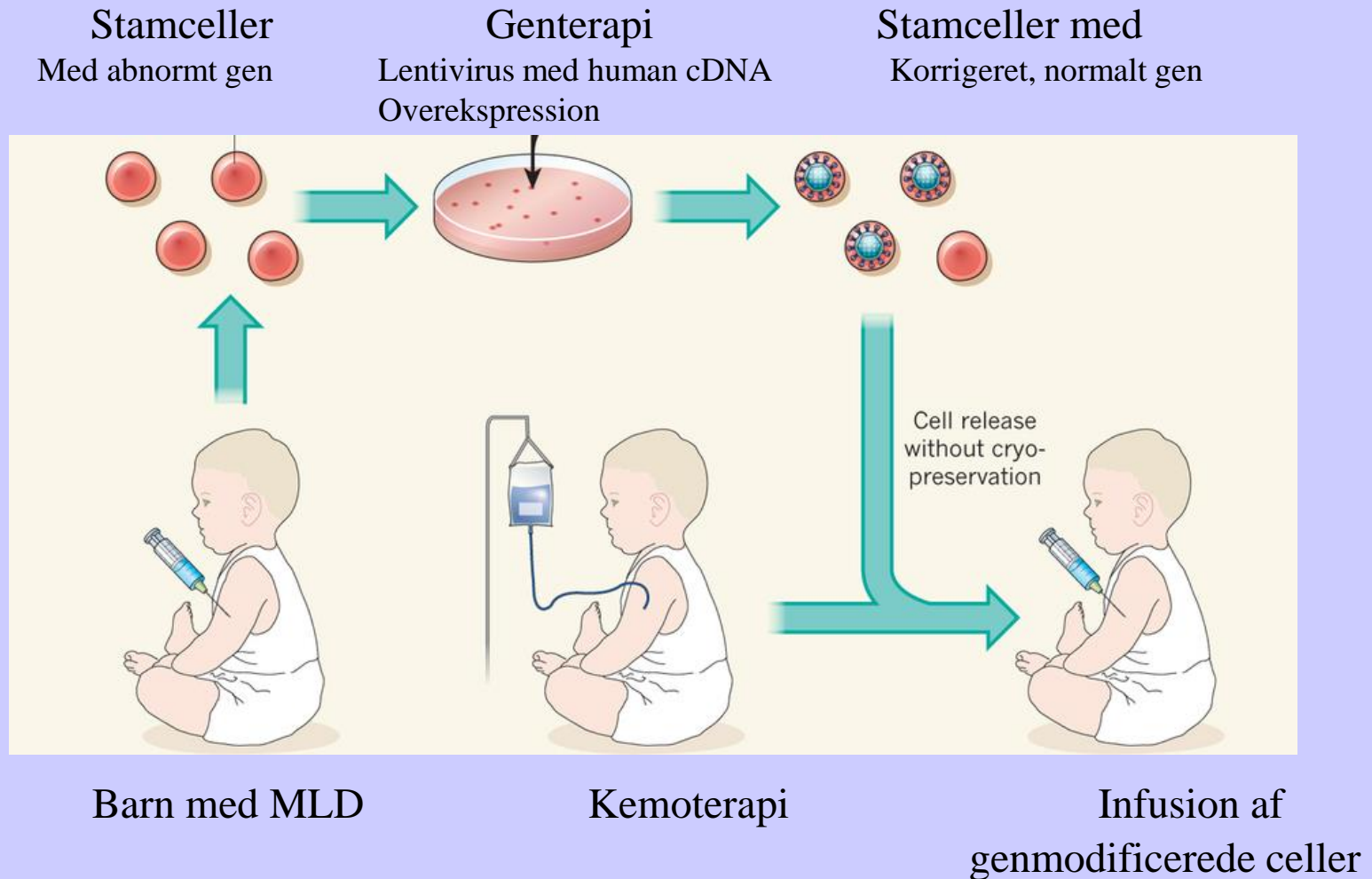
Medikamentel substitution
Neurotransmittere
Carnitin
Cholesterol



Genterapi

- *Ex vivo*
 - Udtagning af celler, genmanipulation, reintroduktion i patient
- *In vivo*
 - Direkte indgift af gen via vektor til patienten
 - Til et organ
 - Til blodbanen
- Flere metodologiske aspekter
 - Introduktion og targettering af gen
 - Virus (Lentivirus, Adeno Associated viru (AAV))
 - Nanopartikler, fusionsmolekyler
 - Overekspression, gene-silencing, gene-editing

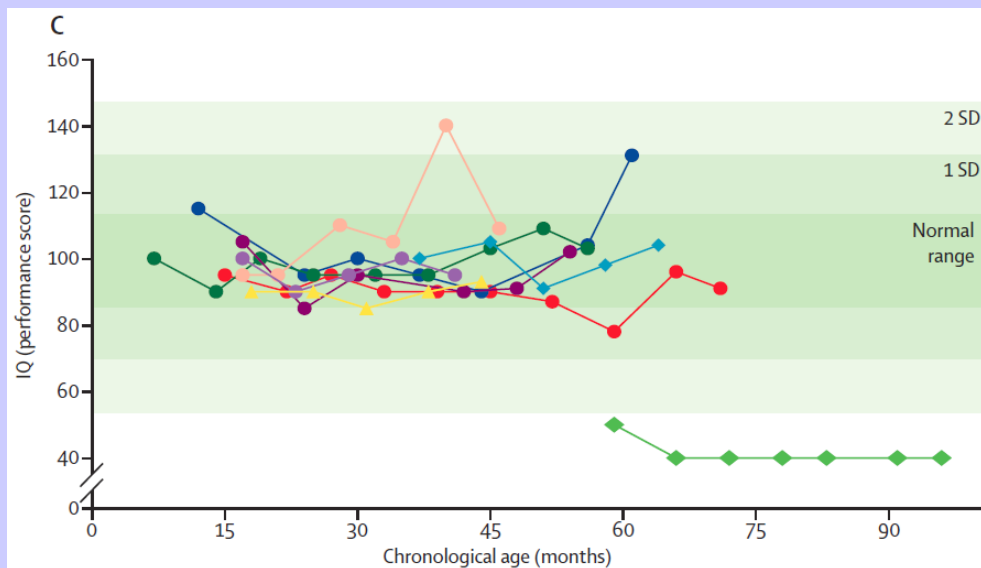
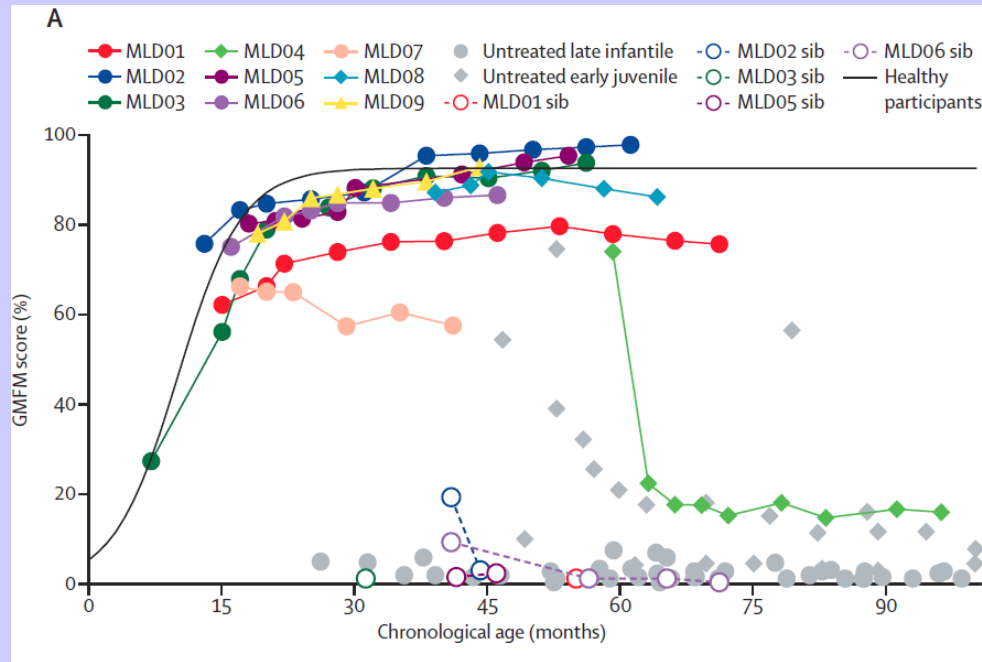
Knoglemarvstransplantation kombineret med ex vivo genterapi, fx MLD



HSCT/genterapi – ex vivo

- MLD, Biffi
 - Tx præsymptomatisk, 2-12 måneder før forventet debut (set i forhold til søskende)
 - God engraftment og god enzymaktivitet (>normal)
 - Tilstedeværelse af enzym i CSF
 - Klinisk stabile og har ikke udviklet sygdom

Ex vivo MLD trial



HSCT med ex vivo genterapi

- Intet problem med at finde donor
- Mildere konditioneringsregimer
- Forhindrer graft-versus-host, ikke brug for immunsupprimering efter transplantation

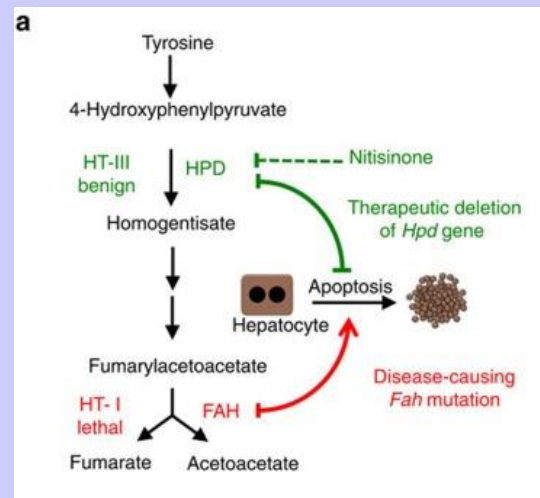
- MLD, ALD, Krabbe

In vivo Genterapi

- En lang vej med mange dyre-forsøg
 - MPSI, MPSIII, mannosidose, MLD
- **Men flere kliniske forsøg er nu på vej**
 - **MLD, MPS1+3, NCL2, porfyri, oxalose**
- Primært brug af virus som vector, især adeno associated virus (AAV), hvoraf flere undertyper går over BBB
- Både lokal (intrathecal, fx MPSIII) og systemisk genterapi ("ren" virus eller med fusion protein, Trojan-horse), fx oxalose, porfyri
- Problemer
 - Sufficient mængde og distribution af gen til rette kompartment
 - Opretholde genexpression over tid
 - Regulation
 - Insertion - genotoxicitet
 - Immunogenicitet

Gene silencing

- Oxalose
 - ALN-GO1 er en siRNA rettet mod the mRNA for HAO1 gen, som koder for glycolate oxidase (GO).
 - GO oxiderer glycolate to glyoxylate, som igen omdannes til oxalate.
 - Suppression af GO ved ALN-GO1 vil reduce produktion af oxalat og øge glycolate, som ikke medfører stendannelse
- Acute hepatic porphyria
 - Ved induktion af Ala synthase (ALAS1) (fx via medicin eller faste, fasting) dannes de toksiske haem intermediære ALA and PBG
 - ALN-AS1 er en siRNA rettet mod ALAS1 og reducer ALASA1 mRNA og dermed ALA og PBG
- Tyrosinæmi



BEHANDLING AF IEM

Fænotype *Overordnet behandling*

Symptomatisk og forebyggende behandling i multidisciplinært team, kommunikation genetisk rådgivning, prænatal diagnostik

Substrat

Modvirk ophobning ved:

Diætetisk restriktion

Øget elimination

Dialyse

Medikamentelt

Alternativ metabolisme:

Metaboliske inhibitorer

Alternative veje

Substrat reduktion

Competitiv inhibition

Enzym

Forøg enzymaktivitet ved:

Vitaminbehandling

Enzymsubstitution

Enzymstabilisering

Transplantation

Knoglemarv

Organtransplantation

Genterapi

Selvstændig

Ved transplantation

Produkt

Erstat produkt ved:

Diætetisk substitution

Energi

Specifikke komponenter

Ved enzym- og transportdefekter

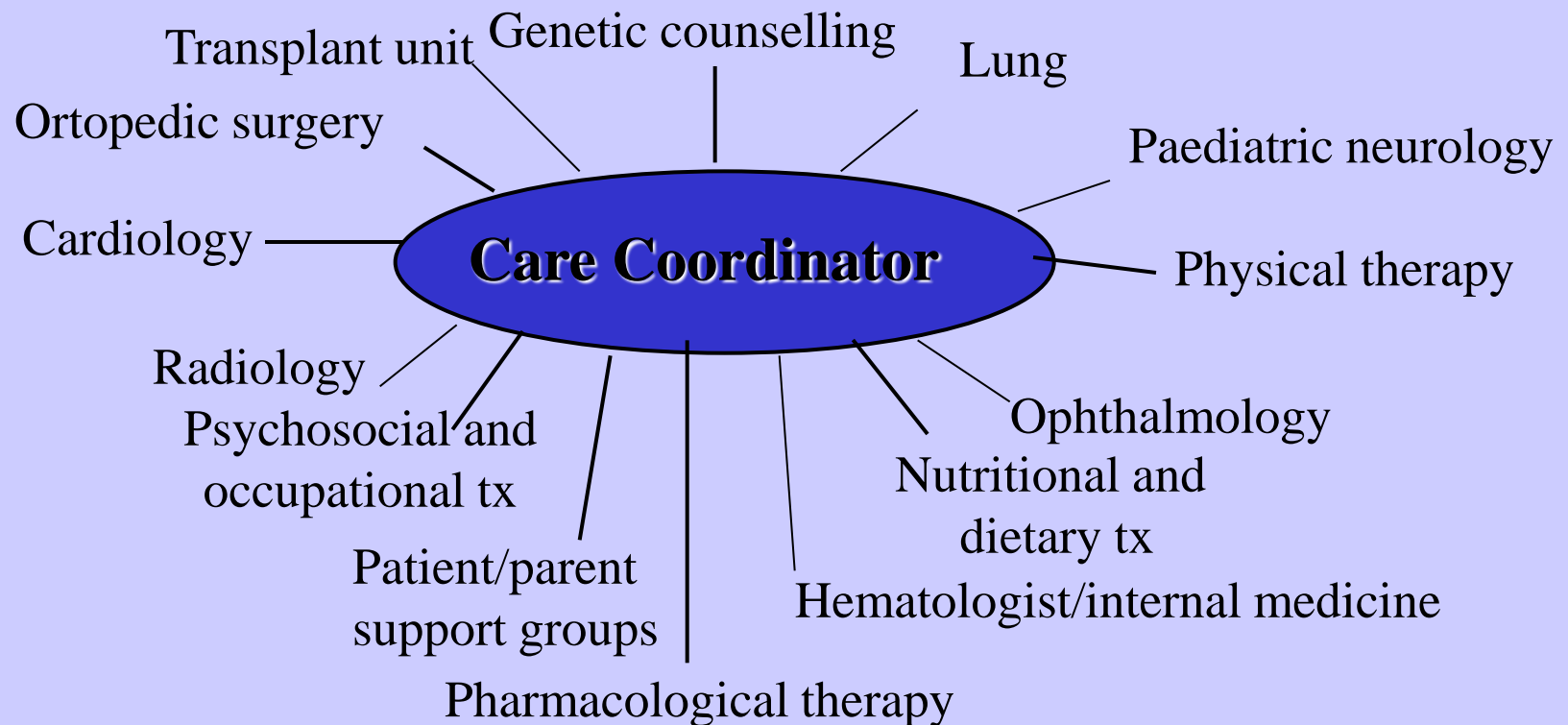
Medikamentel substitution

Neurotransmittere

Carnitin

Cholesterol

Management in a centralised, multidisciplinary team Gaucher



Symptomatisk behandling

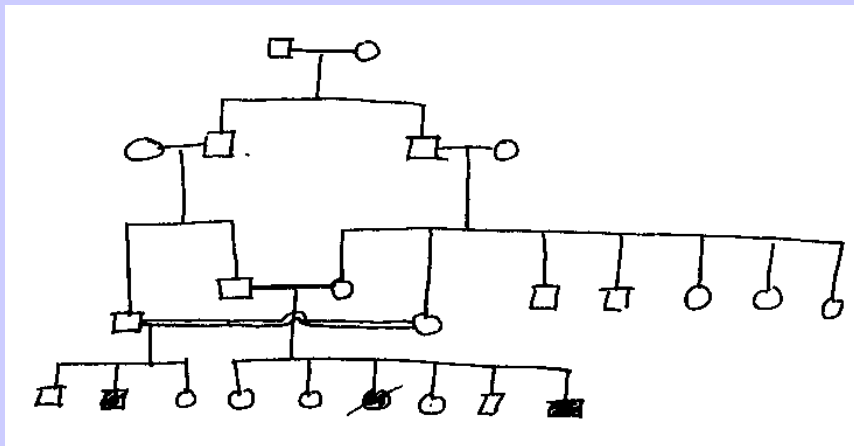
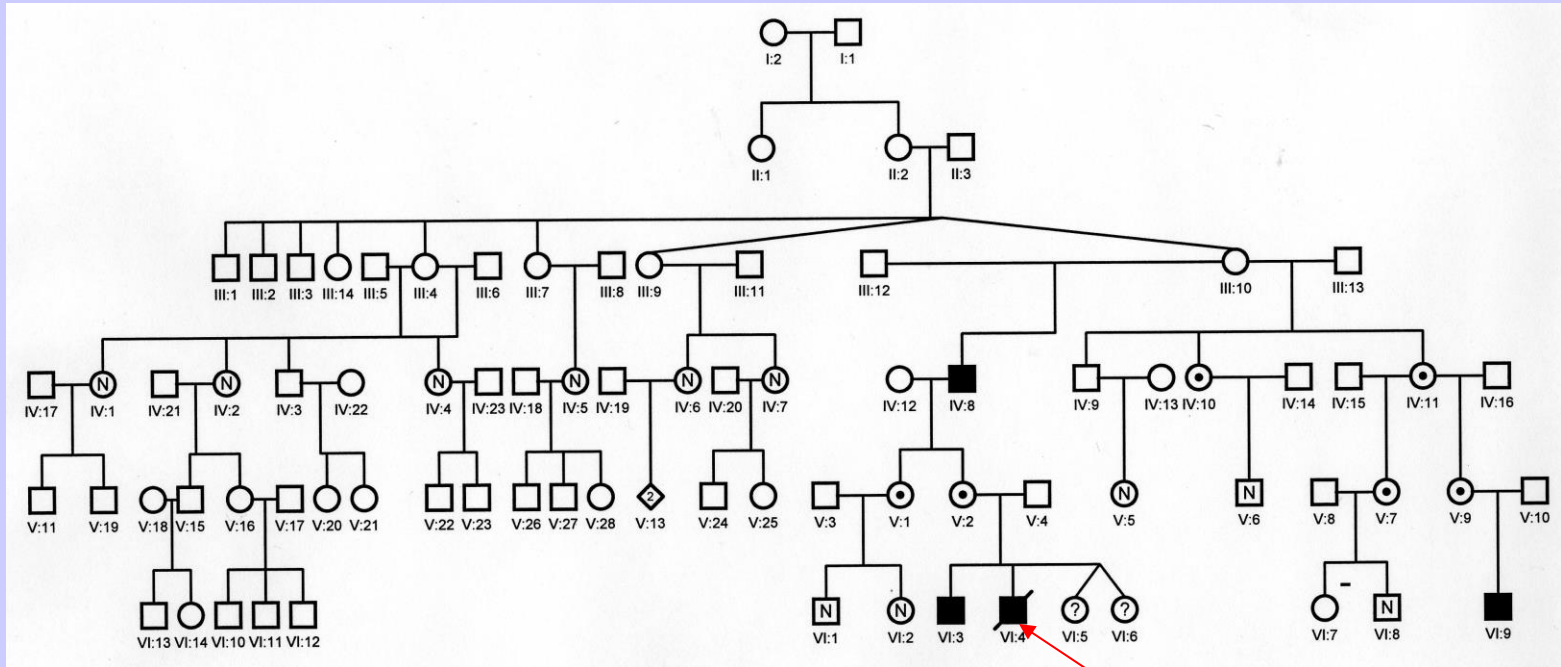
- Forebyggende indsats
 - Forældreorlov
 - Vaccinationer
 - Optimal ernæring
- Livskvalitet og funktion kan bedres
 - Medikamentelt (epilepsi, dystoni etc)
 - Operativt (shunter, seneforlængelse)
 - Ernæringsmæssigt (diætoptimering, PEG)
 - Fysioterapeutisk, ergoterapeutisk
 - Social-pædagogisk

Kommunikation



- Kommunikation i teamet
- Kommunikation ud af teamet
 - Fx ERNs – et stort multidisciplinært team
- Kommunikation med familien med en IEM
 - Behandling er svær
 - Compliance ofte lav
 - Forståelse ofte lav
 - Vi skal finde bedre måder at informere og følge op på, så familien faktisk forstår behandlingen
 - Fx manglende akut regime fører til metabolisk krise ved fx GA1 med basal ganglie skade
 - Mere psykologisk tilgang, summerschools, udendørs aktiviteter, patient empowerment

Genetisk Rådgivning er vigtig!



Genetisk Rådgivning og Prænatal diagnostik



Prænatal diagnostik = sikre raske børn i familier med arvelige sygdomme

SLUT

Tak for jeres opmærksomhed!

Spørgsmål?