

Medfødte stofskiftesygdomme (inborn errors of metabolism, IEM) - vejledning for akut behandling¹

Indledning

Behandling af IEM er mulig og ofte succesfuld såfremt den iværksættes tidligt. Ved sen behandling er der risiko for død eller neurologisk skade. Det betyder, at iværksættelse af behandling bør ske på mistanken, ofte før en præcis diagnose er kendt. Behandlingen starter sideløbende med udredningen.

Der er ingen evidensbaseret behandling: behandlingen baserer sig på empiri og kendskab til den biokemiske defekt. De nedennævnte principper vedrører kun IEM, der medfører intoksikation og/eller energimangel/hypoglykæmi (IEM gruppe 1 og 2 - se instruks for udredning af IEM, www.kliniskgenetik-rh.dk).

For IEM med intoksikation er behandlingens mål at minimere yderligere akkumulering af toksiske metabolitter, korrigere den altid samtidige energimangel, samt korrigere dehydrering, elektrolyt- og syre/base-forstyrrelser:

De overordnede principperne for behandlingen er:

- at begrænse tilførsel af det fødemiddel, som barnet ikke kan omsætte
- at modvirke katabolisme ved øget energiindtag (glukose)
- at eliminere toksiske produkter
- korrigere dehydrering, elektrolyt- og syre/base-forstyrrelser

For nogle sygdomme med hypoglykæmi er eneste behandlingsmål korrektion af hypoglykæmi og metabolisk acidose (fx glykogenoser), for andre er målet også elimination af toksiske metabolitter, fx ved fedtoxiationsdefekter.

Sygdomme, hvor leverinsufficiens dominerer det kliniske billede, er ikke specielt gennemgået her, men der skal huskes på galaktosæmi (stop mælkeernæring) og tyrosinæmi (start diæt og NTBC)

¹ Instruksen vedrører børn uden en specifik IEM-diagnose, men for hvem en sådan mistænkes. Instruksen kan imidlertid også anvendes til børn med en kendt IEM-diagnose, hos hvem der ikke foreligger en individuel akut behandlingsplan. En sådan bør dog altid forefindes i journalen, såfremt barnets diagnose er forbundet med risiko for akut metabolisk dekomensation.

Ved IEM med karnitinmangel (se punkt 9); hyperammoniæmi (se punkt 11), tilstande med kramper (se punkt 14), mitokondriesygdomme (se punkt 15), samt ved afhængighed af vitaminer/co-faktorer (se punkt 16), kræves mere specifik behandling.

Barnet konfereres så hurtigt som muligt med ekspert i pædiatrisk metabolisme. I dagtid Allan Meldgaard Lund 35453887/35451303 eller Flemming Skovby 35453862/35454062; udenfor dagtid pædiatrisk forvagt (35451358) eller bagvagt (35451350), som så vil kunne kontakte Allan Meldgaard Lund eller Flemming Skovby.

Behandlingens principper

1. Koma, dehydrering, acidose, hyperammoniæmi, elektrolytforstyrrelser, cerebralt ødem, respiratorisk insufficiens og sepsis er hyppige tilstande ved IEM, hvorfor indlæggelse på pædiatrisk afdeling med mulighed for intensiv terapi ofte vil være nødvendig. Der påbegyndes diagnostisk udredning sideløbende med iværksættelse af behandlingen. Det er vigtigt at foretage udredningen, mens barnet er sygt (se instruks for diagnostisk udredning af IEM, www.kliniskgenetik-rh.dk).

Evaluer barnet klinisk: check for encefalopati/koma, irritabilitet, kramper, fodklonus, tonusændringer (perifer hypertoni, tonisk elevering af arme, trunkal hypotoni), takypnø/dyb respiration, dehydrering, tegn på sepsis.

Af lokale akut prøver tages som minimum: syre-base status, anion gap, ammonium, laktat, glukose, elektrolytter, calcium, karbamid, kreatinin, levertal og koagulationstal, kreatinkinase, urat, triglycerider, sepsisprøver, inkl. neutrofile samt urin til stix for ketonstoffer og metabolisk screening. Se instruks for diagnostisk udredning af IEM mhp. detaljer (www.kliniskgenetik-rh.dk). Mange af prøverne kan i tidlige faser være normale, hvorfor tilrettelæggelse af behandlingen baserer sig på en klinisk vurdering.

2. Stop barnets sædvanlige ernæring, herunder amning.

3. Start hurtigst muligt behandling med IV glukose 10%, uanset situation eller fravær af hypoglykæmi. Kan der ikke anlægges IV adgang, kan glukose i stedet gives via nasal-sonde (NG); her kan bruges IV opløsninger eller perorale opløsninger af glukose polymer (fx Maxijul). En fordel ved enteral indgift er, at højere koncentrationer kan gives. Evt. kan bolus gives (IV eller enteralt) forud for den kontinuerlige indgift, fx ved kramper. IV og enterale infusionsrater er vist i tabellerne nedenfor. Beregn altid kalorietilførslen og tilstræb 100 kcal/kg/døgn givet som glukose 10% med tillæg af intralipid (se senere).

Alder (år)	Vægt (kg)	Glukose mængde	Kcal	IV infusion 10% glukose	NG infusion (hastighed, koncentration)	Bikarbonat (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%	$\frac{1}{10} \times (\text{vægt} \times \text{Base deficit})$

Alder (år)	IV bolus 10% glukose	NG bolus 20% glukose
0-1	2,5 ml/kg	5 ml/kg
1-2	2,5 ml/kg	5 ml/kg
2-6	2,5 ml/kg	5 ml/kg
>6	2,5 ml/kg	5 ml/kg

4. Ved manglende effekt, persisterende hypoglykæmi eller mistanke om cerebralt ødem: anlæg central veneadgang og giv samme volumina af mere koncentrerede glukoseopløsninger (fx 20%) eller ved tegn på cerebralt ødem reducerede volumina af mere koncentrerede glukoseopløsninger.

5. Hvis langkædet fedtsyreoxidaionsdefekt er usandsynlig, kan intralipid (0.5-1g/kg/døgn og senere op til 3 g/kg/døgn) introduceres mhp. at øge kalorieindgiften op til minimum 100 kcal/kg/døgn.

6. Hold diurese > 4 ml/kg/time, hvis mindre giv furosemid 0.5-1 mg/kg/dosis.

7. Hæmodialyse eller kontinuerlig veno-venøs hæmofiltrering (CVVH) bør være en tidlig overvejelse ved mistanke om MSUD, urinstofcyklusdefekt og organisk acidæmi; peritonealdialyse vil ofte ikke være sufficient, men bør opstartes, hvis de to andre muligheder ikke kan gennemføres.

8. Ved acidose (pH<7.2 hos børn < 3 år; pH<7 hos børn >3 år) samt ved lav standardbikarbonat (<10 mEq/L) gives bikarbonat som angivet i tabel; efter 3 timer tages ny syre/base status; ved fortsat acidose gives yderligere bikarbonat.

9. Ved mistanke om organisk acidæmi eller fedtoxicationsdefekt, især ved (kardio)myopati, startes **Karnitin**, 100-200 mg/kg/dag (IV eller PO). IV karnitin leveres som Nefrocarnitin i 5 ml ampuller i koncentration på 200 mg/ml. Giv dosis langsomt over 5 minutter.

Ved mistanke om IEM hos et færøsk barn: giv altid karnitin 200 mg/kg/dag pga. den høje hyppighed af karnitintransporterdefekt på Færøerne.

10. En vis hyperglykæmi er hensigtsmæssig (anabolsk ved at stimulere endogen insulinsekretion), men ved værdier >12 mM eller glykosuri: giv **insulin** 0.1-0.2 U/kg/dosis - reducer ikke i glukose infusionshastigheden. Forsøg at holde B-glukose omkring 8 mM.

11. Ved hyperammoniæmi (søg metabolisk assistance øjeblikkeligt):

Ammoniak bør altid måles ved encefalopati og mistanke om IEM. Der er lineær sammenhæng mellem varigheden af hyperammoniæmi og den cerebrale prognose. Ved hyperammoniæmi

- sikres urin til metabolisk screening og plasma til aminosyrebestemmelse
- gennemføres punkterne 1-9 ovenfor, inkl. tilførsel af glucose 10% og opstart af karnitin, 100 mg/kg/døgn
- opstartes øjeblikkeligt medicinsk terapi ved ammoniak mellem 200 og 400 µmol/l (se nedenfor)
- opstartes øjeblikkeligt hæmodialyse eller CVVH ved ammoniak på >400 µmol/l; peritoneal dialyse er oftest insufficient, men bør anvendes såfremt hæmodialyse og CVVH ikke er tilgængelig eller mulig
- metabolisk assistance opsøges

Medicinsk behandling af hyperammoniæmi

- **Natriumbenzoat**, 250 mg/kg over 2 timer, efterfulgt af 250 mg/kg/dag som kontinuerlig IV infusion. Leveres i 10 ml ampuller i koncentration på 200 mg/ml; opløs i 30 ml/kg 10% glukose eller til max. konc. 20 mg/ml.
- **Phenylbutyrat**, 250 mg/kg over 2 timer, efterfulgt af 250 mg/kg/dag som kontinuerlig IV infusion. Leveres i 10 ml ampuller i koncentration på 200 mg/ml; opløs i 30 ml/kg 10% glukose eller til max. konc. 20 mg/ml.

- **Arginin-HCl**, 600 mg/kg (=6 ml/kg af arginin-HCl 100g/l) over 2 timer, efterfulgt af 600 mg/kg/dag (=6 ml/kg/dag af arginin-HCl 100 g/l) som kontinuerlig IV infusion. Opløs i 30 ml/kg 10% glukose eller til max. konc. 50 mg/ml. Monitorer plasma aminosyrer og hold arginin mellem 80-150 $\mu\text{mol/l}$. Cave metabolisk acidose: behandling med natrium bikarbonat.
 - **Zofran** 0,15 mg/kg IV gives forud for infusion af natriumbenzoat og phenylbutyrat
 - Check natrium: 1g natriumbenzoat og phenylbutyrat indeholder henholdsvis 7 mmol Na og 5.4 mmol Na.
 - Natriumbenzoat, phenylbutyrat og arginin samt karnitin kan gives i samme glukose 10% infusionsvæske
 - Check ammoniak efter 4t, 8t, 16t, 24t ect.
 - Alle medikamina gives også under hæmodialyse og CVVH.
- **N-Carbamyl Glutamat (Carbaglu)**, 200 mg/kg som PO bolus efterfulgt af 100 mg/kg PO hver 8.time kan overvejes ved mistanke om NAGS og CPS I defekt
- **Såfremt ammoniak ikke falder betydeligt over første 8 timer på ovenstående behandling, indledes dialyse**
- Hold øje med forhøjet intrakranielt tryk; behandling efter standard protokoller
- Korrektion af metabolisk acidose med natriumbikarbonat bør være forsigtig pga NH_4^+ dissociation til NH_3 .

12. Monitorering er primært klinisk; check glukose, elektrolytter, ammonium og syre-base status med intervaller efter situationen (se dog punkt 11 for specielle forhold ved hyperammoniami). Registrer neurologiske status, specielt mhp tegn på forhøjet intrakranielt tryk.

13. *Protein bør reintroduces så tidligt som muligt, efter barnet er stabilt og senest efter 48 timer.* Herefter startes protein i dosis på 0.3 g/kg og det øges alt efter barnets tilstand til vanlige protein-mængde. Protein kan gives IV som Vamin fortyndet i glukose 10% og givet jævnt over hele døgnet eller PO som fx modermælkserstatning. PO er bedst og kan søges gennemført under dække af Zofran. Ved IV dosering er startdosis Vamin (anvend præparatet: 18 g N pr liter), 0.3 g/kg/døgn = 3,2 ml/kg/døgn.

14. Ved intraktable (neonatale) kramper med normal rutine biokemi: giv følgende i nævnte rækkefølge: 1) Pyridoxin; 2) Isovorin (folininsyre); 3) pyridoxal-phosphat (se tabel under punkt 12 for doser etc.)

15. Ved mistanke om mitokondriesygdom med svær laktatacidose kan en stor glukose-indgift forværre barnets laktatacidose. Om det forværre barnets prognose er usikkert, da hovedformålet med behandlingen fortsat vil være en øget kalorieindgift. Det kan forsøges at give en mere lipidbaseret diæt, fx 50% af kaloriebehov. Start med intralipid 2-4 g/kg/dag og reducer glukose til 4 mg/kg/min. Derudover kan gives vitamin-cocktail: Tiamin, Biotin, Co-enzym Q10, riboflavin, Vitamin E, men effekten er meget tvivlsom.

12. Øvrige specielle metaboliske medikamina til mulig akut brug – *konferer med metabolisk ekspert af både diagnostiske og terapeutiske grunde.*

Medicin	Indikation
B₁₂ , injektionsvæske 1 mg/ml	Mistanke om organisk acidæmi, specielt MMA, samt ved forhøjet homocystein: 1 mg/døgn, IM i en dosis dagligt
Biotin , tabletter a 2.5 mg	Mistanke om holocarboxylase/biotinidase defekt (altid hvis færøsk barn): 10 mg, PO i en dosis dagligt * Mistanke om mitokondriesygdom: 20 mg PO i en dosis dagligt
Pyridoxin , tabletter a 100 mg og injektionsvæske 25 mg/ml	Kramper: 100 mg IV under EEG monitorering i en daglig dosis gennem 3 dage Forhøjet homocystein: 2-300 mg, PO i 2 doser dagligt
Pyridoxal phosphat , pulver	Kramper: 50 mg PO gentaget efter 24 timer
Folinsyre , tabletter a 5 mg og injektionsvæske 10 mg/ml	Kramper: 15 mg/kg/dag, IV i 3 doser dagligt Forhøjet homocystein: 5 mg PO i 2 doser dagligt
Isovorin (Folinin-syre) , injektionsvæske, 10 mg/ml	Kramper: 5 mg IV, 3 gange dagligt
Tiamin , tabletter a 300 mg og injektionsvæske 100 mg/ml	Mistanke om MSUD, propionsyreuri, PDH-defekt/mitokondriesygdom: 150 mg/dag ved børn 0-3 år og 300 mg/dag ved > 3år IV i 3 doser dagligt
Riboflavin , tabletter a 50 mg	Mistanke om MADD eller PDH-defekt / *mitokondriesygdom: 50 mg PO i 3 doser dagligt
Beta-hydroxy butyrat , pulver	Mistanke om MADD
Betain , pulver	Forhøjet homocystein: 150 mg/kg, PO i 2 doser dagligt
NTBC , tabletter a 2 mg	Tyrosinæmi: 1 mg/kg i 2 doser dagligt
* Coenzym Q10 , tabletter a 10, 30 eller 100 mg	Mistanke om mitokondriesygdom: 5-10 mg/kg/dag
* Creatin Monohydrat , pulver	Mistanke om mitokondriemyopati: 100-200 mg/kg/dag
* Vitamin E , injektionsvæske 100 mg/ml	Mistanke om mitokondriesygdom: 10 mg/kg/dag IM i en dosis
Laktulose og Metronidazol	Gives mhp reduktion af propionsyre-dannende bakterier ved mistanke om propionsyreuri og malonsyreuri

* Ingen sikker effekt ved angivne stof eller indikation

Som nævnt bør børn med IEM konfereres med ekspert i pædiatrisk metabolisme. I dagtid Allan Meldgaard Lund (AML) 35453887/35451303 eller Flemming Skovby (FS) 35453862/35454062 og udenfor dagtid pædiatrisk forvagt (35451358) eller bagvagt (35451350), som så vil kunne kontakte AML eller FS.

De specielle medikamina nævnt i denne instruks opnås primært ved at kontakte AML eller FS på Klinisk Genetisk Afdeling, som råder over nogle af præparaterne. Medicinskabet er placeret på Metabolisk Laboratorium 4061 i køleskabet mærket "Metaboliske Køleskab", som står på gangen lige ved det røde skilt: "Metabolisk Laboratorium, Prøver stilles her". Udover AML og FS har pædiatrisk forvagt (5-1358) og GN-vagthavende nøgle. Intet må fjernes fra skabet uden at det meddeles AML eller FS, og generelt bør medikaminas anvendelse konfereres. Rekvirerende afdeling skal foranledige og bekoste, at den forbrugte medicin genindkøbes til Klinisk Genetisk Afdeling.