

Generel vejledning for behandling af voksne med N-acetyl glutamat synthase defekt (NAGS) under sygdom og ved akutte stofskiftekriser.

NAGS er en sjælden arvelig sygdom i urinstofcyklus med risiko for forhøjet P-ammonium pga. reduceret udskillelse af nitrogen gennem den defekte urinstofcyklus. N-acetyl glutamat (NAG) er en aktivator for det første trin i urinstofcyklus.

Langtidsbehandling: N-karbamyl glutamat (Carbaglu) er en analog til NAG og øger aktiviteten af urinstofcyklus hos patienter med NAGS. Dosis er op til 100 mg/kg/dag PO. Udover dette har nogle patienter brug for lavprotein diæt, aminosyrer supplement (essentielle/grenede aminosyrer, arginin eller citrullin) og medikamina, der reducerer P-ammonium (glycerolphenylbutyrat (=Ravicti®) og natriumbenzoat).

Akutbehandling: Igangsættes ved infektion, opkastning, diarré, traume med indre-/vævsblødning (fx knoglefraktur) samt faste, idet det kan lede til akut svær sygdom med bevidsthedspåvirkning pga. høj ammonium/glutamin i hjernen (OBS ikke altid korrelation mellem CSV- og blodværdier). Behandlingens mål er at reducere P-ammonium ved at

- minimere protein indtag = *fjerne protein i maden*
- forhindre katabolisme, herunder nedbrydning af protein = *give ekstra energi i form af glukose (akutregime)*
- øge udskillelsen af nitrogen = *give ammoniumreducerende medicin, arginin og Carbaglu*

Hvis en familie/patient kontakter hospitalet pga. akutte symptomer er det vigtigt at sikre at

- hjemmeakutregime er startet
- patienten hurtigt kommer til hospitalet, hvis hjemmeakutregime ikke kan gennemføres
- patienten medbringer al medicin, og specielle diætprodukter og aminosyrer supplementer samt akutregime fra Børneernæringsenheden til hospitalet.

Behandling i hjemmet med akutregime (se også akutregime fra Børneernæringsenheden)

Hjemmeakutregime startes på familien/patientens vurdering. Bevidsthedspåvirkning, opkastninger, svær diarré, temperatur over 38,5° C og vedvarende manglende fødeindtag fører altid til opstart af akutregimet.

Hjemmeakutregime: Al almindelig mad stoppes; protein/aminosyrer tilskud stoppes (ekskl. arginin; grenede/essentielle aminosyrer kan gives ved ammonium < 200 µmol/l); arginin og medicin (herunder Carbaglu) gives i dobbelt dosis således at interval mellem doseringer halveres; der gives akutregimedrik (se mængder i skema) i følgende stadier:

- Stadie 1. Giv akutregimedrikken hver 2. time i 4 – 6 timer. Hvis patienten har fået det godt på det tidspunkt, opstartes sædvanlig diæt igen, og akutregimet er slut. Ved fortsat sygdom fortsættes til stadie 2
- Stadie 2. Fortsæt akutregimedrikken hver 2. time dag og nat i maksimalt 2 døgn. Såfremt patienten ikke får det bedre, ikke kan tage akutregimet, kaster alt op, har svær diarré eller hvis varighed af akutregimet er over 2 døgn fortsættes til stadie 3
- Stadie 3. Lokalt hospital (eller kontaktlæge/-diætist på Rigshospitalet) kontaktes mhp. vurdering.

Akutregimedrikken (glukose polymer) kan gives oralt eller via sonde. Mængder: Se tabellen.

Glukose polymer er markedsført under flere navne, f.eks. Maxijul eller Fantomalt.

AKUTREGIMEDRIKKEN (oralt/sonde regime)		
Alder/vægt	Glukose polymer koncentration (g/100ml)	Totalt dags volumen
>16 år eller >40 kg	25 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	2400 ml

Behandling på hospital

1. Patienter med NAGS bør have direkte adgang til en medicinsk akut-modtagelse. En henvendelse bør altid tages alvorligt og patienten bør omgående vurderes klinisk og biokemisk.

2. Henvendelserne kan være ”profylaktiske” eller vedrører en patient i stofskiftekrise:

- **Profylaktiske henvendelser.** De fleste henvendelser er ”profylaktiske” og sigter på at undgå, at patienten udvikler en stofskiftekrise. Behandlingen er derfor mindre intensiv end for en patient i krise. Problemet kan fx være, at patienten ikke indtager suffcient mængde føde, har haft få opkastninger, lette til moderate tegn på infektion og er uden bevidsthedspåvirkning. IV behandling er ikke altid nødvendig og patienten kan behandles som ved hjemmeakutregimet oralt eller via sonde og observeres i modtagelsen. Ved oralt regime stoppes aminosyrer tilskud (ekskl. arginin), men grenede/essentielle aminosyrer kan fortsættes såfremt ammonium er <200 µmol/l; arginin og vanlig oral medicin gives i dobbelt dosis således at interval mellem doseringer halveres. For nogle patienter er det nemmere at give IV-behandling, hvilket gives efter nedenstående retningslinjer (punkt 4). Der tages altid blodprøver (punkt 3), men ved normal initial biokemi gentages blodprøver kun ved klinisk forværring.
- **Stofskiftekrise.** Ved bevidsthedspåvirkning, gentagne opkastninger, dehydrering, svære infektionstilstande eller svær påvirkning af anden årsag, herunder biokemiske tegn på dekomensation med forhøjet ammonium >80 µmol/l, er risikoen for en stofskiftekrise høj, og der iværksættes behandling som nævnt under punkt 4.

3. Biokemisk vurdering ved begge typer af henvendelser: Ammonium (venøst), syre-base status, glukose, karbamid, elektrolytter, leverenzymmer. Konferer altid så tidligt som muligt patienten med ekspert i pædiatrisk metabolisme. Ved P-ammonium > 80µmol/l gives akutregime altid IV. Overvej hæmodialyse og opstart altid ved værdier >400 µmol/l.

4. Diætetisk, væskemæssig og medikamentel behandling under akutregimet

4.1. Diæt

- Stop indtag af almindelige fødevarer. Der kan gives kulhydratholdige drikke ved siden af IV væsker.
- Hvis P-ammonium er <200 µmol/l fortsætter patienten om muligt med det vanlige tilskud af grenede/essentielle aminosyrer.

4.2. Væske. Der opstartes følgende IV væsker i nedenstående rækkefølge:

- Såfremt patienten er dehydreret korrigeres dette først med isoton NaCl efter lokal instruks, hvis ikke gås direkte til punkt b
- Glukose 10% opstartes så hurtigt som muligt med infusionshastighed på 2 ml/kg/time

4.3. Medicin

N-karbamyl glutamat (Carbaglu), 100 mg/kg/dag, PO kombineret med IV glukose 10% vil ofte være sufficient; hvis ikke opstartes følgende:

IV natriumbenzoat, natriumphenylbutyrat og arginin gives ved ammonium >80µmol/l som kontinuerlig infusion. Natriumbenzoat, natriumphenylbutyrat og arginin gives i glukose 10% i samme IV-blanding. Infusionsvolumina og -hastighed: <table> <tr> <th>Vægt</th><th>Volumen</th><th>Hastighed</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td>(pr døgn)</td></tr> <tr> <td>40 kg</td><td>1920 ml</td><td>80 ml/t</td></tr> <tr> <td>50 kg</td><td>2400 ml</td><td>100 ml/t</td></tr> <tr> <td>60 kg</td><td>2880 ml</td><td>120 ml/t</td></tr> <tr> <td>70 kg</td><td>3360 ml</td><td>140 ml/t</td></tr> <tr> <td>80 kg</td><td>3840 ml</td><td>160 ml/t</td></tr> </table>			Vægt	Volumen	Hastighed			(pr døgn)	40 kg	1920 ml	80 ml/t	50 kg	2400 ml	100 ml/t	60 kg	2880 ml	120 ml/t	70 kg	3360 ml	140 ml/t	80 kg	3840 ml	160 ml/t
Vægt	Volumen	Hastighed																					
		(pr døgn)																					
40 kg	1920 ml	80 ml/t																					
50 kg	2400 ml	100 ml/t																					
60 kg	2880 ml	120 ml/t																					
70 kg	3360 ml	140 ml/t																					
80 kg	3840 ml	160 ml/t																					
Blanding: 1. Fjern 71 ml fra 1000 ml glukose 10% 2. Tilsæt: Natriumphenylbutyrat (koncentrat, 200 mg/ml) <u>25 ml koncentrat (dosis er 250 mg/kg/dag)</u> 3. Tilsæt: Natriumbenzoat (koncentrat, 200 mg/ml) <u>25 ml koncentrat (dosis er 250 mg/kg/dag)</u> 4. Tilsæt Arginin-HCL (koncentrat, 100 mg/ml=10%) <u>21 ml koncentrat (dosis er 100 mg/kg/dag)</u> 5. Giv blanding som vist i omstående tabel som kontinuerlig infusion. Ved dårlige patienter kan der gives bolus over 90 minutter i samme doser som ovenstående dagsdoser.																							
Zofran 0,15 mg/kg hver 6. time ved kvalme/opkastning og forud for natriumbenzoat/natriumphenylbutyrat bolus																							
Hyperglykæmi > 12 mM: Giv insulin efter lokal instruks - reducer <u>ikke</u> i glukose infusionen																							
Na⁺/K⁺ , tjek elektrolytter regelmæssigt ved langvarige forløb og giv tilskud efter vanlige retningslinjer																							
Obstipation behandles med laktulose																							
Infektioner behandles efter vanlig instruks på vid indikation																							

5. Monitorering

Såfremt patienten er i krise tjekkes ammonium, glukose, elektrolytter og syre-base status hver 4. time i 1. døgn. Når patienten er i bedring reduceres hyppigheden. Altid monitorering af bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Scale). Obs – øget risiko for cerebralt ødem.

6. Overgang til vanlig diæt og medicin

Ingen patient barn bør tilbydes udelukkende glukose mere end 2 døgn; herefter bør man opstarte mad sv.t. 1/3 af patientens sædvanlige diæt; akutregimevæsken reduceres sv.t. den væske, som patienten nu får via maden. Patienten forbliver på denne kombination af akutregimevæske og mad, indtil det er rask. Når patienten er rask, øges mad til 2/3 af patientens vanlige diæt med samtidig tilsvarende reduktion af akutregimevæsken gennem 1 døgn, hvorefter vanlig diæt introduceres i fuld almindelig mængde. Såfremt akutregimet har været mindre end 2 døgn, og patienten er blevet rask, kan han/hun overgå til almindelig diæt hurtigere og alt efter klinisk status og tolerance. Såfremt forløbet har været langt og PO protein ikke kan gives, kan protein gives IV (Vamin, 18 g N pr liter; 0,3 g/kg/dag = 3,2ml/kg/dag fortyndet i glukose 10 %). Intralipid kan gives i dosis på 2g/kg/døgn. IV natriumbenzoat, natriumphenylbutyrat og arginin udtrappes med et IV/PO overlap, f.eks. med halvering af infusionshastighed i 6 timer under samtidig opstart af peroral medicin i vanlige doser, dvs. 6 timers med IV/PO overlap, herefter seponeres IV medicin. Regimet ændres alt efter patient og klinik (inkl. P-ammonium målinger).