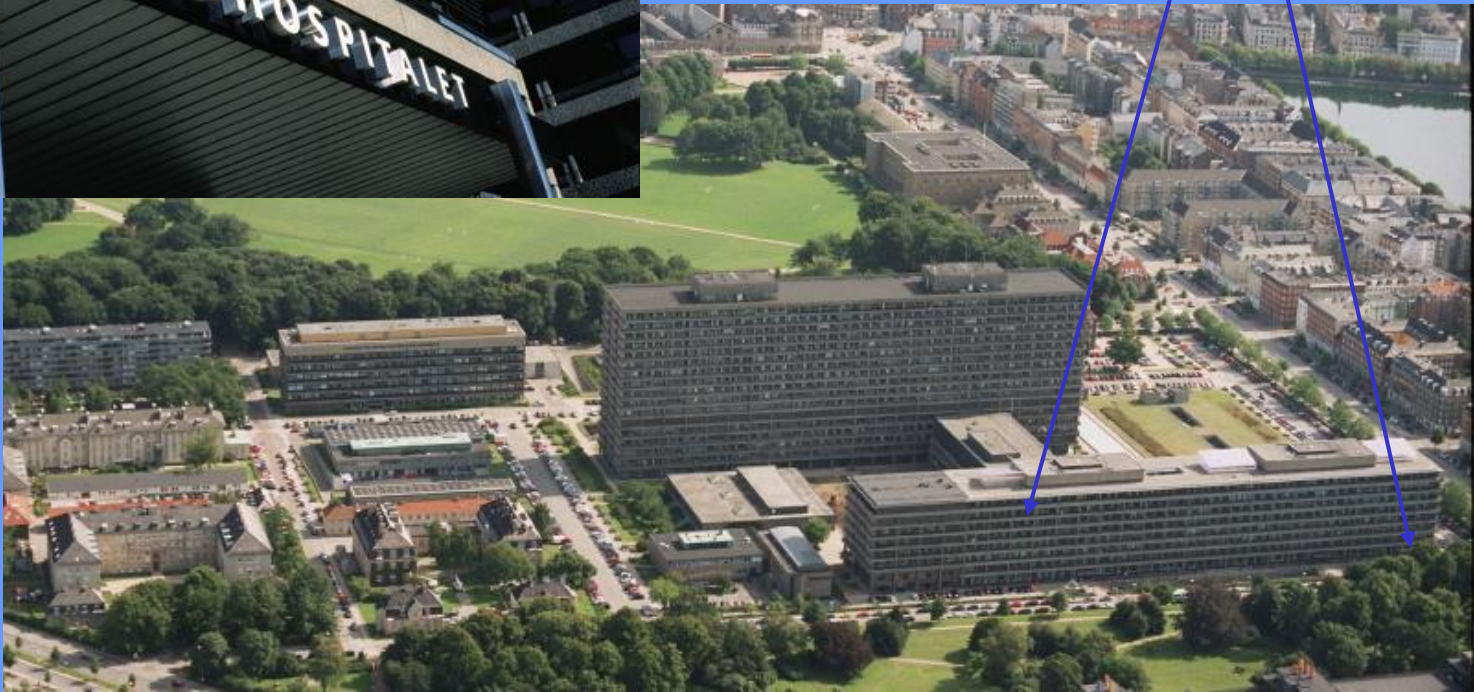


MCADD Årsmøde 2013

- Lidt om klinikken
- Lidt MCADD baggrundsviden
- Spørgsmål fra jer (udvalgte fra tidligere) og lidt nyt fra den store verden
- Akut regimer
- Evt. spørgsmål til diætbehandling af MCADD og andet...?



Klinisk Genetisk Afdeling
Center for Sjældne Sygdomme
Center for Medfødte Stofskiftesygdomme



Center for Sjældne Sygdomme (CSS)

Juliane Marie Centre

Department of Obstetrics

Clinical Genetics

Department of Pediatrics

Metabolic Laboratory

Molecular-genetic Laboratory

Chromosome Laboratory

Clinic for Rare Diseases

Genetic counselling

Metabolit studier
Enzyme studies
incl. lysosomal
Mitochondria
Collagen studies
Prenatal diagnosis
Neonatal screening

Covers all of DK
re. most metabolic
disease

(4000 analyses/year)

Routine molecular
diagnostics
Prenatal diagnosis

(1500 analyses/year)

Cytogenetics
CGH, subtelomeres
Oncogenetic studies

(7000 analyses/year)

Management of
rare diseases
In-patient
Out-patient
Neonatal Screening

(2000 contacts/year
in out-patient clinic)

Routine genetic
counselling
Oncogenetic C.
Prenatal diagnosis

(750 families/year)

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CMS)

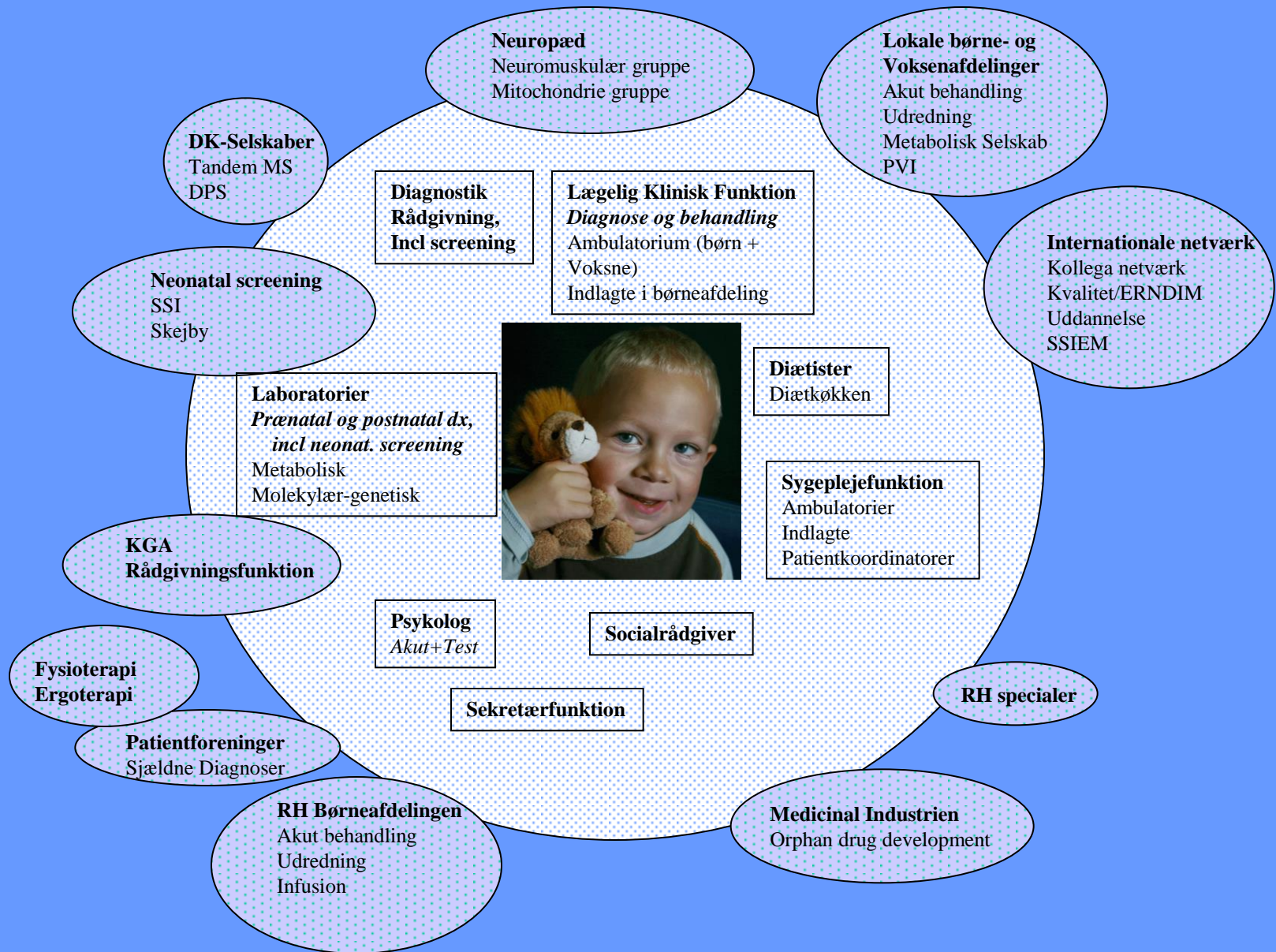
Center for Sjældne Sygdomme

- Målgruppe:
 - Patienter med Sygdomme, der
 - Er sjældne / ultra-sjældne
 - Er multiorgansygdomme, og/eller har kompliceret biokemi
 - Har behov for multidisciplinært, højt specialiseret behandlingstilbud, som ofte vil være skræddersyet til dem
 - » Ca. 2000 kontakter årligt, fordelt på ca. 150 forskellige diagnoser
- Midler:
 - Specialuddannet personale
 - Tæt samarbejde med egne laboratorier, egne kliniske funktioner og funktioner på RH
 - Tæt samarbejde med andre nationale og internationale laboratorier og kliniske enheder for sjældne sygdomme, herunder søsterklinikken i Skejby
 - Lovgrundlag
 - » Sjældne Handicap. Den fremtidige tilrettelæggelsen af indsatsen i sundhedsvæsenet, 2001
 - » Sundhedsstyrelsens specialevejledning (tidl. lands-landsdelfunktioner)
 - » *Aktuel revision i Sundhedsstyrelsen, som de to centre deltager i*

CSS's hovedområder

- Medfødte stofskiftesygdomme
 - Største gruppe (>100 diagnoser)
 - Inkluderer screenpositive nyfødte
 - Varetages i Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CMS)
- Arvelige neurologiske sygdomme
- Kraniofaciale misdannelser og andre patienter med medfødte misdannelser
- Arvelige bindevævssygdomme, herunder
 - Skeletdysplasier, osteogenesis imperfecta
 - Marfan, Ehlers-Danlos
- Neurocutane sygdomme, herunder NF
- Patienter med kompleks symptomatologi med formodet arvelig baggrund

CSS/CMS og Medfødte Stofskiftesygdomme



MCADD i CMS

Centrets funktioner

- Medvirker ved udredning af screen-positive i neonatale screening, herunder MCADD
 - Der vejledes om udredning på lokalsygehus med diverse prøver til Klinisk Genetisk Afdeling og Skejby
- Tilbud om opfølgning til alle med bekræftet diagnose (jævnfør SST specialevejledning)
 - Lægelig rådgivning, incl. genetisk rådgivning
 - Diætvejledning
 - » Dagligdag
 - » Akutregimer OBS: opdatering og check af forståelse
 - Barnets trivsel
 - Biokemisk kontrol
 - Sociale og psykologiske aspekter
 - Samarbejde med lokale læger og patientforening
- Videns/forskningscenter

Udarbejdelse af publikationer og vejledningsmateriale

- Publikationer om monitorering, screening, MCADD i DK etc.
- Akut-regimer – nyt er udformet nu – se senere
- Forældrevejledning om MCADD
- Diætvejledning om MCADD
- Beskrivende notat i alle journaler

Center for Medfødte Stofskiftesygdomme - personale

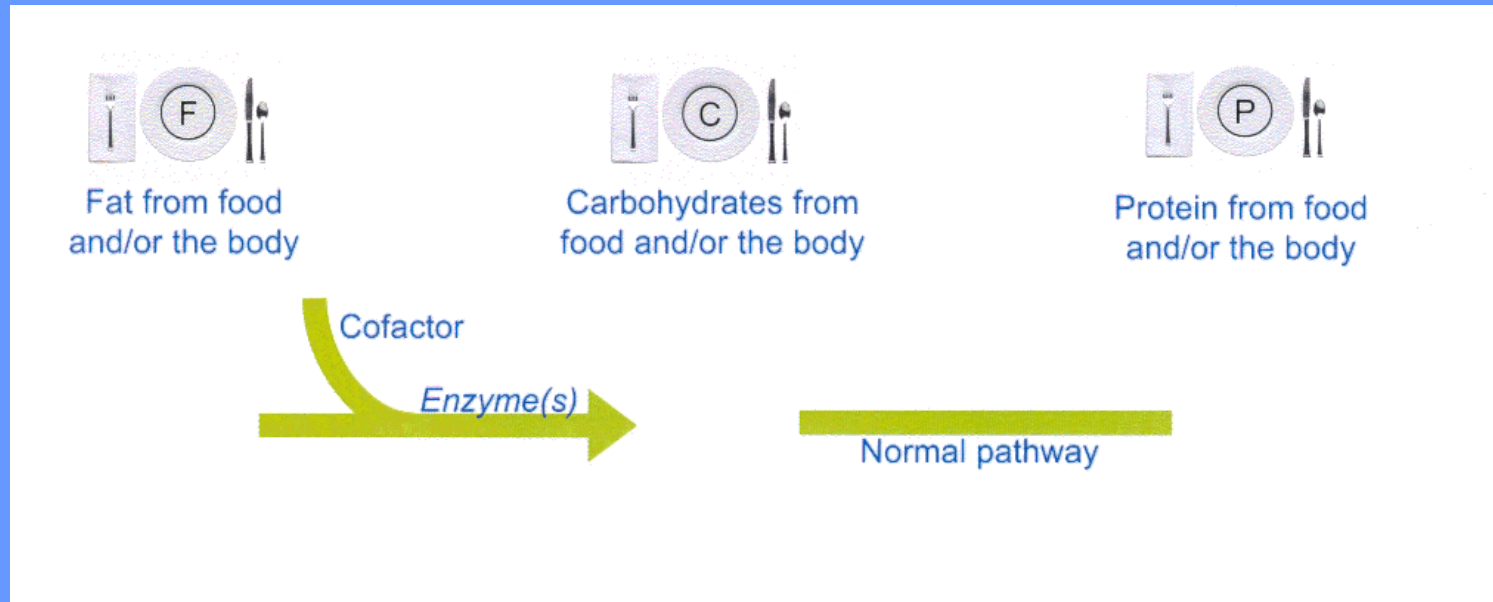
- Diætister
 - Helle Vestergaard
 - Camilla Henriksen
 - Ann Roskjær
- Sygeplejersker
 - Elisabeth Amstrup
 - Ea Lilleås
 - Bolette Pedersen
- Socialrådgiver
 - Birthe Mørck
- Sekretærer
- Læger
 - Christine i Dali
 - Flemming Skovby
 - Lise Aksglaede
 - Allan Lund
- Laboratorium
 - Mette Christensen
 - Flemming Wibrand
 - Jess Have Olesen
 - Morten Dunø
- Teknikere

Èen Klinisk Genetisk Afdeling i Østdanmark

- Juni 2012: Kennedycentret overdrages til Region Hovedstaden
- Oprettes som selvstændig klinik i JMC
- Proces 2012-2013 omkring model for fordeling af arbejdsopgaver og organisation for KGA og KC
 - Sjældne Diagnoser og udvalgte patientforeninger høres (herunder MCADD-foreningen)
- Resultat: Èn klinisk genetisk afdeling med fælles ledelse
 - Foreløbig sker der stort set ingen rokader af analyser eller personale
 - På sigt samling på èen matrikel
 - Patientaktiviteten og Metabolisk Laboratorium forbliver på RH

MCADD baggrundsviden

Energi og substratkilder



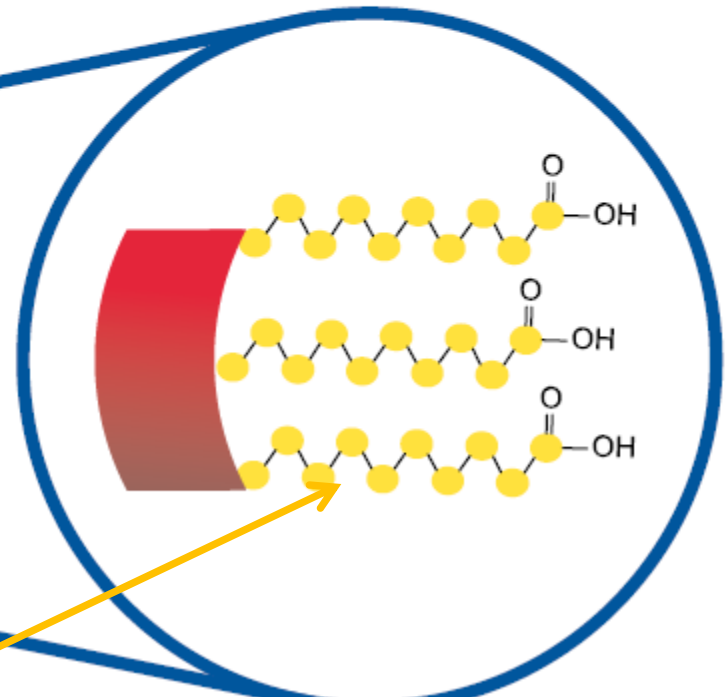
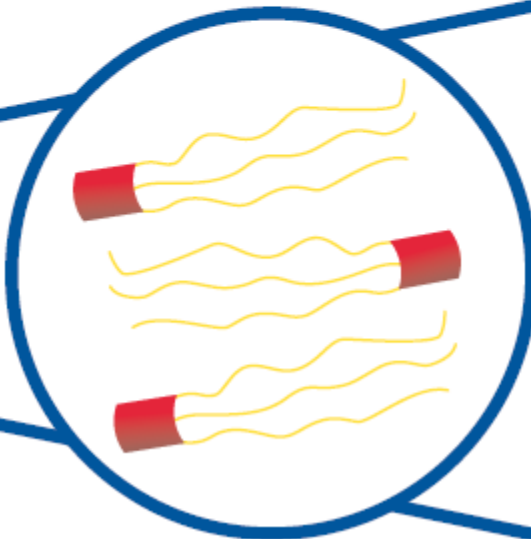


Fats

A triglyceride is made up of glycerol and three fatty acids.

...contains molecules called triglycerides.

Fat in food and in our bodies...

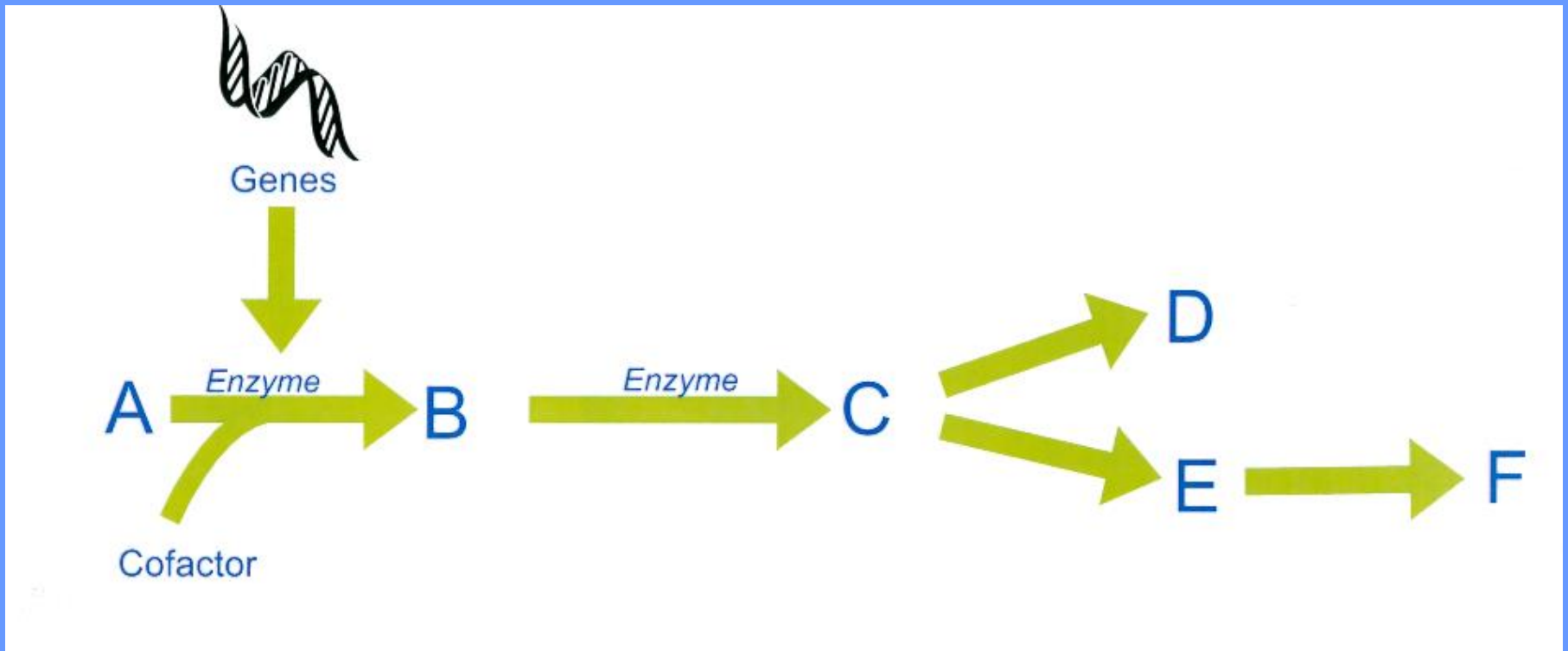


En substratkilde er fedt

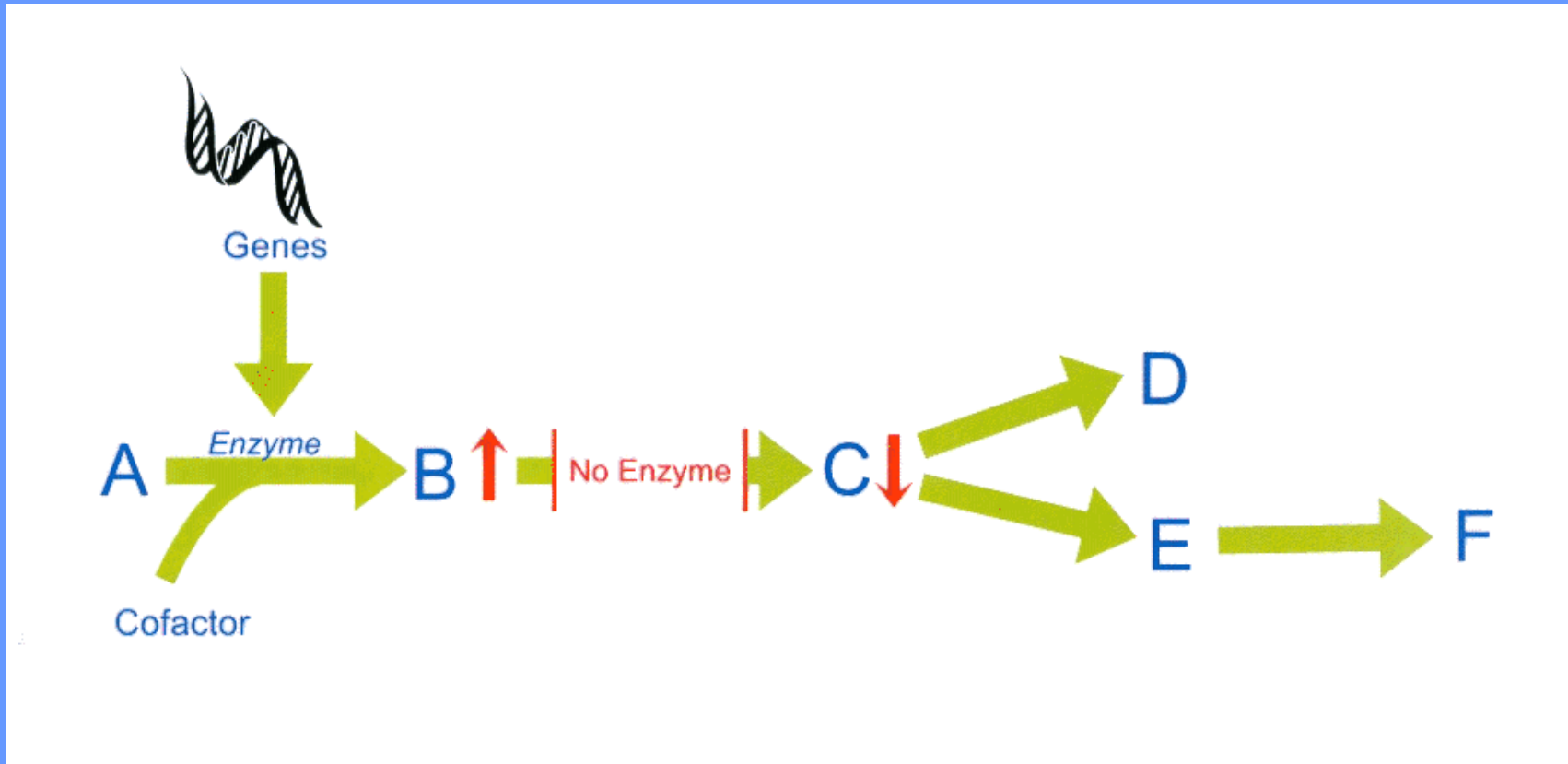
Alt efter længden opdeles **fatty acids** i korte, mellemlange og lange.

De tilsvarende triglycerider kaldes **SCT, MCT og LCT**

Enzymer omsætter substraterne, fx fedt, herunder MCT



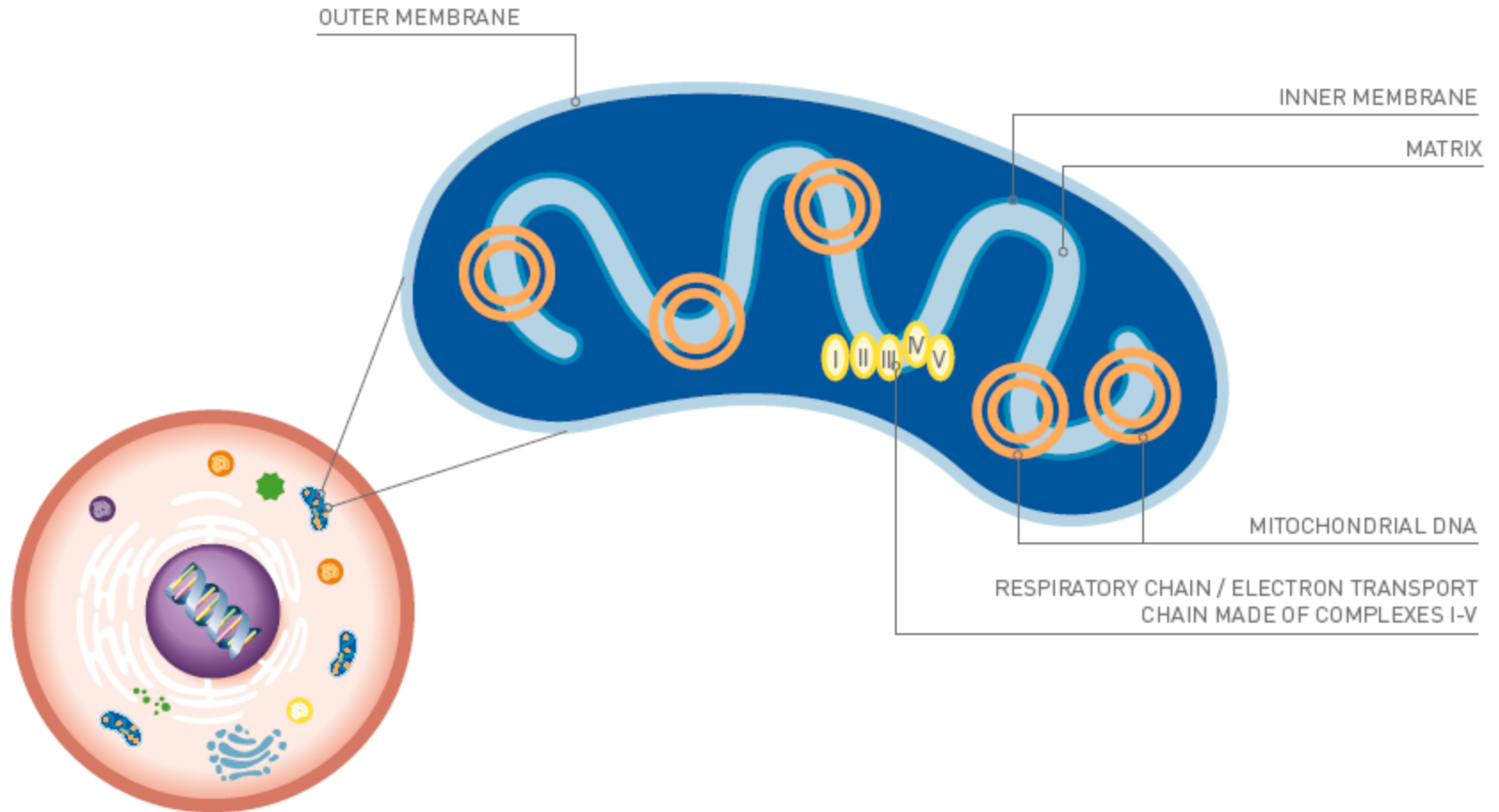
Stofskiftesygdomme opstår når et enzym er defekt



- 1) Ophobning af substrat
- 2) Mangel på produkt/energi

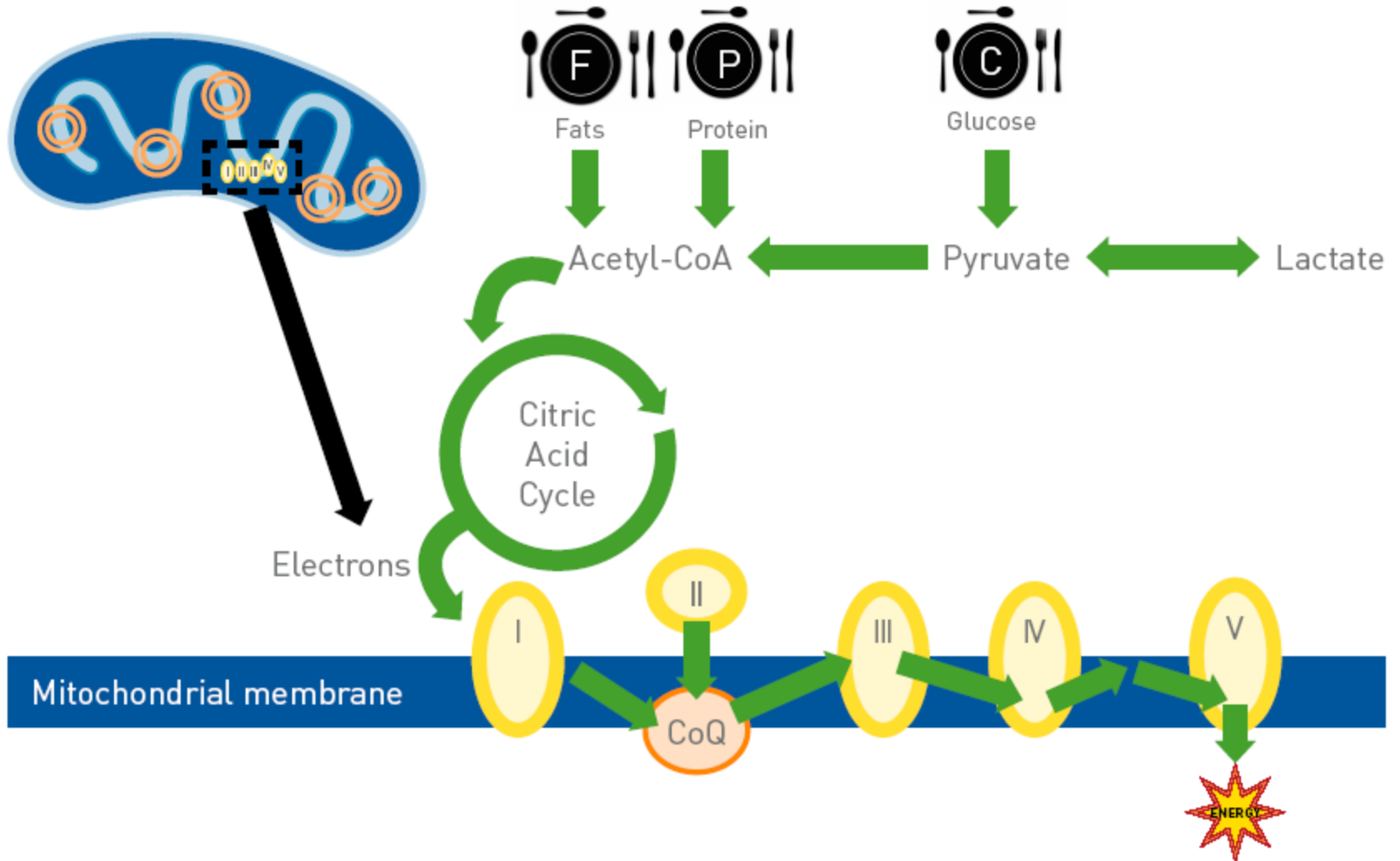
Sygdom

Mitochondria



Electron Transport Chain

Occurring across most tissues...

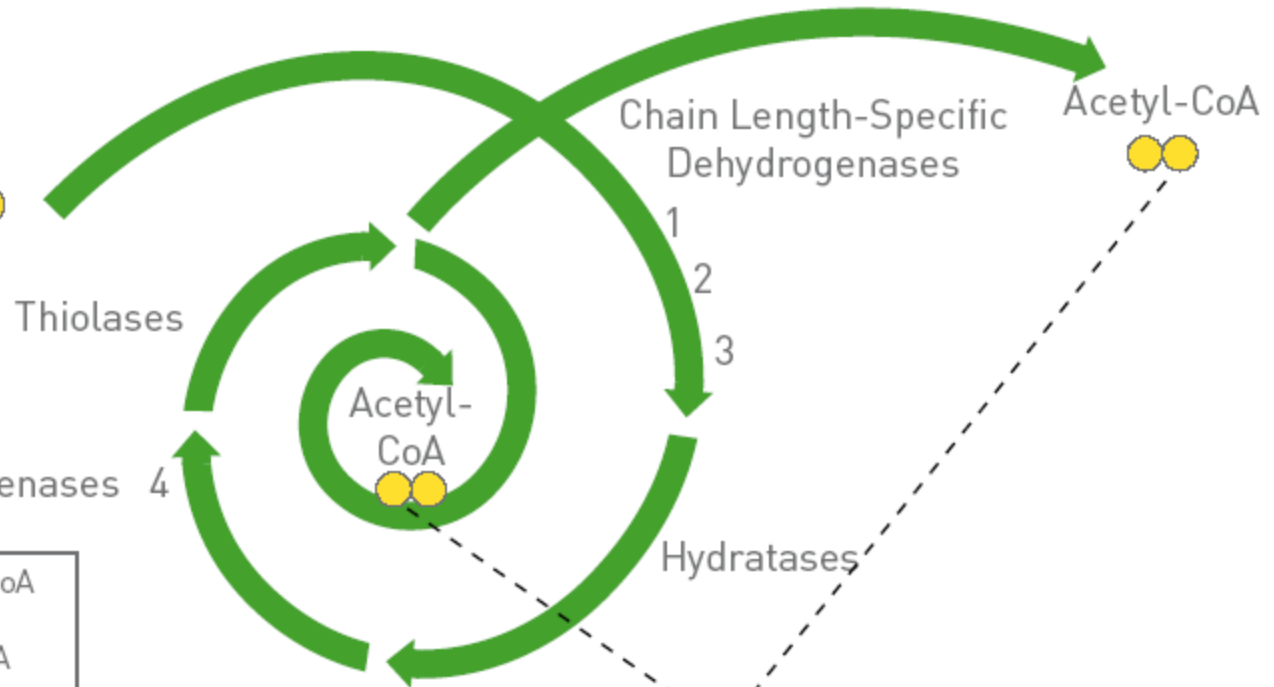


Fatty Acid Oxidation

*Occurring mainly
in the heart, muscle,
and liver...*



Fatty Acids



Dehydrogenases 4

Chain Length-Specific
Dehydrogenases

Acetyl-CoA

Acetyl-
CoA

Hydratases

Thiolases



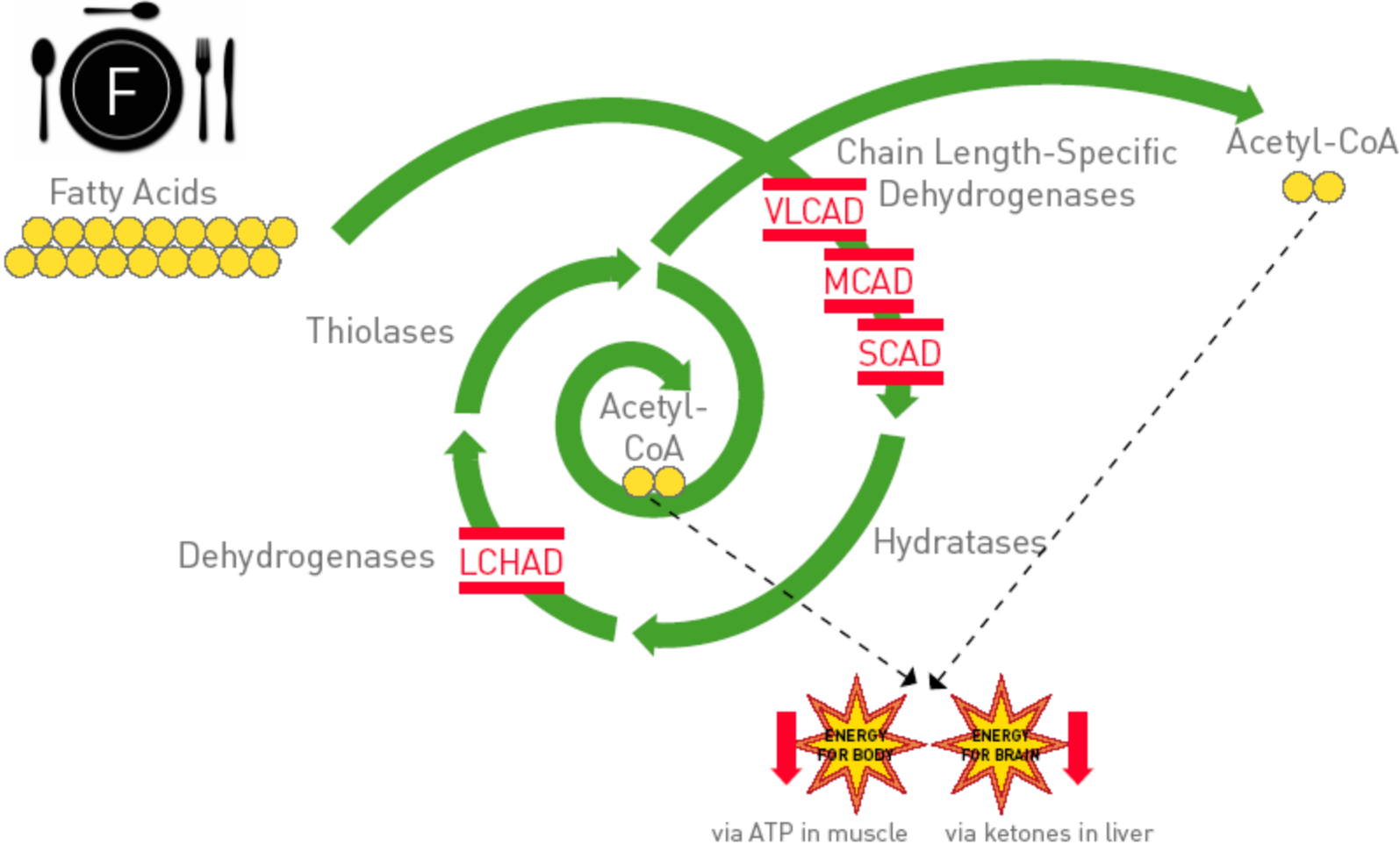
via ATP in muscle via ketones in liver

- 1. Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase
- 2. Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase
- 3. Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase
- 4. Long Chain 3-Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase



Fatty Acid Oxidation

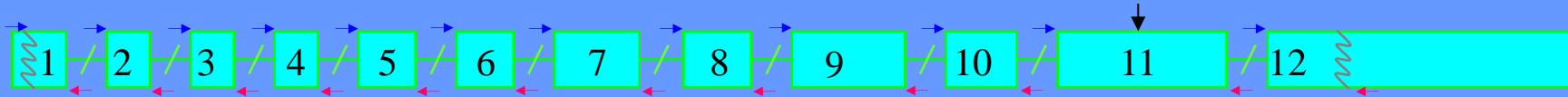
*Occurring mainly
in the heart, muscle,
and liver...*



Energimangel ved MCADD

- Nedsat ATP-dannelse fra fede syrer
 - Primær energimangel
- Ophobning af toksiske Acyl-CoA forbindelser
 - hæmmer sekundært energidannelsen
 - påvirker hjernen
 - Mus fik Octanoat - adfærdsproblemer
- Reduceret mængde CoA tilgængelig
 - sekundær energimangel
- Reduceret mængde karnitin tilgængelig
 - sekundær energimangel
- Nedsat ketonstofdannelse
 - – endnu et substrat mangler
- *Betydning primært ved*
 - *FASTE, SYGDOM, vaccination, Fysisk aktivitet?*

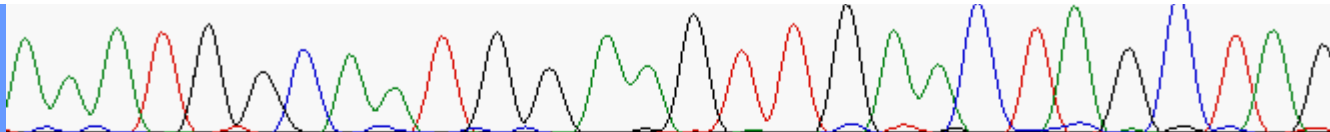
MCADD er arvelig – Defekter i ACADM



c.985A>G

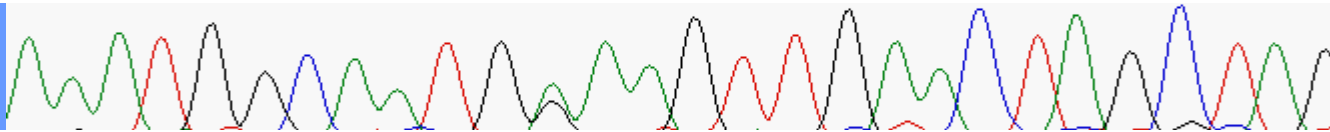
PCR

AAATGGCAATGGAAAGTTGAACTAGCTA



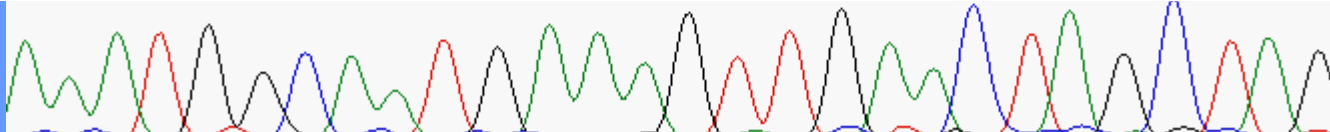
Patient c.985
G/G

AAATGGCAATGG/AAAAGTTGAACTAGCTA



Bærer c.985
A/G

AAATGGCAATGAAAAGTTGAACTAGCTA



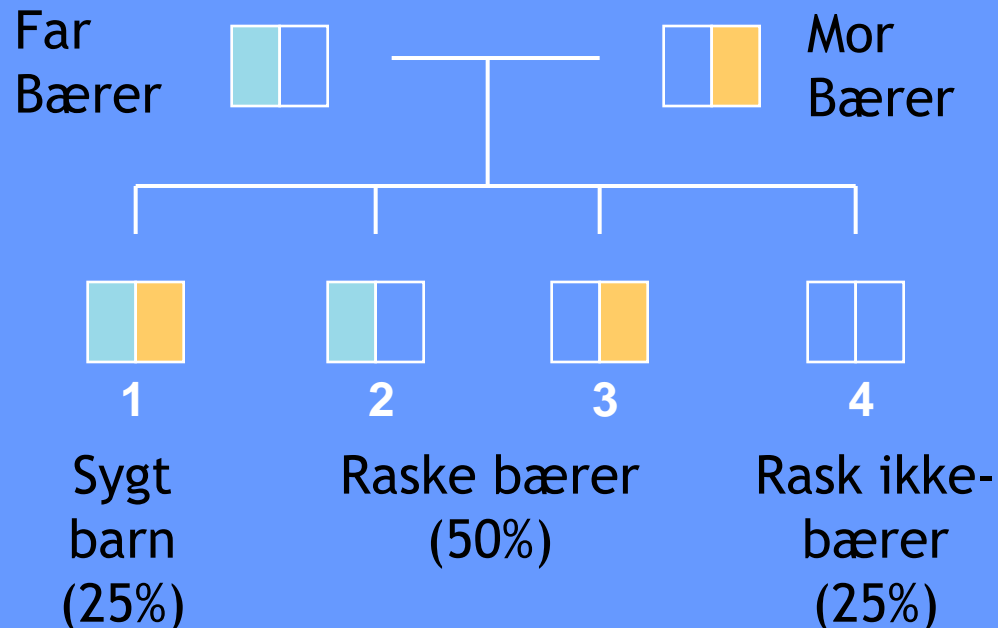
Kontrol
c.985A/A

SEKVENTERING

Mange andre mutationer med forskellig effekt og betydning

MCAD er arvelig

- Alle mennesker bærer på flere autosomt recessive sygdomsgener – vi ved det ikke og de generer os ikke, før vi møder en partner med samme sygdomsgen



- Risikoen er lille, fordi antallet af bærere er få
 - Sygdomshyppighed = 1:10000 dvs bærerhyppighed ca. 1:50

Tidligere spørgsmål fra Jer:

Dukker der flere med MCADD op efter screening?

- De 10 år før screening
 - 1:35513 svt 19 med MCADD
- De første 9 år med screening (505000 screenede nyfødte)
 - 1:9175 svt 57 med MCADD
 - (samme hyppighed i efterfølgende periode, hvor vi nu er oppe på *70 MCADD børn*)

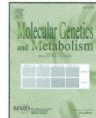
To publikationer om screening i DK



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme



MCAD deficiency in Denmark

Brage Storstein Andresen ^{a,b,*}, Allan Meldgaard Lund ^{c,1}, David Michael Hougaard ^{d,1}, Ernst Christensen ^{c,1}, Birthe Gahrn ^{a,1}, Mette Christensen ^{c,1}, Peter Bross ^{a,1}, Anne Vested ^{a,1}, Henrik Simonsen ^{e,1}, Kristin Skogstrand ^{d,1}, Simon Olpin ^f, Niels Jacob Brandt ^c, Flemming Skovby ^c, Bent Nørgaard-Pedersen ^d, Niels Gregersen ^a

^a Research Unit for Molecular Medicine, Aarhus University Hospital and Faculty of Health Science, Skjøj Sygehus, Aarhus, Denmark

^b Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

^c Department of Clinical Genetics, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

^d Department of Clinical Biochemistry and Immunology, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

^e Department of Pediatrics, Hvidovre Hospital, Hvidovre, Denmark

^f Sheffield Children's Hospital, Sheffield, UK

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 February 2012
Received in revised form 24 March 2012
Accepted 24 March 2012
Available online xxx

Keywords:
Newborn screening
Acylcarnitines
Fatty acid oxidation
Genotype-phenotype
Splicing

ABSTRACT

Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCADD) is the most common defect of fatty acid oxidation. Many countries have introduced newborn screening for MCADD, because characteristic acylcarnitines can easily be identified in filter paper blood spot samples by tandem mass spectrometry (MS/MS), because MCADD is a frequent disease, and because of the success of early treatment initiated before clinical symptoms have emerged. In Denmark we have screened 519,350 newborns for MCADD by MS/MS and identified 58 affected babies. The diagnosis of MCADD was confirmed in all 58 newborns by mutation analysis. This gives an incidence of MCADD detected by newborn screening in Denmark of 1/8954. In sharp contrast to this we found that the incidence of clinically presenting MCADD in Denmark in the 10 year period preceding introduction of MS/MS-based screening was only 1 in 39,691. This means that four times more newborns with MCADD are detected by screening than what is expected based on the number of children presenting clinically in an unscreened population.

The mutation spectrum in the newborns detected by screening is different from that observed in clinically presenting patients with a much lower proportion of newborns being homozygous for the prevalent disease-causing c.985A>G mutation. A significant number of the newborns have genotypes with mutations that have not been observed in patients detected clinically. Some of these mutations, like c.199T>C and c.127G>A, are always associated with a milder biochemical phenotype and may cause a milder form of MCADD with a relatively low risk of disease manifestation, thereby explaining part of the discrepancy between the frequency of clinically manifested MCADD and the frequency of MCADD determined by screening. In addition, our data suggest that some of this discrepancy can be explained by a reduced penetrance of the c.985A>G mutation, with perhaps only 50% of c.985A>G homozygotes presenting with disease manifestations.

Interestingly, we also report that the observed number of newborns identified by screening who are homozygous for the c.985A>G mutation is twice that predicted from the estimated carrier frequency. We therefore redetermined the carrier frequency in a new sample of 1946 blood spots using a new assay, but this only confirmed that the c.985A>G carrier frequency in Denmark is approximately 1/105.

We conclude that MCADD is much more frequent than expected, has a reduced penetrance and that rapid genotyping using the initial blood spot sample is important for correct diagnosis and counseling.

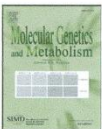
© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgme



Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland – Experience and development of a routine program for expanded newborn screening

Allan Meldgaard Lund ^{a,*}, David Michael Hougaard ^b, Henrik Simonsen ^{b,1}, Brage Storstein Andresen ^{c,d}, Mette Christensen ^a, Morten Dunø ^a, Kristin Skogstrand ^b, Rikke K.J. Olsen ^d, Ulrich Glümer Jensen ^e, Arieh Cohen ^b, Nanna Larsen ^b, Peter Saugmann-Jensen ^f, Niels Gregersen ^d, Niels Jacob Brandt ^{a,b}, Ernst Christensen ^a, Flemming Skovby ^a, Bent Nørgaard-Pedersen ^b

^a Center for Inherited Metabolic Disorders, Department of Clinical Genetics, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

^b Section of Neonatal Screening and Hormones, Department of Clinical Biochemistry and Immunology, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

^c Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

^d Research Unit for Molecular Medicine, Institute of Clinical Medicine, Aarhus University and Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

^e PerkinElmer Life Sciences, Skovlunde, Denmark

^f National Board of Health, Copenhagen, Denmark

ARTICLE INFO

Article history:
Received 16 May 2012
Received in revised form 8 June 2012
Accepted 8 June 2012
Available online xxx

Keywords:
Neonatal screening
Expanded newborn screening
Tandem mass spectrometry
MS/MS
Metabolic disease

ABSTRACT

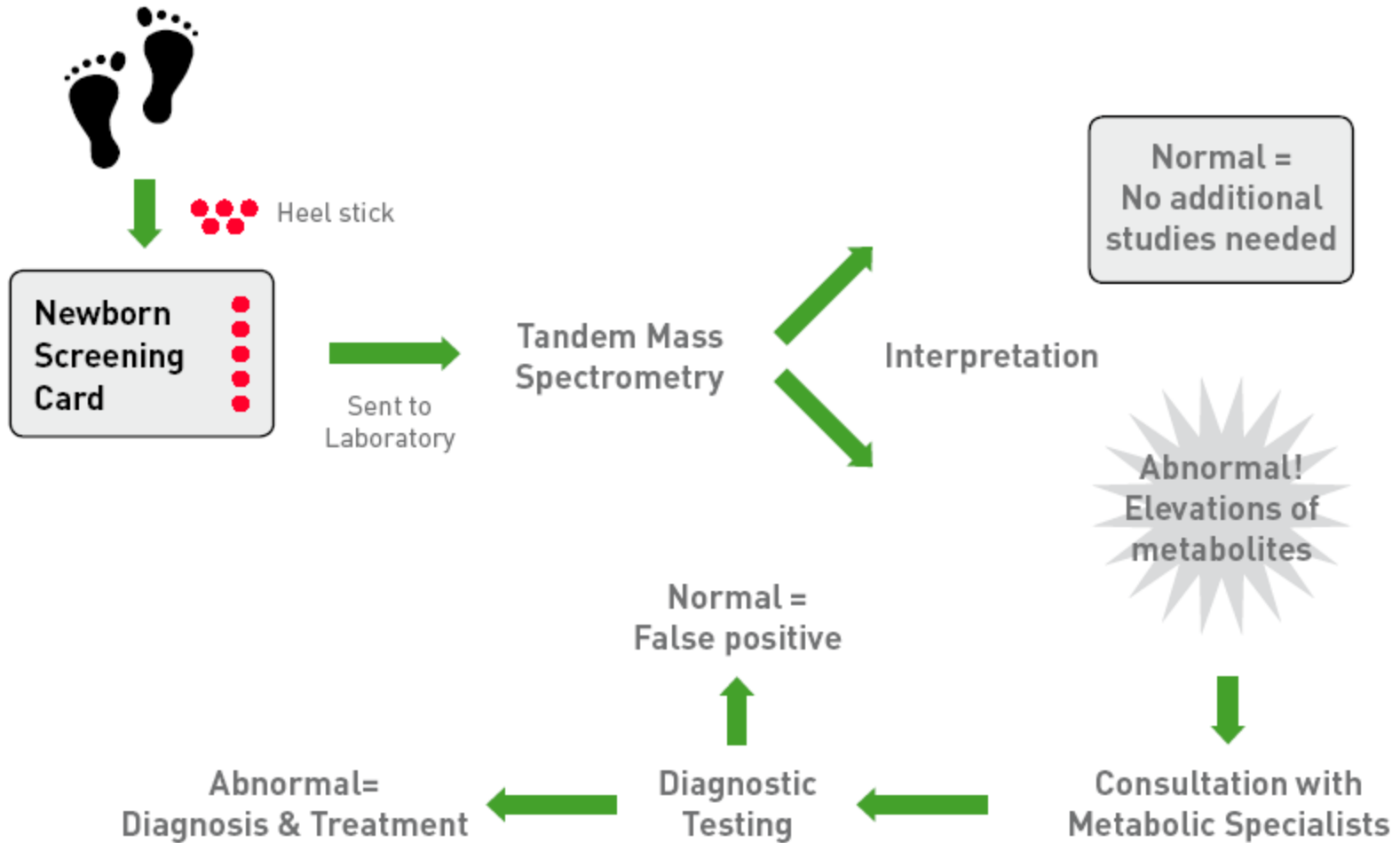
Expanded newborn screening for selected inborn errors of metabolism (IEM) in Denmark, the Faroe Islands and Greenland was introduced in 2002. We now present clinical, biochemical, and statistical results of expanded screening (excluding PKU) of 504,049 newborns during nine years as well as diagnoses and clinical findings in 82,930 unscreened newborns born in the same period. The frequencies of diagnoses made within the panel of disorders screened for are compared with the frequencies of the disorders in the decade preceding expanded newborn screening. The expanded screening was performed as a pilot study during the first seven years, and the experience obtained during these years was used in the development of the routine neonatal screening program introduced in 2009. Methods for screening included tandem mass spectrometry and an assay for determination of biotinidase activity.

A total of 310 samples from 504,049 newborns gave positive screening results. Of the 310 results, 114 were true positive, including results from 12 newborns in which the disease in question was subsequently diagnosed in their mothers. Thus, the overall frequency of an IEM in the screening panel was 1:4942 (mothers excluded) or 1:4421 (mothers included). The false positive rate was 0.038% and positive predictive value 37%. Overall specificity was 99.99%. All patients with true positive results were followed in The Center for

Hvorfor flere?

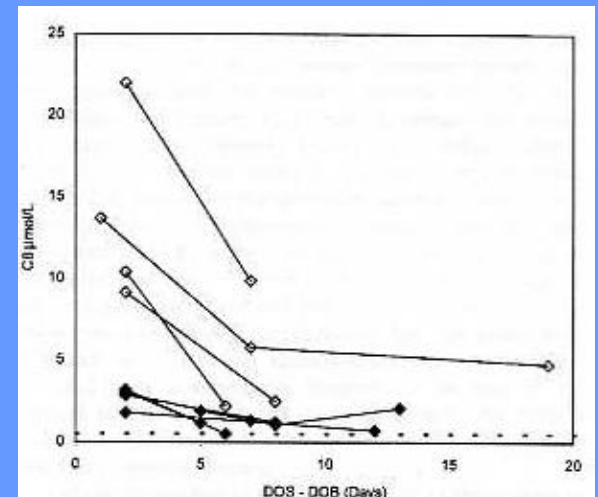
- Nogle døde, nogle udiagnosticeret
- Ændret mutationsspektrum:
 - Før screening 985-mutation hos 80%
 - Efter screening 985-mutations hos 50% i DK
 - Nyligt (Barcelona 2013) bekræftet i italiensk materiale: 32%
 - Flere har milde mutationer? Ja, men slet ikke alle:
 - 80% har sikker patogen genotype, som giver sygdom
 - Kan vi bruge mutationerne til noget?
 - 985-mutationen: *hele kliniske spektrum set*
 - Mange milde mutationer: *hele kliniske spektrum set*
 - c.199T>C and c.127G>A – undtagelser??
 - Fortsat store diskussioner af betydningen af c.199T>C
 - » Australien rapporterer ikke, resten af verden gør.

Newborn Screening



Neonatal screening

- Fra 020209
 - MCADD rutine-screening
 - Fremrykket prøvetagningstidspunkt (48-72 timer)
 - FLERE FALSK POSITIVE
 - » Oftest bærere
 - » 9 stk indtil videre (ud af 79)



Screening for MCADD i Norden/EU

- Sverige startede november 2010 – kører OK
 - Nov 2012: 18 positive, med 12 sandt positive
- Norge startede november 2011
- Finland ingen screening (hyppighed af MCADD?)
- Island har screenet gennem nogle år
- I alt 13 Europæiske lande screener for MCADD
 - Undtagelser inkluderer Frankrig, Italien, Polen

MCAD

Klinik og naturhistorie for A985G

- Uden screening
 - Tidlig debut med hypoketotisk hypoglykæmi, encefalopati/koma, kardiomyopati, hepatomegali
 - Debut ofte i forbindelse med febersygdom eller faste
 - Episodisk forløb
 - 25% dødelighed (DK 28%)
 - 25% neurologiske sequelae hos overlevende (DK 21%)
 - Pludselig død af søskende hos 20%
 - *Efter diagnose*
 - *ingen dødsfald*
 - *normal neurologi*
 - Wilcken et al. 2004+1994, Iafolla et al. 1994, Wilson et al. 1999

MCADD - BEHANDLING

- Relativ normal kost
 - Fedt-E% = 30% = lille restriktion i forhold til danske spisevaner, men ikke i forhold til DK rekommandationer
 - MCT kontraindiceret
- Amning mulig
- Regelmæssig kost; aften og morgenmåltid et krav
- Korte fastlagte fasteperioder
 - > 1 år er fastetiden ca. 12 timer
- AKUTREGIMEBEHANDLING

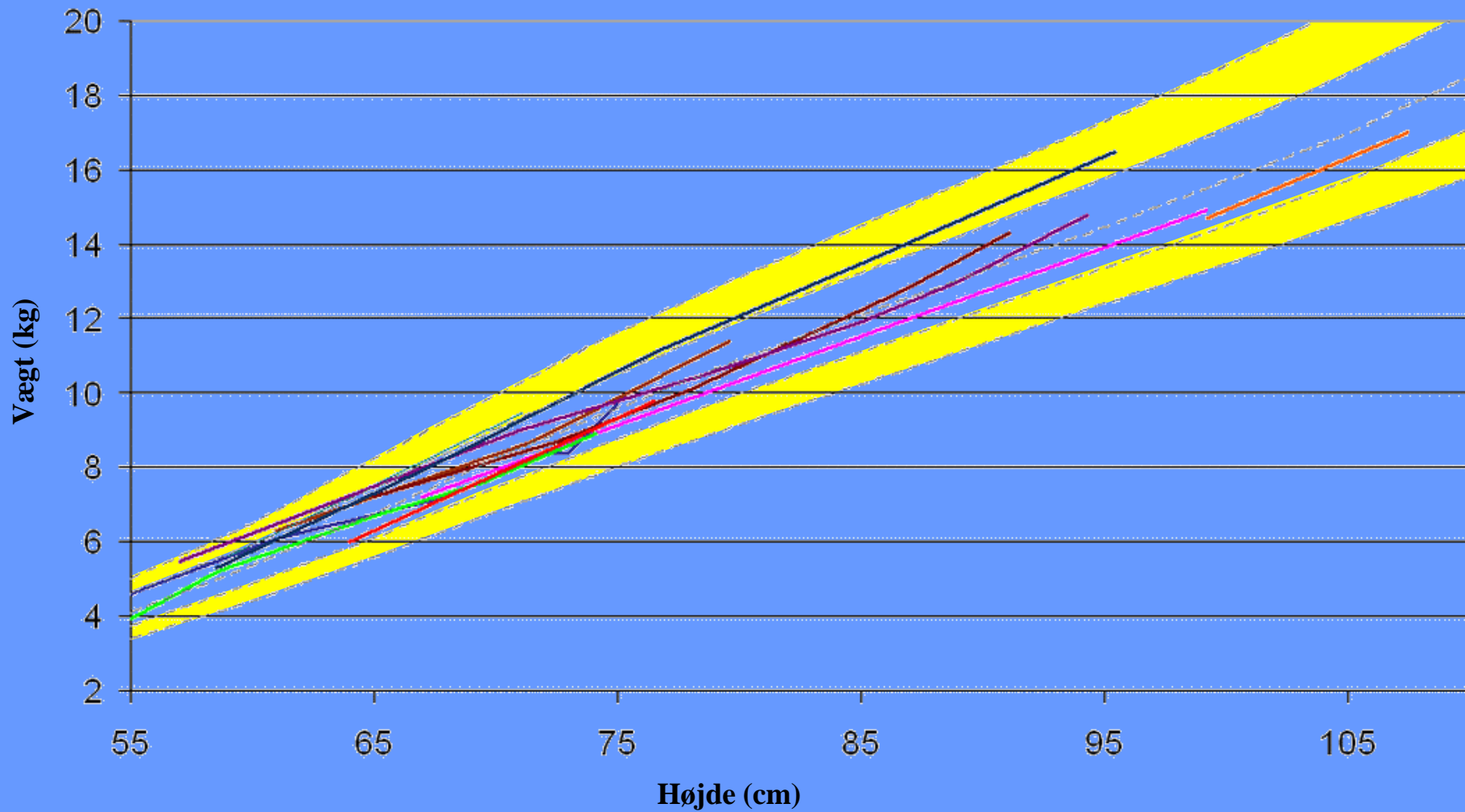
PROFYLAKSE

- Forebygge interkurrent sygdom
 - Vaccinationer
 - Pasningsorlov (op til 2 års-alder)
 - Små institutioner med gode vaner
- Kalkuler kalorieindtag og relater til barnets vækst, pubertet, aktivitet etc
 - Dvs. vurdering ved spec.klinisk diætist mindst årligt, incl. kostregistrering
- Følge P-karnitin regelmæssigt; substitution hvis fri fraktion under 12 microM
 - Ca. 30% i DK
 - Ca. 80% i Spanien ? (Barcelona 2013)
- Planlægge elektive indgreb nøje
- Grundig information om akut behandling til familien

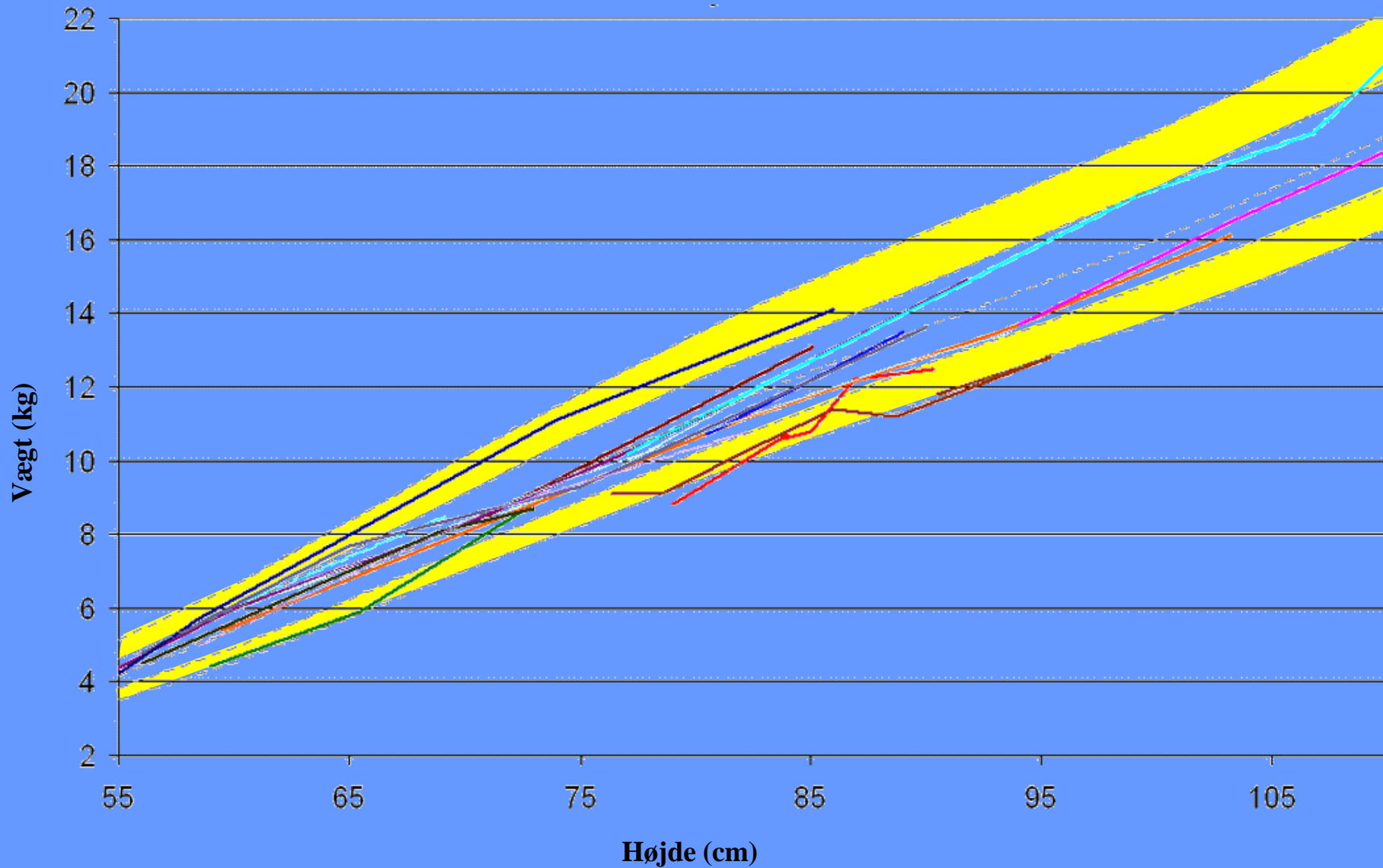
PROGNOSE EFTER SCREENING

- Normal fysisk udvikling
- Normal psykisk udvikling
 - (MEN nogen psykisk belastning af familier – dårligt belyst!)
- Ingen dødsfald i Danmark
 - Det er der i andre lande
 - » Før neonatal screeningsvar
 - » Efter neonatal screeningsvar ved svigt i akut behandling
- Ingen egentlige kriser
 - Blandt 2 ikke-screenede var 3 kriser

Vægt for højde - piger



Vægt for højde - drenge



Død trods neonatal screening!!

- Yusupov et al. 2010
 - 4 MCADD børn fundet ved neonatal screening og senere døde ved ”pludselig uventet spædbarnsdød”
 - 2 var c.985A>G homozygote, 2 var heterozygote
 - Opkastning forud for dødsfaldet (også meget hyppig udløsende faktor hos andre MCAD børn (og voksne), der er døde.
- Arnold et al. 2010
 - Stadig indlæggelser med børn, der har hypoglykæmi og sløvhed på kanten af krise (ca 1/4 af screenede MCADD børn)
 - » Betoner igen vigtigheden af fortsat høj opmærksomhed omkring disse børns akutte sygdomme

Cases

- Case 1 (13 måneder): mad 3 gange om dagen, *droppede ud af kontrol*. Død efter opkastninger
- Case 2 (3,5 år): mellemørebetændelse gennem 5 dage, opkastning på 6. dag. *Akut regime ikke iværksat* og dør
- Case 3 (7 måneder): opkastning og tages til hospital: ingen grund til behandling; sendes hjem; *intet akut regime*. Død med tegn på hjerneødem og fedtlever
- Case 4 (13 måneder): kompliceret og svag social baggrund. Efter opkastning bragt på hospital og fik iv. væske. Hjemsendt efter 1 dag, men kaster op hjemme og tages ikke på hospital igen og *får ikke akut regime*. Dør.

Nødvendige tiltag for at undgå død af MCADD børn

- Information, opdatering af akut regimer, check af at de forstås
- Regelmæssig kontrol i metabolisk center med gentagelse af information
- Psykosocial evaluering af familierne
 - Opsøgende aktivitet fra det metaboliske center til ressourcensvage familier
- Information til lokale hospitaler om nødvendigheden af prompte vurdering/behandling af syge børn

*”Er der klinisk
evidens for brugen
af akut regime til
børn diagnosticeret
med MCADD?”*

Akut regimer

- Princip ved MCADD
 - Tilføre en maximal mængde kalorier i form af kulhydrat
 - Slukke for fedtforbrænding og mobilisering af fedt fra fedtdepoter ved at give kulhydrat
 - » Begge dele minimerer såkaldt katabolisme
- Hjemmeakutregime
 - Give kulhydratdrik (Maxijul, Fantomalt, Energi+) hver anden time dag og nat
 - 3 stadier:
 - 1) Opstart akut regime og giv 3-6 drikke og revurder effekt. Er barnet OK afsluttes akutregimet, ellers gås til stadie 2
 - 2) Fortsæt akut regime drikken hver anden time til max 2 døgn. Hvis barnet bliver dårligere, ikke accepterer regimet, kaster op eller varighed af akut regime er > 2 døgn gås til stadie 3
 - 3) Barnet tages på hospital

Akut regime - hospital

- Der skelnes mellem ”profylakse” henvendelser og ”krise” henvendelser
 - *Lægelig og biokemisk vurdering gøres altid ved begge typer henvendelser*
- Profylakse (> 90% af henvendelse i DK)
 - Barnet vil ikke spise, har haft få opkastninger, lette tegn på infektion, er uden bevidsthedspåvirkning og uden biokemiske tegn på stofskiftemæssig uligevægt
 - » Forsøge at gennemføre oralt regime eller via sonde
 - » Biokemisk monitorering udover basisvurdering er *ikke* nødvendig
- Krise
 - Barnet er bevidsthedspåvirket eller haft gentagne opkastninger eller har svær infektion eller biokemiske tegn på stofskiftemæssig uligevægt
 - » Opstart glucose 10% iv
 - » Biokemisk monitorering afhængig af situation og udgangsværdier

Akut regime - hospital

- Der er udsendt nyt akut regime til alle
 - Ingen større ændringer:
 - Omstående skelnen mellem profylakse og krise
 - Tilsætning af saltvand til glucose 10%
- Der er udsendt såkaldt CAVE til alle
 - Forsigtighed ved anvendelse af pivalinsyreholdige antibiotika (Pondocillin og Selexid) og valproat

Generel vejledning for behandling af børn med mellem-kædet acyl-CoA dehydrogenase defekt (MCADD) under interkurrent sygdom og ved akutte stofskiftekriser.

MCADD er den hyppigste arvelige stofskiftesygdom i forbrændingen af fedt og er forårsaget af defekt beta-oxidation af mellem-kædede fede syrer.

Langtidsbehandling: Patienterne behøver ingen speciel diæt udover at fedtindtaget skal være på $\leq 30E\%$. Enkelte patienter får i perioder karnitin tilskud (100 mg/kg/døgn). Kosten skal gives regelmæssigt med overholdelse af fastsatte grænser for faste.

Akutbehandling: Infektion, opkastning og faste kan lede til svær sygdom med bevidsthedspåvirkning og risiko for pludselig død pga. ophobning af toksiske biprodukter fra den defekte beta-oxidation og energimangel med hypoketose og hypoglykæmi (et sent og alvorligt symptom). Behandlingens mål er at minimere mobilisering af fedt ved at tilbyde rigeligt glukose, enteralt eller IV:

- minimere fedt indtag = *fjerne/minimere fedt i barnets mad*
- forhindre katabolisme, herunder mobilisering af fedt = *give ekstra energi i form af glukose*
- evt. øge udskillelsen af toksiske biprodukter = *give karnitin (kun i meget alvorlige tilfælde)*

Hvis en familie kontakter hospitalet pga barnets interkurrente sygdom er det vigtigt at sikre at:

- hjemmeakutregime er startet
- familien hurtigt kommer til hospitalet, hvis hjemmeakutregime ikke kan gennemføres
- de medbringer al barnets medicin, specielle diætprodukter og hjemmeakutregime fra Børneernæringsenheden

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

Hjemmeakutregime startes på forældrenes vurdering af barnets symptomer. Symptomer på MCADD er uspecifikke og varierer fra barn til barn.

Bevidsthedspåvirkning, gentagne opkastninger, temperatur over 38.5C og vedvarende spisevægring fører altid til opstart af akutregimet.

Akutregime: Al barnets almindelige mad stoppes. Såfremt barnet får karnitin fordobles dosis ved at halvere intervallet mellem doseringer. Der gives akutregimedrik (se skema) i følgende stadier:

- Stadie 1. Giv barnet akutregimedrikken hver 2. time i 4 – 6 timer. Hvis barnet har fået det godt på det tidspunkt, får det igen sædvanlig diæt, 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 barnet ikke får det bedre, ikke vil acceptere akutregimet, kaster alt op, har svær diarré eller hvis varighed af akutregimet er over 2 døgn forsættes 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 kan være Maxijul, Fantomalt, Polycal, Energi Plus eller lignende.

Nogle børn foretrækker mere fast, sukkerholdig føde – se akutregime fra Børneernæringsenheden. AKUTREGIMEDRIKKEN EFTER ALDER (oralt/sonde regime)

Alder (år)	Glukose polymer koncentration (g/100ml)	Totalt dags volumen
0-½	10 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	200 ml/kg
½-1	10 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	150 ml/kg
1-2	15 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	95 ml/kg
2-6	20 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	1200 ml
6-10	20 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	1500 ml
>10	25 g glukose og fyld op til 100 ml med vand	2000 ml

3. Biokemisk vurdering ved begge typer af henvendelser: syre-base status, glukose, karbamid, elektrolytter, leverenzymmer, infektionstal. Er barnet dårligt tillægges måling af ammonium. Glukose vil i tidlige faser være normal og behandlingen baserer sig derfor på en klinisk vurdering. Konferer altid så tidligt som muligt barnet med ekspert i pædiatrisk metabolisme.

4. Diætetisk, væskemæssig og medikamentel behandling under akutregimet

4.1. Diæt

a) *Stop indtag af almindelige fødevarer*

b) Barnet kan evt. tilbydes fødevarer med en minimal mængde fedt, såfremt dette er nævnt i akutregime fra Børneernæringsenheden eller nedenfor

4.2. Væsker. *Der opstartes følgende IV væsker i angivne rækkefølge:*

a) Giv en-gangbolus glukose 200 mg/kg (2ml/kg af glukose 10% eller 1 ml/kg af glukose 20%) over 10 minutter

b) Giv en-gangbolus isoton NaCl 10 ml/kg (eller evt. 20 ml/kg ved dårlig perifer cirkulation) over 10 minutter

c) Giv glukose 10% med 0,45% NaCl (blanding: 45 ml NaCl-koncentrat (100g/l) i 1000 ml glukose 10%) i følgende mængder:

Alder (år)	Vægt (kg)	IV infusion af 10% glukose med 0,45% NaCl
-------------------	------------------	--

0-2		150 ml/kg/dag
-----	--	---------------

2-6		120 ml/kg/dag
-----	--	---------------

>6	<30	90 ml/kg/dag
----	-----	--------------

>6	30-50	67 ml/kg/dag
----	-------	--------------

>6	>50	45 ml/kg/dag
----	-----	--------------

5. Monitorering

Monitorering er primært klinisk. Kun såfremt barnet er i krise bør følgende checkes: glukose, elektrolytter, og syre-base status hver 6. time. Ved forværring tillægges måling af ammonium. Altid monitorering af bevidsthedsniveau (Glasgow Coma Scale).

6. Overgang til vanlig diæt og medicin

Barnet kan spise og drikke, når det har lyst og ikke kaster op. Når barnet med sikkerhed tolererer PO føde, kan IV væske seponeres. Intet barn bør udelukkende tilbydes glukose mere end 2 døgn; herefter skal en minimal mængde anden mad tilbydes. Vejledende kan opstartes mad svt. 1/3 af sædvanlig diæt på dag 1; 2/3 på dag 2 og kost i sædvanlig mængde på dag 3.

Spørgsmål fra jer: fælles generelle problemstillinger fra samtalerne på RH?

- En masse bekræftelse fra den positive side
 - Normal vækst, kognitiv udvikling, et ukompliceret normalt liv etc
- MEN også lidt negativt
 - Akut regimer kræver gentagelse
 - Vi vil i højere grad gennemføre en lille ”eksamen”
 - Der er mange psykologiske problemstillinger
 - Herunder omkring akut regimet og daglige kost
 - Store social-medicinske udfordringer

Gentagelse/eksamen er måske også/især vigtig for unge og voksne

- Schatz et al. ”As they appear entirely healthy, despite having a risk of disease, this risk and the need for preventive measures may be easily undervalued and forgotten about by the adolescent and young adult”
- **REGELMÆSSIGE KONTROLLER ER ESSENTIELLE**
(Schatz et al. og Lund et al. 2010)
 - Fortsat uddannelse, check af forståelses-niveau
 - Alkohol, narkotika, faste, fysisk aktivitet, væggtab, graviditet, operationer
 - Akut regime opdatering

Tidl spørgsmål fra jer

- *“Vi ved, at der er divergerende holdninger til forebyggende brug af Karnitin og vi ved også, at der ikke er klinisk evidens for hverken det at give Karnitin forebyggende eller det ikke at give Karnitin forebyggende. Hvad er din holdning til dette emne?”*

Rationale for karnitin tilskud

- Forbrænding af langkædet fedt er afhængig af karnitin
 - Langkædet fedt skal fragtes til forbrænding af karnitin
- Afgiftning af kroppen for toxiske acyl-CoA forbindelse
 - Acyl-CoA forbindelser kan tisses ud, det kan acylkarnitiner ikke
- Genskabelse af CoA-pool
 - Fordi Karnitin sætter sig på CoA's plads og frigør CoA til andre processer

Anstrengelsestest

- 4 patienter og 11 raske kontrolle har været til undersøgelse på Panum
- Anstrengelsestest (primært cykling og armarbejde)
 - Måling af diverse stofskiftemarkører i blod under arbejde
 - Forskellige energisubstrater
 - Med og uden karnitin tilskud
- Resultater?

Resultater af anstrengelsestest

- I hvile er palmitinsyre forbrænding og total fedtforbrænding identisk hos patienter og kontroller
- Under arbejde øges palmitinsyre forbrænding og total fedtforbrænding i begge grupper, men dobbelt så meget i kontroller
- Forbrændingen påvirkes IKKE af karnitin tilskud hos hverken kontroller eller patienter
 - [Patients with medium-chain acyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency have impaired oxidation of fat during exercise but no effect of L-carnitine supplementation.](#) Madsen KL, Preisler N, Orngreen MC, Andersen SP, Olesen JH, Lund AM, Vissing J. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Apr;98(4):1667-75. doi: 10.1210/jc.2012-3791. Epub 2013 Feb 20.
- Hollandsk studie (Huidekoper 2013)
 - Palmitinsyre forbrænding øges, men mindre hos MCADD end hos kontroller og er klart lavere mod slutningen af fysisk aktivitet
 - Man konkluderer at fedtforbrænding ikke er signifikant nedsat
 - Øget lypolyse med øget FFA under faste (12 timer)
 - Påvirket insulinresistens?
 - ”Meget lang tids faste bør undgås”