*Småskrift nr. 34*

# Rapport fra det åttende internasjonale symposium MPS-sykdommer og beslektede tilstander

# Frambu

Senter for sjeldne funksjonshemninger

ISBN 1501-973x

# Forord

Det åttende internasjonale symposiet om MPS-sykdommer og beslektede tilstander ble arrangert i Tyskland i juni 2004.

På symposiet deltok Øyvind Kanavin og Oddrun Grønvik. Her følger deres rapport fra arrangementet. Vi håper informasjonen er nyttig for både pårørende og fagpersoner.

Kommentarer og spørsmål kan rettes til Frambu på telefon 64 85 60 00 eller via e-post til info@frambu.no. Se også våre nettsider *www.frambu.no* for oppdatert informasjon om MPS-sykdommene.

Utgitt av
**Frambu senter for sjeldne funksjonshemninger**
August 2004

# Rapport fra 8th International Symposium on Mucopolysaccharide and Related Diseases, 10. til 13. juni 2004, Mainz Tyskland


**FORORD** ..... 2

**1. INNLEDNING** ..... 4

1.1 Norske deltakere ..... 4
1.2 Andre nordiske deltagere ..... 4
1.3 Generelt inntrykk av symposiet ..... 4
1.4 Seminarets innhold (kort sammenfattet) ..... 5

**2. GENERELT OM STATUSUTVIKLING FOR MPS-SYKDOMMENE I 2000-2004** ..... 5

**3. INNLEDNINGSFOREDRAGET AV PROFESSOR SPRANGER FRA TYSKLAND** ..... 7

**4. RESULTATER AV BEHANDLING FOR MPS-SYKDOMMER SÅ LANGT** ..... 8

4.1 MPS I - status nå ..... 8
4.2 ERT-behandling for MPS I - Hurlers sykdom ..... 9
4.3 ERT-behandling for MPS II - Hunters sykdom ..... 9
4.4 ERT for MPS VI Maroteaux-Lamy ..... 9
4.5 Kostnaden av ERT-behandling ..... 10

**5. BENMARGSTRANSPLANTASJON (HSCT)** ..... 11

5.1 HSCT og MPS I: risikofaktorer ..... 11
5.2 Hva med de andre MPS tilstandene? ..... 11
5.3 Andre behandlingsmetoder ..... 11
5.4 Framtidsutsikter ..... 12

**6. NYFØDT-SCREENING FOR MPS-SYKDOMMER OG ANDRE AVLEIRINGSSYKDOMMER** ..... 13

6.1 Forekomsten av MPS-tilstander ..... 13
6.2 Påvisningsmetoder i forhold til screening ..... 13
6.3 Fordeler og ulemper ved screening ..... 13
6.4 Biokjemiske aspekter ved tilstandene ..... 13

**7. DET NATURLIGE SYKDOMSFORLØP VED MPS TILSTANDENE** ..... 14

7.1 Sentralisert oppfølging ..... 14
7.2 MPS-registre (databaser) ..... 14

**8. STØTTEBEHANDLING VED MPS-SYKDOMMENE - HVORDAN SKAL PASIENTENE TAS BEST HÅND OM?** ..... 15

8.2 Nevrologisk evaluering ved MPS tilstander ..... 16
8.3 Flerfaglige erfaringer i oppfølging av MPS I ..... 16

**9. MPS III OG BEHANDLINGSMULIGHETER (DR. HOPWOOD ADELAIDE)** ..... 18

**10. FRAMTIDIGE BEHANDLINGSMÅTER I MPS** ..... 19

**11. NCL-SYKDOMMEN** ..... 20

**AVSLUTNING** ..... 20

**MAINZ 2004: SCIENTISTS AND PHYSICIANS PROGRAMME** ..... 21

# 1. Innledning

Mainz ligger ved Rhinens bredd og er hovedstaden i Rheinland -Pfalz. En nydelig gammel by, cirka 35 km fra Frankfurt.
Hovedgrunnen til at vi møttes i Mainz, var at Universitetssykehuset i Mainz over en femtenårs-periode har utviklet et av de ledende forskningsmiljøene i MPS-sykdommer, under ledelse av Dr Mickael Beck. Dette sykehuset har også deltatt i de kliniske prøvene av ERT for MPS I og MPS II.
Tittelen på det åttende symposiet var "New therapeutic strategies – what can we hopefully expect?". Som rapporten vil vise, har det svært en svært rask utvikling i behandlingsmuligheter for MPS de siste årene. Det er grunnen til at dette symposiet kommer bare to år etter det forrige, mot tidligere treårige intervaller mellom møter.
Dette var et symposium med mellom 700 og 800 deltakere, tettpakket program og mange parallelle sesjoner. Det er dermed gitt at ikke alt kom med i denne rapporten. Nedenfor er det gitt et redigert sammendrag av de foredrag og presentasjoner som virker mest relevante for norske MPS-familier og deres kontakter i helsevesenet. Det er også ført på noen litteraturhenvisninger. Fullt vitenskapelig program følger som vedlegg til denne rapporten.

## 1.1 Norske deltakere

Det deltok fire norske familier/pårørende, samt totalt fem norske leger. Disse var Finn Høivik og Hans Kristian Langsetmo fra Trondheim, Dag Malm fra Tromsø, Ivar Høgås fra Tønsberg og Øivind Kanavin fra Oslo.

## 1.2 Andre nordiske deltagere

Flere svenske familier med MPS I eller II deltok. De to MPS II-barna er med i klinisk utprøving av ERT. En pasient følges opp i Mainz og en i London. Det deltok ingen familier eller leger fra Danmark. Det var en finsk lege (I. Katila fra Helsinki) og en svensk lege (Gunilla Malm fra Stockholm) til stede. I tillegg deltok norske eller skandinaviske representanter for de farmasøytiske selskapene Gemzyme, Biomarin og TKT.

## 1.3 Generelt inntrykk av symposiet

Som ved tidligere symposier var det en blanding av forskere, leger og foreldre og pasienter til stede. Dette er ganske uvanlig og gir en atmosfære av nærhet og mulighet for interaksjon mellom disse gruppene som er meget spesiell og verdifull.

Det råder optimisme i forskermiljøet både for enzymterapi og andre behandlingsformer. De økonomiske aspektene av svært dyr enzym erstatnings terapi begynner å trekkes frem, og mange spørsmål både økonomisk og etisk knytter seg til dette.

Det virket som alle var godt fornøyd med det faglige innholdet, også de pårørende. Det var parallelle sesjoner for pårørende hver dag.

### 1.4 Seminarets innhold (kort sammenfattet)

Dag 1 (torsdag 10. juni):
Forskning og hvor langt har man kommet
Nyfødt-screening
Ny kunnskap om proteiner og avleiringsstoffer
Ny informasjon om terapi og nye tenkbare måter å gi behandling på

Dag 2 (fredag 11. juni):
Forekomst og naturlige forløp av MPS-sykdommene
Støttebehandling ved MPS-sykdommer

Dag 3: (lørdag12. juni ):
Nye terapeutiske strategier i behandlingen av MPS og andre avleiringssykdommer.

Dag 4: (søndag 13. juni):
Oppsummering.

Det ble arrangert flere sesjoner med felles innlegg for foreldre og fagpersonell.
Det ble også arrangert egne sesjoner for foreldre. Disse omhandlet prinsipper for behandling, resultat av behandling og støttebehandling. I tillegg var det et eget fysioterapi-seminar og en egen presentasjon av hospitsmodell fra Tyskland.

I tillegg til MPS-sykdommene, ble det omtalt en rekke andre avleiringssykdommer, blant annet Fabrys sykdom og Gauchers sykdom. Det ble arrangert en halv dags parallellseminar hvor erfaring med enzymbehandling av disse tilstandene ble tatt opp.

Kort forklaring av noen definisjoner som blir brukt i referatet:

| | |
|---|---|
| ERT | **E**nzyme **R**eplacement **T**herapy - på norsk det som omtales som enzymerstatnings-terapi. |
| MPS | **M**uco**p**oly**s**accharidosis. Mukopolysakaridose er samlebetegnelsen for sykdommene MPS I (Hurler), MPS II (Hunter), MPS III (San Filippo), MPS IV (Morquio), MPS VI (Maroteaux- Lamy), MPS VII (Sly). |
| GAG | **g**lycos**a**mino**g**lycan - på norske urin **g**lykos**a**min**g**lykan - Avleiringsstoffer som hoper seg opp i MPS-tilstander og som blant annet kan måles i urinen |
| HSCT | **H**uman **S**tem **C**ell **T**ransplantation- det som tidligere ble kalt benmargstransplantasjon er nå definert som human stamcelleterapi |
| LSD | **L**ysosomal **S**torage **D**isorders. Lysosomale lagringssykdommer, ofte skrevet LSD-sykdommer (selv om D-en er smør på flesk) |

## 2. Generelt om statusutvikling for MPS-sykdommene i 2000-2004

For MPS-sykdommene har det i løpet av de siste 25 årene vokst fram et internasjonalt nettverk av foreldreforeninger, med viktige støttespillere innenfor medisin og forskning i ulike land. Særlig viktige forskingsmiljøer finnes i England, USA, Australia og Tyskland, men også andre land er aktive. Etter 2000 er det også kommet forskningsmiljøer i Kina (Hong

Kong), Japan, Argentina og Brasil. Uten dette nettverket ville utvikling av medikamentbehandling for MPS vært utenkelig.
Da man begynte å planlegge medikamentell utprøving, bestemte man seg tidlig for å søke godkjenning først i USA, på grunn av at det der fantes en lovgivning og standard for utvikling av "orphan drugs" (nisje-medikamenter for sjeldne tilstander). Selv disse kriteriene måtte tillempes noe for at man skulle få til godkjennbare kliniske prøver.
Kravene for å kunne sette i gang var grovt sett som følger:

- Det naturlige forløpet av hver tilstand måtte dokumenteres på grunnlag av brede (overnasjonale) kliniske studier
- et tilstrekkelig antall kasus med sammenlignbare kliniske kjennetegn måtte identifiseres og si seg villig til å delta (alvorlighetsgrad/mutasjon, alder, oversikt over tidligere oppfølging og behandling)
- sentre i ulike land måtte etableres som kunne gjennomføre utprøvingen på samme måte og bruke samme laboratorierutiner og rapporteringsformat
- standarder for virkningsmål i forhold til medikament og behandling måtte fastsettes
- for å oppnå godkjenning for et preparet må det påvises sikkert ikke bare at sykdommen slutter å utvikle seg (helt eller delvis), men at pasienten faktisk blir funksjonelt friskere

Alle prøver skulle gjennomføres som dobbelt-blind-prøver (verken behandlingsinstitusjon eller pasient vet hvem som får medikamentet og hvem som får et placebo) og en mengde tekniske spørsmål knyttet til behandlingsmetode måtte avklares.
Når man har i mente at det dreier seg om tilstander med forekomst 1 pr 100 000 - 150 000, er det lett å forstå at det måtte internasjonalt samarbeid til for å få gjennomføre utprøvingen.
Det som i tillegg har vært et svært viktig spørsmål for pasienter og familie, er hva som skulle skje etter de kliniske prøvene, dersom de var vellykkede. Dersom enzymerstatningen hadde god effekt, kunne man ikke forsvare på etisk grunnlag å avslutte behandlingen for dem som hadde fått enzymerstatning eller nekte det til dem som hadde fått et placebo. De farmasøytiske selskapene har derfor gått inn i en garantiordning for framtidig behandling for de pasientene som deltar i kliniske prøver.
Det har ikke vært noe i veien for at norske pasienter har kunnet delta, forutsatt at de fyller utvalgskravene. Det vil det heller ikke være i framtiden. Det gjelder å følge med og melde sin interesse.

I Mainz ble vi på flere plan presentert for resultatet av gjennomføringen av kliniske prøver for MPS I og VI og status i prøvene for MPS II. Foreldreforeningenes rolle har vært å hjelpe til med å identifisere kasus, og hjelpe til med praktiske og økonomiske tiltak rundt hver familie slik at utprøvingen skulle kunne gjennomføres i henhold til planene. De aktuelle farmasøytiske selskapene (Gemzyme (MPS I - godkjent ERT-produkt Alduronidase), TKT (MPS II), Biomarin (MPS I og VI) har bidratt, og likedan mange sykehus og forsknings-institusjoner. Detaljer i dette er det redegjort for nedenfor.

## 3. Innledningsforedraget av professor Spranger fra Tyskland

Professor Spranger ga et lite historisk tilbakeblikk - på 50-tallet kjente man navnene på tilstandene. På 60-tallet ble det klart at det var avleiringssykdommer. På 70-tallet fik man klarhet i at det var i lysosymene i cellene sykdommen startet. På 80-tallet kom forståelse av enzymtransport-mekanismen, og så behandling med benmargstransplantasjon. På 90 tallet har man konsentrert seg om årsak og det genetiske grunnlaget for sykdommen.

På 2000-tallet er fokus på enzymterapi (og sannsynligvis etter hvert genterapi og stamcelleterapi).

Økonomiske aspekter ved behandling er etter hvert et svært vesentlig problemområde generelt og spesielt ved ERT (Enzyme Replacement Therapy), som ennå ikke har slått inn med full tyngde. Hvem skal betale? På bekostning av hva?

De teknologiske mulighetene er etter hvert større en evnen vi har til å betale for dem "Technology is outpacing our ability to pay".

# 4. Resultater av behandling for MPS-sykdommer så langt

For seks år siden var det ikke en eneste MPS-pasient som hadde forsøkt ERT (Enzyme Replacement Therapy).

## 4.1 MPS I - status nå

ERT ble godkjent i USA fra april 2003, i Europa (ved EMEA) fra juni 2003. Det er dessverre ikke alle som får tilgang til denne behandlingen, da den er så kostbar.
Gjennom fase tre i klinisk utprøving (dobbelt blindt) med i alt 45 pasienter i Manchester kunne dr Ed. Wraith fortelle at det hadde vært vanskelig å finne de rette parametere for å måle effekten av terapien. Det ble satt tre hovedmål som fikk godkjenning: Lungekapasitet, leddbevegelighet og ”6 minutters gange"-test (den avstanden en kunne gå i løpet av 6 minutter målt før under og etter behandling).
I tillegg ble leverstørrelse og urinutskillelse av opplagringsstoffer (GAG) målt.
En markant forbedring i alle funksjonsområdene ble målt hos de pasientene som fikk enzymterapi.

De samme funksjonsområdene og GAG ble målt i utprøving av medisiner både i MPS VI og i MPS II. Det ser ut til at mye av den samme effekten av enzymterapi er tilstede også for disse tilstandene. Det ser ut til at GAG er et grovt men nyttig parameter på alvorlighetsgraden av tilstanden. Jo mer GAG som skilles ut jo alvorligere er tilstanden. De med mindre GAG-utskillelse ser ut til å leve lenger, og sykdommen har et langsommere forløp.
MPS II: Her skal det nå lages en fase tre av klinisk utprøving hvor de samme parametere måles.
MPS VI: Her starter det nå en klinisk utprøving av i alt 40 pasienter fra USA og Europa.
Det vil sannsynligvis ennå ta tid før disse enzymterapi-medisinene vil kunne bli godkjent - minst ett år for MPS VI og minst to år for MPS II.

Det store problemet som gjenstår, er hvordan enzymet skal kunne komme igjennom blod-hjerne-barrieren. Dessuten ser det ikke ut til at ERT med den nåværende tilførselsmetoden har noen effekt på utvikling av skjelett-anomalier.

Medisinen gis intravenøst med intervall hver eller annenhver uke.

Hva er den beste dosen? Hvor ofte bør det gis?
Dette er spørsmål som ennå ikke er besvart og som man etter hvert som erfaringen med medisinene øker vil få et svar på.

Det er registrert få større bivirkninger av ERT. Noen bivirkninger er relatert til selve infusjonen, slik at man nå har begynt å gi noen medisiner rett før infusjonen for å dempe en slik infusjonsreaksjon. Det ser ut til at de fleste utvikler antistoffer mot enzymet, men at disse antistoffene ikke øker over tid. Det dannes en immuntoleranse.
Dr. Kakkis, som var den første som i kliniske forøk på mennesker viste effekten av ERT i MPS I, fortalte om framskritt i dyreforsøk når det gjaldt å komme igjennom den naturlige blod-hjerne-barrieren. Bruk av immundempende midler før enzymterapi ser ut til å gjøre at enzymet også kan krysse barrieren. Injeksjon av enzymet i hjernevæsken direkte gav også resultater hos forsøksdyr.

ERT har ingen innvirkning på mental utvikling (enzymet kan ikke krysse blod-hjerne-barrieren (BBB). Det er et meget stort problem for all form for behandling at det er vanskelig å krysse BBB. Dette gjelder særlig fordi enzymet er et stort molekyl - det er lettere å krysse BBB med små molekyler. Mye forskning er i gang på dette området.
Dr. Kakkis presenterte forskning på dyremodeller som viser at dersom man gir visse medikamenter (immunosuppresiva) så kan enzymet tas opp i hjernen. Det er også vist på dyremodeller at enzymet kommer fram til hjernen dersom den settes inn i spinalvæsken, blant annet på mus og hunder.

ERT har ingen innvirkning på uviklingen av skjelett-misdannelser. Benvev ser ut til å være vanskelig tilgjengelig for ERT, og det er ikke klart hvordan slik terapi skal gis.

### 4.2 ERT-behandling for MPS I - Hurlers sykdom

Dr Wraith fra Manchester i England gjennomgikk hvor langt man var kommet i ERT-behandling av MPS I. Her ble det også målt betydelig bedring i 6 minutters gange-test. det var også bedring i søvn-apné (tendens til pustestopp om natten). Leveren minsket og pustekapasiteten økte.
Det dannes antistoffer mot enzymet, men det ser ikke ut til at det har noen innvirkning på enzymets effekt. Over tid dannes en slags immuntoleranse til stoffet. Noen bivirkninger ble beskrevet under selve infusjonen, (transfusjonsreaksjoner med litt feber, hodepine og utslett), men bruk av medisiner rett før infusjonen minsker dette. Infusjonen må derfor foregå på sykehus.
Man er nå i gang med en ERT studie for barn med MPS I på under fem år (pasienter som ikke har fått eller hvor foreldrene har valgt ikke å la barnet få HSCT). Det vil bli gjort opp status tidlig i 2005.

### 4.3 ERT-behandling for MPS II - Hunters sykdom

MPS II har mange varianter, fra alvorlig (hurtigvirkende) til milde (langvarige) former. Ved langvarig form finner man normal intelligens, kombinert med ledd-hjerte- og lungesykdom. Disse pasientene lever opp mot normal livslengde. For å finne disse pasientene så må man komme på at MPS kan være en mulighet for litt kortvokste pasienter i godt voksen alder!
Alvorlige former av MPS II er karakterisert ved svære skjelettavvik, luftveissykdom, hjertesykdom, organforstørrelse (lever, milt), hornhinnefordunklinger, og oftest død før 15 års alder.
Klinisk utprøving: Det var vanskelig å finne de riktige endepunkter (”endpoints”), det vil si hvilke parametere som skal brukes som mål på sykdomsutvikling. Også her ble (som for MPS I) ledd-mobilitet, lungefunksjon og "6 minutters gange" som ble brukt som enkeltmål. Det ser ut til at disse pasientene kan gå lengst når de er 5 og 10 år. Gjennomsnittet var 340meter på 6 minutter. Lungefunksjonstesten er FVC (Forced Vital Capacity), som sier noe om lungevolumet. Dette er som regel mindre enn 80% av det normale. MPS II er også en restriktiv lungesykdom.
De beste kjente biokjemiske markørene for sykdommen er enzymaktivitet, og avleiringsprodukter. (Foredrag ved Professor J. Muenzer, Department of Pediatrics, University of North Carolina, Chapel Hill, NC. ERT MPS II fra Transkaryotic Therapies (TKT), Inc., Cambridge, MA)

### 4.4 ERT for MPS VI Maroteaux-Lamy

Denne tilstanden gir tidlige ben- og leddsymptomer. Hjernen er spart. På grunn av avleiring rundt nerver kan det forekomme blindhet og døvhet, samt trykk på nerverøtter.
Klinisk utprøving fase III startet i august 2003. De samme endepunkter som ved MPS II måles. GAG i urin sammenfaller med alvorlighetsgrad av sykdommen; jo mer GAG som

måles tidlig i livet jo alvorligere er tilstanden, og jo kortere synes livsløpet å være. De som lever lenger har mindre GAG i urinen.
39 pasienter er med i fase III utprøvingen. Under utprøving vise det seg at pasientene får en dramatisk bedring i "6 minutts gange"-testen, de kan gå betydelig mye lengre, i gjennomsnitt over 100 meter.
Ved MPS VI er det betydelig skjelettforandringer. De er meget kortvokste (gjennomsnitt 112 cm), og har ofte syn- og hørselstap. Det er ikke betydelig mental retardasjon. Slaggproduktene hoper seg ikke opp i neuronene, men i åreveggen eller like utenfor.
Dersom utprøvingen går som planlagt, kan det være mulig å få godkjenning fra de amerikanske legemiddelgodkjenningsmyndigheter allerede om ett år.
(Foredrag om status for kliniske prøver ved Stuart J. Swiedler, M.D., Ph.D., Vice President of Clinical Affairs at BioMarin)

### 4.5 Kostnaden av ERT-behandling

ERT er meget kostbart å fremstille og har tatt lang tid å forske seg fram til. Man regner at selskapet Genzyme brukte 200 millioner dollar ( ca. 1.6 milliarder kroner) på å lage dette enzymet slik at det nå kan brukes.
Det koster om lag 1 ½ millioner kroner i året for et barn på enzymterapi. For en voksen pasient vil prisen stige, fordi det kreves høyere doser (mengde pr kilo). Det ble nevnt et eksempel fra USA hvor ERT for en 90 kg mann vil koste om lag 3-4 millioner kroner i året.
Vedrørende behandling av norske pasienter, så får en pasient nå behandling i Stavanger. En annen pasient skal begynne ERT i Trondheim. Godkjennelse for preparatet fra Rikstrygdeverket er gitt, men det er opp til helseforetaket å finne dekning for utgiftene til behandling.

(Det foreligger forslag om en komité som skal se på søknader fra pasienter om behandling, sannsynligvis på RH).

# 5. Benmargstransplantasjon (HSCT)

Dette gjelder foreløpig kun for MPS I.

Det ble poengtert både fra dr. C. Peters (Minneapolis, USA) og fra dr. Wraith (Manchester, England) at det var helt vesentlig å komme til med HSCT så fort som mulig etter at diagnosen er stilt.
Framdeles er HSCT den beste behandlingen for barn under 18 måneder til 2 år. Etter 2 år er det betydelig dårligere resultater, spesielt med hensyn til den mentale utvikling. HSCT har effekt også på den mentale utviklingen, i motsetning til ERT.

Risikoen for alvorlig HvG-reaksjon og fatal utgang er nå betydelig under de 50 %, som inntil nylig var beskrevet. Norske risikotall er enda lavere. Dersom det er lungekomplikasjoner på forhånd, er risikoen ved transplantasjon betydelig økt. Som regel trengs kun en transplantasjon, av og til trengs det to. Det har aldri vært nødvendig med en tredje transplantasjon.
Etter en slik transplantasjon, vil de røde blodlegemene produsere nok enzym til å hindre opplagring av stoffer. HSCT vil også bedre den mentale utviklingen sammenlignet med ingen behandling eller ERT alene.
HSCT + ERT er nå begynt å bli brukt. Det vil si det gis ERT 6-12 uker før transplantasjon og 6-12 uker etter transplantasjon. Senere produserer den nye benmargen nok enzym, slik at en ikke anbefaler bruk av ERT videre.

## 5.1 HSCT og MPS I: risikofaktorer

En gjennomgang av alle transplantasjoner fra 1990-2003 (74 pasienter). C. Peters Minneapolis USA.), viser at det spesielt er lungekomplikasjoner før transplantasjon (pneumonier, nedre luftveisobstruksjoner m.m.) som gir betydelig økt risiko ved transplantasjon. Verken hjertefeil (rytmeforstyrrelser, begynnende cardiomyopatier) eller begynnende hydrocefalus, eller noe senere transplantasjon, (over 18 måneder), ga vesentlig økt risiko ved HSCT (se også S. L. Staba et al NEJM 2004; 350:1960-1969).

## 5.2 Hva med de andre MPS tilstandene?

Det kom ikke frem noen nye undersøkelser som viser at det kan anbefales.
Behandling er kun på dyreforsøk-stadiet både når det gjelder MPS III og IV. For begge disse tilstandene er det vanskelig å få fram enzym til målorganet, nemlig henholdsvis hjernen og skjelettet.
For MPS III er det i Toronto i gang et behandlingsforsøk med glukosamin. Det er ennå ikke avsluttet og man kjenner ikke resultatene ennå.

## 5.3 Andre behandlingsmetoder

**Genterapi.** Mange foredrag omhandlet muligheten av genterapi. Man tar celler fra pasienten ut av kroppen, og infiserer dem med virus som har blitt modifisert slik at det har det fungerende genet. Viruset fester seg i arvestoffet i cellen og begynner å uttrykke det genet som i den opprinnelige cellen ikke fungerte. Cellen blir så injisert tilbake inn i kroppen. MPS-tilstandene egner seg for denne behandlingsmåten. Det er bare et gen som ikke virker - ikke flere. Det er lite enzym som trengs for å stoppe utviklingen av tilstanden, og enzymet gjør ikke skade utenfor cellen der det skal virke.
Forsøkene gjaldt mange av MPS-formene. En del av forsøkene omhandlet direkte injeksjon i hjerne eller i spinalvæske. Forsøkene viste at man da kunne bedre også de cerebrale virkningene av sykdommen. Dette gjaldt både MPS I, II, IIIA og andre tilstander.

**Stamcelleterapi.** Tidlig i fosterlivet har celler evne til å utvikle seg til mange forskjellige celler – de er stamceller. Dr Duncan fra Wisconsin, som har arbeidet med multippel sclerose og andre sykdommer i hjernens hvite substans, fortalte om prinsippene ved slik behandling, og hvilke store utfordringer som finnes før denne type behandling kan benyttes ved for eksempel avleiringssykdommer.

**Substratterapi.** Flere innlegg tok for seg en annen måte å behandle MPS-sykdommer på. Dersom det var mindre tilgjengelig substrat (det stoffet som enzymet bruker for å omdanne til produkt, så vil det heller ikke kunne dannes så mye avfallsstoffer (slaggstoffer).
Igjen har dyremodeller vært brukt. En gruppe fra Adelade, Austraia har sett på flere typer MPS-tilstander. Andre avleiringssykdommer er også blitt testet ut i dyremodeller. Det har vært mulig å vise effekt av slik behandling, målt både i livslengde og i biokjemiske markører. Her kan man tenke seg terapi som går ut på å redusere substratet, for eksempel i form av en diet, eller stoffer som kan tas gjennom munnen (slik at man unngår intravenøs infusjon). Det kan også være stoffer som lettere kan krysse blod-hjerne-barrieren (mindre molekyler).

### 5.4 Framtidsutsikter

Det vil finnes flere typer behandling. Når det gjelder ERT så vil den sannsynligvis individualiseres mye mer (dose og hyppighet) på bakgrunn av hvilken alvorlighetsgrad som foreligger og andre forhold.
Etter hvert vil det bli mer klart når den optimale behandlingsstart er, i hvilken dose, og med hvilken hyppighet.

# 6. Nyfødt-screening for MPS-sykdommer og andre avleiringssykdommer

## 6.1 Forekomsten av MPS-tilstander

Det ble påpekt at samlet sett er de lysosomale lagringssykdommene (LSD-sykdommene) ikke så sjeldne. Det kan dreie seg om kanskje 1/5000, hvorav de behandlingsbare utgjør cirka 1/10.000. MPS-tilstandene utgjør samlet cirka 1/50 000. Andre tilstander som man allerede screener for er blant annet fenylketonuri 1/14 000 og hypotyreose 1/3 500.
Mer enn 45 forskjellige LSD-tilstander er kjent. De har mange av de samme biokjemiske reaksjonsveier og kliniske trekk Alle er irreversibelt sakte fremadskridende tilstander som omfatter skjelett- og ledd-deformiteter og oftest gir hjerneaffeksjon. Det er stor individuell variasjon og betydelige kliniske variasjoner. I tillegg er progresjonsruten forskjellig fra pasient til pasient.
(Peter J. Meikle et al, *JAMA.* 1999;281:249-254) En oversikt over LSD tilstandene og deres forekomst.

## 6.2 Påvisningsmetoder i forhold til screening

Det er framgang når det gjelder å finne billige måter til å påvise lysosomale lagringstilstander. Fra Argentina ble det vist til en billig og enkel måte som gjorde det mulig å påvise 19 forskjellige LSD i blodprøver hvor det settes av en dråpe blod på et trekkpapir (dried blood spots). Metoden er utviklet i Argentina.
Den argentinske metoden kan gjøre det mulig for fattige land å delta i massescreening, selv om landet mangler laboratorier som kan gjøre den endelige analysen, fordi lagringsmediet tåler vanlig forsendelse gjennom posten til mer avanserte laboratorier som ligget langt unna.
Fra Australia er det utarbeidet andre metoder for nyfødt-screening. (tandem mass spektroskopi). Med disse metodene påvises de ørsmå mengdene av slaggstoffer i blodet.

## 6.3 Fordeler og ulemper ved screening

Man vil kunne stille diagnosen tidlig før sykdommen har begynt å gjøre skade derved kunne starte behandling. Genetisk veiledning slik at foreldre har et valg ved eventuelle flere graviditeter.
Ulempen er kostnad og merarbeid ved slike screeninger. I tillegg vil man kunne oppdage andre tilstander som det ennå ikke er behandling for.
Det må etiske kjøreregler til både når det gjelder tilgang på terapi og når det gjelder nyfødt-screening. I dette arbeidet må foreldreforeningene og pasientrepresentanter spille en viktig rolle.

## 6.4 Biokjemiske aspekter ved tilstandene

En gruppe fra Adelaide kunne vise til metoder som påviser sykdomsspesifikke oligosakkarider (kjedede sukkermolekyler) i urinen som dannes ved MPS-tilstander. Disse molekylene er sykdomsspesifikke, og også spesifikke for hver enkelt genetisk mutasjon. På den måten kan en tenke seg at en har funnet en metode å følge sykdommen på, og en kan plukke ut forskjellige alvorlighetsgrad av sykdommen. Det er tidligere påvist at mutasjonen oftest gir svært godt varsel om sykdomsutviklingen.

# 7. Det naturlige sykdomsforløp ved MPS tilstandene

## 7.1 Sentralisert oppfølging

Det er svært viktig med sentralisering av diagnostisk service. Uten dette oppnår man ikke at noe medisinsk fagmiljø kan dette godt. Man bør også vurdere sentralisert nyfødt screening.
Det er viktig med bedre kunnskap om det naturlige sykdomsforløpet for hver tilstand og tilstandsvariant.
Ettersom ERT er mulig for enkelte tilstander er det stadig viktigere å vite hva det naturlige sykdomsforløpet er, slik at man kan måle effekten av medisinen på best mulig måte.
Under utprøving av ERT har det vært vanskelig å finne de rette målemetodene. Det forlanges som regel en signifikant bedring i tilstanden for at en medisin skal kunne godkjennes. Ved fremadskridende tilstander vil jo en bremsing av progresjonen i og for seg være en bedring, men dette er vanskelig å argumentere med for å få medisinen godkjent.
Jo bedre det naturlige forløp for tilstanden er kjent jo bedre vil en kunne vurdere effekten av eventuell terapi.
Kunnskap om det naturlige sykdomsforløpet kan brukes til å forutse både sykdomsutviklingen og affeksjon av sentralnervesystemet. Dersom man kan identifisere biokjemiske markører som sier noe om sykdomsprogresjonen, vil det også være til hjelp.
Vi kjenner nå de forskjellige genene, de viktigste mutasjoner og typer av tilstandene.
Ettersom vi blir bedre kjent med sykdomsforløpet så kan man sammenligne gentype med klinisk forløp, og på den måten forutse alvorlighetsgrad.

## 7.2 MPS-registre (databaser)

GOLD (Global Organisation for Lysosomal Diseases) er en internasjonal organisasjon (dannet i 2002, med sete i England) som hjelper til med å danne databanker (registries) for de forskjellige MPS-tilstandene. Alle ser etter hvert ut til å kunne få sin egen database.
MPS I: 96 pasienter fra hele verden er foreløpig registrerte. Basen utgår fra Mainz.
MPS IV: 224 pasienter er foreløpig registrerte. Basen utgår fra USA.
MPS II, III og VI har også sine.
MPS VI: cirka 110 pasienter er registrerte internasjonalt. Man mener det finnes cirka 1100 pasienter i hele verden med MPS VI - det vil si cirka 10 % er nå registrert!

# 8. Støttebehandling ved MPS-sykdommene - hvordan skal pasientene tas best hånd om?

## 8.1 Ortopediske problemstillinger ved MPS sykdommene

**Status er at stadig flere MPS pasienter lever lenger. Dermed blir skjelett- og leddproblemer viktigere i forhold til det å kunne leve et tilnærmet normalt liv. HSCT hindrer ikke utvikling av skjelettavvik, eller andre ortopediske defekter. Livskvaliteten til disse barna avhenger av tidlig intervensjon (for eksempel kan man ikke vente med knekirurgi til tenårene).**

En generell vanske er selve kvaliteten på beinet. MPS-pasienter har vanskeligere benmasse enn friske barn og unge. En mulighet er å bruke bisfosfanater til å bekjempe osteoporose, som er vanlig ved disse tilstandene.

**Vanlige problemer som gir grunnlag for inngrep er:**

*Kalvbenthet (Knock-knees)*: Normalen 5 grader. Når vinkelen når 15 grader er det vanligvis indikasjon for intervensjon (økt vinkel etter barnet begynner å gå). Feilstillingen fortsetter å utvikle seg i MPS I-barn. Når vinkelen er >15grader settes stifter i vekstsonene i kneet. Dette skjer som regel når barnet er omkring fem år. Barnet må ha minst ett år til å vokse på etter operasjonen. Det er ikke klart når MPS barn slutter å vokse, antagelig er det en ganske stor individuell variasjon. Når så barnet vokser vil feilstillingen korrigeres. Når den er korrigert tas stiftene ut igjen.

Problemer med denne metoden er at små benfragmenter kan løsne ved stifting, eller at barnet har for liten tid igjen å vokse.

*Hofteproblemer* er smerter og subluksasjon . Hoftedysplasi (avvikende hofteledd) er vanlig. Pasientene har ofte store leddhoder, grunne hofteskåler og steile hofteledd i tillegg til at kapselen i leddet er betydelig fortykket (vanlig tykkelse på leddkapsel er2-3 mm, hos MPS pasienter kan det være 10-18 mm). De er vanskelige å operere på. Det er vanlig å vente til 4-5 års-alder. Metode er varus osteotomi, iliac osteotomi, kapsel plastikk, begge sider på samme tid.(”Varus osteotomy with a high purchase screw” “Pemberton iliac osteotomy.)

Rehabilitering kan være ta lang tid. Barna må få komme på beina gradvis. Det er nødvendig med forsiktig trening til å begynne med.

Dersom barnet har vondt i hoftene og ikke går, bør det vurderes å sette inn en hofteprotese.

*Nakken:* odontoid hypoplasi. Forbening kommer først 3-5 år etter transplantasjon (HSCT).

*Deformiteter i ryggsøylen:* Tilspissing av virvler, kyfose, spondylolistese (glidning av ryggvirvler framover). 20 % har i tillegg skoliose.

Korsett er vanskelig å bruke og ikke alltid effektivt. Mer enn 70 % har kyfose som fordrer kirurgisk behandling. De trenger både ”front and back” kirurgisk tilnærming. Standard er 4 uker i gips, så 6 måneders immobilisering. Man lager "struts" (langsgående avstiving til ryggraden) av pasientens ribbein som et graft med godt resultat.

Ved skoliose har det hittil ikke vært suksess med ortoser. Post segmental fiksasjon. Pasienten bør være over ca 8 år.

*Karpaltunnel-kirurgi:* Det er høy frekvens av trigger finger. Dette bør løsnes i begge hender på samme tidspunkt. For karpaltunnelsyndrom bør man gjøre inngrepet tidlig og gjerne på begge hender samtidig. (Van Heest A. E, et al: Journal of Hand Surgery (USA) 1998;23 (2): 236-43.

Ledd i overekstremiteter avhenger mer av bløtdelsvev enn underekstremiteter.

*Annet*: Dr Ogilvie nevnte som et særskilt "kultur"-problem at ortopediske kirurger var mindre flinke til å rådføre seg med hverandre enn ønskelig (og vanlig innenfor andre medisinske disipliner).

## 8.2 Nevrologisk evaluering ved MPS tilstander

Man finner GAG-avleiringer i perivaskulære rom i sentralnervesystemet (perivascular spaces in CNS). Dette kan ses på MR-bilder (Magnetisk Resonanstomografi). Muskelaturen blir raskere trett og man kan konstatere økt muskelsvakhet. Man finner også opplagret avleiringsmateriale i selve endotel-laget i blodårer (det indre cellelaget i åreveggen). (Presentasjon ved Dr.B.T. Poll-The, Amsterdam)
Det er nødvendig med hørselsutredning, og den må må følges opp. Man kan prøve å åpne eustacian tube med å blåse en ballong med nesa. Man kan også sette inn mer permanente ventilasjonsrør, som kan kan sitte i opptil to år. Sllik innsetting fordrer anestesi.
Det finnes nå et FM-system som gjør det lettere å fange opp lyd med høreapparat, en forbedret teleslynge. Av 35 undersøkte MPS I-pasienter hadde 31 redusert hørsel. Halvparten av alle trengte høreapparat. Man vet ennå ikke om HSCT har noen effekt vedrørende hørselstap eller ikke, for det foreligger ingen oppfølgingsstudier ennå. (Presentasjon ved Dr. U. Napiontek, Mainz)

## 8.3 Flerfaglige erfaringer i oppfølging av MPS I

Sesjon ledet av E. Wraith (Manchester, England) og M. Beck (Mainz, Tyskland)
Et forsøk på å bringe flere eksperter sammen og diskutere pasienter. Resultatet presenteres her som huskeliste for ansvarlig lege.

**MPS I:**

HSCT Oppfølging og problemer

- Gjør transplantasjon så tidlig som mulig.
- Ved vellykket transplantasjon vil immunsystemet normalisere seg 12-18 måneder etter transplantasjonen.
- Det hender at noen trenger HSCT for andre gang, men aldri en tredje. ( Ingen barn har dødd etter sin andre transplantasjon).
- Nå er det mulig å gi ERT før transplantasjon og en tid etter transplantasjon i tillegg. Transplantasjon etter 2 års alder gir dårlige resultater.
- Frastøtning av graft skjer tidlig i forløpet som regel mellom tre og seks måneder etter transplantasjonen. Man ser dette ved at enzymproduksjonen faller (I blodet blir det en blanding av donor og pasientens blodlegemer).
- Immunosuppresjonsmedisiner stoppes etter et halvt års tid dersom alt går bra.
  Anestesi (demonstrert med film)
- Vanskelige luftveier, vanskelig intubasjon
- Endotrakialtube-størrelse er vanskelig å beregne.
- Hjerte/lunge problemer, respirasjonsproblemer og kraniocervikal instabilitet er noe av utfordringene.
- Service fungere best sentralisert og i hendene på erfarne anestesileger.
  Hjerteproblemer ved MPS. 1/3 utvikler arteriell hypertensjon.
- Forandringer i hjertemuskulatur med redusert systolisk funksjon, klaffelekkasje og ledningsproblemer.
- Årlig oppfølging.
- Varselsymptomer: brystsmerter, kortpustethet etter kortvarig anstrengelse, lite utholdenhet og hovne legger.

Øyeproblemer

- 2 ganger årlig oppfølging foreslås.

- Dersom det er indisert, kan det gjøres corneatransplantasjon før 8-10 års alder derom det er redusert syn som ødelegger i det daglige liv.

Nevrokirurgiske problemstillinger

- Kommuniserende hydrocefalus utvikler seg i > 60 % av barna.
- Nakke kompresjon – tranghet i spinalkanalen: lite nakkebevegelighet, nummenhet i fingrene, svakhet i muskulatur og eventuell. spastisitet, vegetative symptomer med blære og rektum funksjonsforandringer.
- Videre undersøkelser ved mistanke: MRI, nevrografi. ( nervus medianus/tibialis).
- Karpaltunnelsyndrom: operasjon tidlig på begge hender
- Undersøkes årlig.

Oppfølging av 39 pasienter med MPS I i Storbritannia

- Gibbus (pukkelrygg)
- tilbakevendende øreinfeksjoner – alle utvikler serøs otitt
- skjelett anomalier
- lyskebrokk
- grove ansiktstrekk
- ernæringsproblemer

## 9. MPS III og behandlingsmuligheter (dr. Hopwood Adelaide)

Denne sykdommen ble første beskrevet av Dr. San Filippo fra Minneapolis. MPS III er autosomalt recessivt arvelig, med en dokumentert forekomst på 1/58 000. Det er fire forskjellige typer med forekomst A:1/114 000, B:1/210 000, C:1/410 000, D:1/1000 000.
Dette er på mange måter den vanskeligste å håndtere av MPS-tilstandene, fordi den først viser seg som adferdsavvik og ofte tar lang tid å stille korrekt diagnose på.
Det er en fremadskridende og sannsynligvis underdiagnostisert tilstand. Opplagring av heparan sulfat foreligger. Gangliosider opplagres i hjernen. Det er en genotype/fenotype-sammenheng. (En sammenheng mellom den gen feilen som foreligger (genotype) og hvordan sykdomsutviklingen blir fenotype)), men siden variasjonen er så stor både i genetisk grunnlag og klinisk bilde, er disse sammenhengene ikke godt kartlagt.
Dette er også grunnen til at man er kommet kortere i utviklingen av behandlingsmuligheter for MPS III enn for de andre MPS-formene.
Behandlingsmuligheter: dyremodeller er meget viktig. blod-hjerne-barrieren er lukket hos mennesker ved fødsel. Slik er det ikke hos mus. Det finnes en MPS III B-mus som nå brukes mye til forskning på mulige behandlingsmåter (Chapel Hill Nord Carolina).

(Foredrag ved Professor John J. Hopwood, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia)

## 10. Framtidige behandlingsmåter i MPS

**Enzyme enhancement** (bedring av enzymets virkemåte). Små molekyl inhibitorer kan stabilisere proteiner slik at de får tilbake sin aktivitet. Dette er utprøvd i Fabrys sykdom (A. Frustraci et al, NEJM 2001 345: 25-32). Kjemiske chaperoner er lette å lage.
**Substrat reduksjon terapi.** Forsøk med Gaucher sykdom og Nieman Pick type C, både katte- og musemodeller viser at symptomer kan forsinkes.
Forsøk også i MPS, bruk av **rhodamin B** (et kunstig fargestoff) gir en ikke spesifikk inhibisjon av GAG syntese med cirka 30-40%. Utprøvd på musemodeller. (Presentasjon ved Timothy Cox, M.D. Cambridge, England).

*MPS VII og behandlingsmuligheter*.
Keratan sulfat lagres ofte i store mengder med en 20 % overlapping med normale.
Det er ingen blodårer i brusklaget i ben så derfor er det vanskelig å prøve ut medisiner på dette vevet.
Det finnes et MPS IV Internasjonalt register med 277 pasienter fra 25 land hvor gjennomsnittsalder er 16 år.
Også her er det musemodeller. Enzym er gitt rett inn i hjernevesken eller inn i hjernevev på dyrene som forsøk.

## 11. NCL-sykdommen

Denne ble nevnt og det ble gitt en oversikt over tilstanden. Sykdommen er karakterisert ved avleiring av ceroid lipofuscin. Dette er den vanligste nevrodegenerative tilstanden. Forekomst er cirka 1/30 000. fødsler. Det er flere former av tilstanden: Infantil, sen infantil, juvenil og voksen form av sykdommen. De tidligste formene er de mest alvorlige. I Tyskland er det over 400 pasienter.

**Stamcelleterapi ved hjernesykdommer (dr Duncan Wisconsin).**
Embryonale stam celler kan utvikle seg til hvilken som helst celletype. Indre cellemassen i en blastocyst (en celleklump som lages noen dager etter concepsjonen) inneholder disse.
Myelin er målet for celleterapi i hjernen som denne gruppen forsker på.
Modell PMP sykdom. Palizaeus Merchbacher sykdom).
Embryonale Stamceller (ES) blir kultivert i vevskultur, bestrålt mus feeder celler gir vekstmiljø. Kan så få human nevrologiske stamceller fra disse ES, få forvandler seg til oligodendrocytter (for det meste nevroner og astrocytter). Det er stadig forbedringer i teknikker. Kliniske utprøvinger- fase II kommer i de neste årene. Fase I klinisk prøve pågår (i svært alvorlig affiserte pasienter med MS sykdom).

## Avslutning

Neste internasjonale symposium vil sannsynligvis bli holdt i Italia i 2006.

# MAINZ 2004: Scientists and Physicians Programme

**Thursday, June 10**
**13.00 - 18.10**
**Kongresssaal**

**Research update in MPS and related diseases**
Chair: B. Winchester, London

| | |
|---|---|
| **13.00 - 13.20** | **Opening address and welcome**<br>J. Spranger, Mainz |
| **13.20 - 13.40** | **Introduction**<br>J. Hopwood, Adelaide |
| **13.40 - 14.05** | **Newborn screening for LSD by protein profiling**<br>P. Meikle, Adelaide |
| **14.05 - 14.30** | **Sulfated oligosaccharides as diagnostic markers**<br>M. Fuller, Adelaide |
| **14.30 - 14.55** | **Newborn screening by enzyme measurement**<br>N. Chamoles, Buenos Aires |
| **14.55 - 15.20** | **Molecular defects in multiple sulfatase deficiency**<br>K. v. Figura, Göttingen |
| **15.20 - 15.45** | **Molecular biology of neuronal ceroid lipofuscinosis**<br>T. Braulke, Hamburg |
| **15.45 - 16.20** | **Coffee Break** |
| **16.20 - 16.45** | **Mucolipidosis IV**<br>E. Goldin, Bethesda, Maryland |
| **16.45 - 17.10** | **Danon disease**<br>P. Saftig, Göttingen |
| **17.10 - 17.20** | **Glycosylation-independent targeting enhances enzyme delivery to lysosomes and decreases storage in MPS VII mice**<br>C. Vogler, St. Louis |
| **17.20 - 17.30** | **Correction of neurodegeneration in mouse and dog models of Hurler disease**<br>J.-M. Heard, Paris |
| **17.30 - 17.40** | **AAV-mediated long-term correction of lysosomal storage in the CNS and somatic system of adult MPS II mouse model by intravenous injection**<br>H. Fu, Chapel Hill |
| **17.40 - 17.50** | **Intracerebral injection of rhNS delays neuropathology in murine MPS-IIIA**<br>K. Hemsley, Adelaide |
| **17.50 - 18.00** | **Effect of genistein on synthesis of glycosaminoglycans**<br>G. Wegrzyn, Gdansk |
| **18.00 - 18.10** | **Hematopoietic stem cell transplantation for Hurler syndrome: lessons learned, unanswered questions, and future directions**<br>C. Peters, Minneapolis |

**Friday, June 11**
**8.30 - 13.00**
**Kongresssaal**

**Epidemiology and natural history of MPS and related diseases**

Chair: W.S. Sly, St. Louis

| | |
|---|---|
| **8.30 - 8.50** | **Epidemiology of lysosomal storage disorders**<br>J. Hopwood, Adelaide |
| **8.50 - 9.10** | **MPS I registry**<br>M. Beck, Mainz |
| **9.10 - 9.25** | **Natural history of MPS II: clinical aspects**<br>J. Muenzer, Chapel Hill |
| **9.25 - 9.40** | **Natural history of MPS II: biochemical aspects**<br>D. Brooks, Adelaide |
| **9.40 - 9.55** | **Natural history of MPS II: combined aspects**<br>J. Muenzer, Chapel Hill; D. Brooks, Adelaide |
| **9.55 - 10.10** | **Natural history of MPS VI: clinical aspects**<br>P. Harmatz, Oakland |
| **10.10 - 10.25** | **Natural history of MPS VI: biochemical aspects**<br>J. Hopwood, Adelaide |
| **10.25 - 10.40** | **Natural history of MPS VI: combined aspects**<br>P. Harmatz, Oakland, J. Hopwood, Adelaide |
| **10.40 - 11.10** | **Coffee Break** |
| **11.10 - 11.30** | **Neuronal ceroid lipofuscinosis**<br>A. Kohlschütter, Hamburg |
| **11.30 - 11.50** | **Clinical variability in Niemann Pick type C**<br>M. Vanier, Lyon |
| **11.50 - 12.00** | **Homoallelic siblings with missense mutation G438E develop GM1-Gangliosidosis type 3 instead of the Morquio B phenotype**<br>E. Paschke, Graz |
| **12.00 - 12.10** | **Cognitive involvement in a sample of 22 patients with MPS II, implications for evaluating novel therapies**<br>M.L. Escolar, Chapel Hill |
| **12.10 - 12.20** | **Sleep disordered breathing in Brazilian patients with Mucopolysaccharidosis**<br>A.C. Mano Azevedo, Porto Alegre |
| **12.20 - 12.30** | **Immunodeficiency and autoimmunity in Alpha-Mannosidosis**<br>D. Malm, Tromsoe |
| **12.30 - 12.40** | **Glucosamine for the management of behavior in MPS III**<br>N. Poblawski, Toronto |
| **12.40 - 12.50** | **Enzyme-replacement therapy in canine Fucosidosis**<br>J. Bielicki, North Adelaide |
| **12.50 - 13.00** | **Effect of neonatal hepatic gene therapy on** |

**cardiovascular and bone disease, hearing, and visual function in mice with MPS I**
K. Ponder, St. Louis

**Friday, June 11**
**14:00 - 16:30**
**Kongresssaal**

**Enzyme replacement therapy in MPS diseases**
**Types I, II and VI**

Chair: K. Ullrich, Hamburg

| | |
|---|---|
| **14.00 - 14.20** | **Update on clinical trial results in MPS I**<br>E. Wraith, Manchester |
| **14.20 - 14.40** | **Update on clinical trial results in MPS II**<br>J. Muenzer, Chapel Hill |
| **14.40 - 15.00** | **Update on clinical trial results in MPS VI**<br>S. Swiedler, Novato |
| **15.00 - 15.30** | **Combination of human stem cell transplantation and ERT in MPS I**<br>C. Peters, S. Grewal, Minneapolis |
| **15.30 - 16.30** | **Panel discussion** |

**Friday, June 11**
**16:00 - 18:30**
**Watford**

**Supportive therapy in MPS and related diseases**
**- Joint Session: patients + families + scientists + physicians -**
Chair: E. Kolodny, New York

| | |
|---|---|
| **16.00 - 16.30** | **Management of bone and joint disease in MPS**<br>J. Ogilvie, Minneapolis |
| **16.30 - 17.00** | **Skeletal problems**<br>B. Link; T. Vetter, Mainz |
| **17.00 - 17.30** | **Neurological aspects of MPS**<br>B.T. Poll-The, Amsterdam |
| **17.30 - 18.00** | **Neurosurgical aspects of MPS**<br>M. Schwarz, Mainz |
| **18.00 - 18.20** | **Pulmonary function testing in patients with Mucopolysaccharidosis type VI**<br>R. Giugliani, Porto Alegre |
| **18.20 - 18.30** | **Attention deficit-hyperactivity disorder in a young child with Fabry disease**<br>L. Arash, Mainz |

**Friday, June 11**
**16:00 - 18:20**
**Zagreb**

**Supportive therapy in MPS and related diseases**
**- Joint Session: patients + families + scientists + physicians -**
Chair: P. Harmatz, Oakland

| | |
|---|---|
| **16.00 - 16.30** | **Anesthesiology in MPS**<br>R. Walker, Manchester |
| **16.30 - 16.40** | **Cardiac involvement in mucopolysaccharidosis type I.**<br>**Is there any role for enzyme replacement therapy?**<br>G. Karatasakis, Athens |
| **16.40 - 17.10** | **The heart in MPS**<br>C. Kampmann, Mainz |
| **17.10 - 17.20** | **Glaucoma or Pseudo-Glaucoma in a Scheie syndrome patient. Management and etiologic considerations**<br>R. Giugliani, Porto Alegre |
| **17.20 - 17.50** | **Ophthalmologic aspects of MPS**<br>S. Pitz, Mainz |
| **17.50 - 18.20** | **Hearing difficulties**<br>U. Napiontek, Mainz |

**Saturday, June 12**
**8.30 - 12.20**
**Watford**

**Lipidoses**
Chair: R. Schiffmann, Bethesda

| | |
|---|---|
| **8.30 - 8.50** | **Monitoring and surveillance of ERT in Gaucher disease type I**<br>E. Mengel, Mainz |
| **8.50 - 9.10** | **Treatment of Gaucher disease type III**<br>E. Kolodny, New York |
| **9.10 - 9.30** | **Genotype/phenotype correlation in Gaucher disease**<br>A.H. Futerman, Rehovot |
| **9.30 - 9.40** | **Pregnancy in Gaucher disease**<br>Y. Amraoui, Mainz |
| **9.40 - 10.00** | **Niemann-Pick disease type A and B**<br>E. Schuchman, New York |
| **10.00 - 10.30** | **Coffee Break** |
| **10.30 - 10.50** | **Comparison of enzyme preparations from different cell lines**<br>H. Aerts, Amsterdam |
| **10.50 - 11.10** | **Enzyme replacement therapy with agalsidase alpha**<br>A. Mehta, London |
| **11.10 - 11.30** | **Enzyme replacement therapy with agalsidase beta**<br>D. Germain, Paris |
| **11.30 - 11.50** | **Comparisons of agalsidase alpha and beta** |

C. Hollak, Amsterdam

**11.50 - 12.00** **When to initiate enzyme replacement therapy of Fabry disease in pediatric patients?**
T. Kroepfl, Graz

**12.00 - 12.10** **Fabry hemizygotes & heterozygotes identified using Tandem Mass**
Tina Rozaklis

**12.10 - 12.20** **Uncomplicated pregnancy in a female Fabry patient under enzyme replacement therapy**
S. Wendt, Mainz

**Saturday, June 12**
**8.30 - 12.10**
**Dijon**

**Therapeutic approaches in other LSD's, new therapeutic strategies**
Chair: E. Neufeld, Los Angeles

**8.30 - 9.10** **MPS type III: problems and solutions**
J. Hopwood, Adelaide

**9.10 - 9.30** **Enzyme therapy for MPS type IV**
S. Tomatsu, St. Louis

**9.30 - 9.50** **Gene therapy in MPS IIIB mouse model**
H. Fu, Chapel Hill

**9.50 - 10.00** **Successful treatment of the brain and meninges with immune tolerance in canine MPS I**
E. Kakkis, Novato

**10.00 - 10.30** **Stem cell transplantation for brain disease**
**I. Duncan, Wisconsin**

**11.00 - 11.30** **New treatment strategies in lysosomal storage disorders**
T. Cox, Cambridge

**11.30 - 11.50** **Substrate deprivation in Niemann Pick type C**
E. Wraith, Manchester

**11.50 - 12.00** **OGT 918 in chronic neuronopathic Gaucher disease - an ongoing randomized controlled clinical trial**
M. Ries, Bethesda

**12.00 - 12.10** **Substrate deprivation therapy for MPS disorders**
A.L.K. Roberts, Adelaide

**Saturday, June 12**
**13.30 - 15.00**
**Dijon**

**Free communications**
Chair: I. Maire, Lyon

**13.30 - 13.40** **Long-term combined therapy with recombinant human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase (rh4S) for degene-rative joint disease (DJD) in Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI) cats**

| | |
|---|---|
| | D. Auclair, North Adelaide |
| **13.40 - 13.50** | **Successful treatment of the brain and meninges with immune tolerance in canine MPS I**<br>E. Kakkis, Novato |
| **13.50 - 14.00** | **Immune response to ERT in MPS I and Pompe patients**<br>R. Kakavanos, Adelaide |
| **14.00 - 14.10** | **Gene therapy for Sanfilippo disease: trials in Mucopolysaccharidosis type IIIB mice**<br>J.M. Heard, Paris |
| **14.10 - 14.20** | **The mechanism of TAT-enhanced delivery of human beta-glucuronidase in enzyme replacement therapy for MPS VII**<br>J. Grubb, St. Louis |
| **14.20 - 14.30** | **Intravenous Retroviral gene therapy in neonatal Mucopolysaccharidosis VI cats**<br>T. O'Malley, St. Louis |
| **14.30 - 14.40** | **Correction of glycosaminoglycan storage in a Knock-in Mouse Model of MPS IVA (Morquio Disease)**<br>J. Pan, Cambridge |
| **14.40 - 14.50** | **Short-term microcapsules implantation significantly reduces GAG deposits in mucopolysaccharidosis type II animal model**<br>M. Scarpa, Padova |
| **14.50 - 15.00** | **Molecular analysis of N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase in fibroblasts of Mucolipidosis type III patients**<br>S. Tiede, Hamburg |

**Sunday, June 13**
**10.00 - 12.00**
**Kongresssaal**

**Summaries and Closing Remarks**
**Joint Session: patients + families + scientists + physicians**
Chair: F. Andria, Naples
The changing perspective of care of MPS and related diseases:
What can we expect for the future?

Panel discussion