



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

## **Metakromatisk leukodystrofi og nye terapimetoder – med fokus på sen- infantil form**

Maren Søilverud Færden

Masteroppgave i MED-3950 – profesjonsstudiet i medisin, våren 2024

# Innholdsfortegnelse

<b>1</b>	<b>Sammendrag</b> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Forkortelser og definisjoner</b> .....	<b>3</b>
2.1	<i>Forkortelser</i> .....	3
2.2	<i>Definisjoner</i> .....	4
<b>3</b>	<b>Introduksjon</b> .....	<b>5</b>
3.1	<i>Metakromatisk leukodystrofi</i> .....	5
3.1.1	<i>Klassifisering</i> .....	6
3.1.2	<i>Diagnostisering</i> .....	7
3.1.3	<i>Nyfødtscreening</i> .....	8
3.2	<i>Ulike behandlingsmuligheter</i> .....	10
3.3	<i>Formål og problemstilling</i> .....	11
<b>4</b>	<b>Materiale og metode</b> .....	<b>11</b>
4.1	<i>Kriterier for inklusjon og eksklusjon</i> .....	11
4.2	<i>PubMed-søkets oppbygning</i> .....	12
4.3	<i>Seleksjon av artikler</i> .....	12
<b>5</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>14</b>
5.1	<i>Hematopoietisk stamcelletransplantasjon</i> .....	14
5.1.1	<i>Autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi</i> .....	14
5.1.2	<i>Allogene stamcelletransplantasjon</i> .....	17
5.2	<i>Enzymerstatningsterapi</i> .....	19
5.3	<i>Direkte genterapi (in vivo)</i> .....	19
<b>6</b>	<b>Diskusjon</b> .....	<b>20</b>
6.1	<i>Autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi</i> .....	20
6.2	<i>Andre behandlingsmuligheter</i> .....	21
6.3	<i>Utfordringer ved forskning på MLD-behandling</i> .....	22
<b>7</b>	<b>Konklusjon</b> .....	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>Referanser</b> .....	<b>25</b>

# Forord

Denne oppgaven er skrevet i forbindelse med emnet MED-3950, masteroppgave på femte år av medisinstudiet ved Universitetet i Tromsø.

Jeg har i flere år jobbet ved en barnebolig for multifunksjonshemmede barn, som vekket interessen for å fordype meg innen fysisk og psykisk funksjonshemming hos barn. Derfor endte jeg opp med å skrive om lysosomale lagrings sykdommer i delemnet 2.5 Valgfri fordypning på andre året av studiet. Dette gjorde meg interessert i genetikk og jeg kom i kontakt med Ragnhild Glad og Marie Smeland som veiledere for masteroppgaven. De foreslo høsten 2022 at jeg kunne skrive om metakromatisk leukodystrofi.

Det som har vært ekstra spennende er at det har skjedd stor fremgang når det kommer til behandlingsmuligheter for MLD siden jeg begynte på oppgaven. I juni 2023 ble den første behandlingsmetoden for MLD godkjent for klinisk bruk. Det er utrolig spennende å se slik fremgang i forskning og hvilke lovende resultater behandlingen har gitt. I tillegg har det blitt svært aktuelt å få MLD inn i nyfødtscreening-programmet, og søknaden om innføring av nasjonal screening for MLD i Norge ble sendt august 2023.

Gjennom denne litteraturstudien har jeg fått mulighet til å fordype meg i sykdommen, som jeg ikke hadde noe kjennskap til fra før av. Jeg har også fått et godt innblikk i terapimulighetene vi har i dag og forhåpentligvis vil få i fremtiden. Gjennom oppgaveskrivingen har jeg i tillegg fått god kjennskap til hvordan man skal finne relevant og aktuell litteratur.

Det har vært både lærerikt og spennende å jobbe med denne oppgaven. Jeg har fått veldig god hjelp fra veilederne mine Ragnhild Glad og Marie Smeland, som har vist stor personlig interesse for temaet og gitt meg grundige tilbakemeldinger og jevn oppfølging fra start til slutt. De har vært gode støttespillere som har kommet med både konstruktiv tilbakemelding og ros, som har vært med på å forme oppgaven.

*Maren Sølverud Færden*

Maren Sølverud Færden

20.05.24

# 1 Sammendrag

**Bakgrunn:** Metakromatisk leukodystrofi (MLD) er en autosomal recessiv arvelig neurodegenerativ sykdom som tilhører gruppen lysosomale lagringssykdommer. Ved MLD destrueres myelinet rundt nervefibrene i både det sentrale og det perifere nervesystemet, som resulterer i progressiv motorisk, sensorisk og kognitiv svikt. Sykdommen er forårsaket av mangel på arylsulfatase A lysosomale enzym og sfingolipid aktivator protein B, som en konsekvens av bialleliske mutasjoner i henholdsvis ARSA- og PSAP-genene. Forløpet og varigheten av sykdommen varierer avhengig av alder for debut av de første symptomene, men ender uten terapeutisk behandling i en tilstand med redusert funksjonsnivå og til slutt død.

**Formål:** Målet med denne litteraturstudien er å lage en oversikt over ulike behandlingsprinsipper som finnes for MLD, både de mulighetene vi har i dag og mulige framtidige behandlingsmuligheter. Hovedfokus i oppgaven er behandling med terapeutisk siktemål for sen-infantil form.

**Metode:** Jeg utarbeidet to søkestrenger for søk i PubMed-databasen, som etter å ha blitt selektert resulterte i 12 og 3 aktuelle artikler som jeg har valgt å basere oppgaven på.

**Resultat:** I juni 2023 ble den første behandlingsmetoden for MLD godkjent for klinisk bruk, også i Norge. Behandlingen er hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) med egne celler (autolog HSCT) kombinert med genterapi, kalt arsa-cel (Libmeldy®). Ulempen med metoden er at behandlingen må gis før symptomene inntreffer for å være effektiv. I tillegg foregår det studier på hematopoietisk stamcelletransplantasjon med fremmed celledonor (allogen HSCT) uten samtidig genterapi, enzymerstatningsterapi og direkte genterapi med adeno-assosiert virus, men disse metodene har ulike utfordringer som gjør at de ikke er godkjente for klinisk bruk.

**Konklusjon:** Den nye godkjente behandlingsmetoden, arsa-cel, vil være svært avgjørende for prognose og livskvalitet for MLD-pasienter. Tidlig diagnostisering er svært viktig for å få god effekt av behandling, og innføring av MLD i nyfødtscreening-programmet er derfor avgjørende for å diagnostisere barna før de utvikler symptomer.

Nøkkelord: Metakromatisk leukodystrofi, arylsulfatase A-mangel, arsa-cel, Libmeldy, autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi, nyfødt-screening

## 2 Forkortelser og definisjoner

### 2.1 Forkortelser

AAV = adeno-assosiert virus

ARSA = arylsulfatase A

Arsa-cel = atidarsagene autotemcel = Libmeldy®

BBB = blod-hjerne-barriere

CNS = det sentrale nervesystemet

CSF = cerebrospinalvæske

ERT = enzymerstatningsterapi

GVHD = graft versus host disease

HSC = hematopoietisk stamcelle

HSCT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon

HSPC = hematopoietisk stam- og «progenitor»-celle

HSPC-GT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi

LSD = lysosomale lagringssykdommer

MLD = metakromatisk leukodystrofi

NHx = naturlig historisk

PNS = det perifere nervesystemet

PSAP = prosaposin

rhARSA = rekombinant humant arylsulfatase A

SapB = sfingolipid aktivator protein B

## 2.2 Definisjoner

Hematopoetiske stamceller (HSC): Celle funnet i blod og beinmarg som kan utvikles til forskjellige blodceller og beinvevsceller.

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT): Transplantasjon av bloddannende stamceller fra beinmarg. Cellegiftregimer brukes til å slå ut egen syk beinmarg.

Allogen HSCT: Stamcelletransplantasjon der pasient mottar stamceller fra frisk giver (donor).

Autolog HSCT: Stamcelletransplantasjon der cellene kommer fra pasienten selv.

Genterapi: Behandling der funksjonelt gen tilføres for å rette opp genfeil.

Vektor: Transportmiddel for å tilføre funksjonelt arvestoff. Det kan for eksempel være lentivirus (LV) (retrovirus) eller adeno-assosierte virus (AAV).

Ex vivo: Prosedyre som finner sted utenfor pasientens kropp.

Arsa-cel: Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) er genterapi for behandling av pasient ved autolog stamcelletransplantasjon. De hematopoietiske stamcellene som føres tilbake er transdusert ex-vivo med en lentiviral vektor med funksjonelt ARSA-gen.

## 3 Introduksjon

### 3.1 Metakromatisk leukodystrofi

Metakromatisk leukodystrofi (MLD) er en autosomal recessiv arvelig neurodegenerativ sykdom som tilhører gruppen lysosomale lagringssykdommer (LSD). Ved LSD vil ufordøyde makromolekyler akkumulere inne i lysosomene, som til slutt vil føre til celledysfunksjon og celledød. Disse irreversible celledødene kan igjen føre til tap av organfunksjon og degenerasjon (1).

MLD er en av de vanligste leukodystrofier – leukodystrofier er karakterisert av degenerasjon av hvit substans i hjernen. Prevalensen av MLD er 1 av 40 000-160 000 på verdensbasis. I noen isolerte populasjoner er insidensen av MLD mye høyere – hos habbanijøder er prevalensen rundt 1 av 75, blant navajoindianere er den rundt 1 av 2500 og blant den arabiske gruppen i Israel er den rundt 1 av 8000 (1).

Ved MLD ødelegges myelinet rundt nervefibrene i både det sentrale (CNS) og det perifere nervesystemet (PNS), som resulterer i en progressiv motorisk, sensorisk og kognitiv svikt. Sykdommens navn skyldes tilstedeværelsen av metakromatiske granulater i cellene, et resultat av akkumulerte sulfatider og sfingolipider i myelinet (1).

Ved MLD demyeliniseres nerver, som fører til nedsatt motorisk funksjon, spastisk tetraparese, ataksi, spasmer, optisk atrofi og kognitiv svekkelse. Den eksakte mekanismen bak demyeliniseringen er ukjent. En mulig årsak kan være økningen av sulfatider og reduksjon av spaltningsprodukter, som fører til instabilitet av myelinet. Akkumuleringen av sulfatider i lysosomene fører til nevronal degenerasjon, astrocytt dysfunksjon og kan initiere en inflammatorisk respons. I tillegg vil sulfatidene føre til akkumulering av kalsium i cytoplasma, som resulterer i en forandring i kalsiumhomeostase, cellestress og apoptose (1).

MLD er forårsaket av mangel på arylsulfatase A (ARSA) lysosomale enzym og sfingolipid aktivator protein B (SapB). Mangelen er en konsekvens av noen typer bialleliske mutasjoner i henholdsvis ARSA- og prosaposin (PSAP)-genene. I dag er det rapportert 261 unike mutasjoner i ARSA-genet og 64 unike mutasjoner i PSAP-genet som fører til utviklingen av MLD (1). Siden det er mangelen på ARSA-enzymet som er den vanligste årsaken til MLD og det er denne man i dag har godkjent behandling mot, velger jeg å fokusere på den MLD-typen fremfor den som er forårsaket av SapB-defekten (2).

Mangelen på enzymatisk ARSA-aktivitet fører til akkumulering av toksiske substrater i vev som galleblæren, pankreas, nyrene og, viktigst, myelin-dannende celler. Sistnevnte forårsaker progressiv dysfunksjon av CNS og PNS (2).

Noen mutasjoner gir pseudomangel-alleler, som resulterer i 10-15 % av normal enzymaktivitet. Dette er tilstrekkelig til å fysiologisk hydrolysere sulfatider og vil derfor ikke føre til sykdomssymptomer. Dette innebærer at sulfatidnedbrytningen kan fungere normalt i nærvær av kun 10-15 % funksjonelt ARSA-enzym, noe som er en viktig faktor for utvikling av behandlingsalternativer for MLD (3).

Uten behandling ender sykdommen uunngåelig i en tilstand med redusert funksjonsnivå og til slutt død. Forløpet og varigheten er imidlertid svært varierende, avhengig av alderen for debut av de første symptomene. Genotype har også betydning (3).

### **3.1.1 Klassifisering**

MLD er klassifisert i tre ulike former som baserer seg på klinisk presentasjon og hvilken alder sykdommen debuterer – sen-infantil, juvenil og adult form. Den kliniske manifestasjonen og nivået av neurodegenerering i MLD er varierende og avhenger av type mutasjon og nivået av enzymmangel. En hypotese er at desto lavere enzymaktivitet, desto tidligere vil sykdommen manifestere. En sikker sammenheng er imidlertid ikke demonstrert (1).

Man skiller mellom to typer alleler som forårsaker utviklingen av MLD: 0-alleler, som koder for et inaktivt enzym, og R-alleler, som koder for et enzym med restaktivitet. I dag er følgende korrelasjon mellom genotype og fenotype akseptert: Genotyper som består av to 0-alleler fører til infantil form, genotyper med 0- og R-alleler kombinert fører til juvenil form og genotyper bestående av to R-alleler fører til adult form av MLD (3).

Det har likevel så langt vært vanskelig å bestemme det nøyaktige forholdet mellom genotype og den gjenværende aktiviteten til ARSA-enzymet og fenotype. Det er viktig å notere seg at sykdomsutbruddet og fenotype kan variere selv mellom søsken med samme mutasjon. Årsaken til dette er foreløpig ukjent, men det er antatt at andre biokjemiske og epigenetiske faktorer påvirker den kliniske fenotypen av sykdommen (1).

Sen-infantil form er den vanligste formen og påvises hos 50-60 % av alle pasientene. Det er denne formen for MLD som er hovedfokuset for oppgaven. 20-30 % av pasientene med MLD



har juvenil form, mens adult form er den minst vanlige og berører 15-20 % av pasientene med MLD (1).

Sen-infantil MLD er ansett å være den mest alvorlige formen, og kliniske manifestasjoner oppstår innen 30 måneders alder. Denne formen er karakterisert med manglende eller minimal restaktivitet i ARSA-enzymet, noe som medfører rask nevrodegenerasjon. Sykdommen debuterer ofte med unormal gange eller tap av gangfunksjon, eventuelt forsinkelse i tidlige motoriske milepæler. De innledende stadiene kan være karakterisert av muskelsvakhet, patologiske bevegelser, perifer nevropati, samt regresjon i generell utvikling. Det terminale stadiet er karakterisert av utvikling av alvorlig psykomotorisk dysfunksjon, atrofi av synsnerven, pseudobulbar og bulbar parese samt endring i svelge- og pustemønster (1).

Juvenil form utvikles mellom alder 30 måneder til 16 år og er karakterisert av en mindre uttalt klinisk manifestasjon sammenlignet med sen-infantil form. Denne deles igjen inn i tidlig-juvenil (30 måneder til 6 år) og sen-juvenil form (7 til 16 år), med betydning for forløpet (1).

De to formene sen-infantil og tidlig juvenil betegnes som «early-onset» eller tidlig-debuterende MLD. I disse formene er en rask sykdomsutvikling observert og uten behandling vil døden oftest inntreffe innen få år etter sykdomsdebut. Med støttende behandling, som innsetting av sonde for ernæring og antibiotikabehandling ved infeksjoner, kan pasientene overleve i en fullt hjelpetrengende tilstand i flere år (1).

Adult form begynner i sen ungdomstid, ofte etter fylte 16 år, og er den minst alvorlige formen for MLD. Den blir ofte feilaktig diagnostisert som tidlig debuterende demens eller schizofreni på grunn av langsom symptomutvikling (1).

### **3.1.2 Diagnostisering**

I dag er ikke MLD inkludert i foster- og nyfødtscreening i noen land. Vanligvis diagnostiseres sykdommen etter fødsel, avhengig av hvilken form for MLD det er. Prenatal genetisk diagnostikk av MLD gjøres der det foreligger en kjent risiko for tilstanden, i praksis til par som har fått påvist at de er bærere av mutasjoner fordi de har fått barn med diagnosen tidligere. Avvik i fosterlivet er ikke vanlig ved MLD og tilstanden kan ikke diagnostiseres ved ultralydundersøkelser i svangerskapet. Preimplantasjonsgenetisk testing er et alternativ til

prenatal diagnostikk i svangerskap hvor begge foreldre er sykdomsbærere. Av denne grunn er det viktig å utføre genetisk diagnostikk av barn hvor man mistenker MLD, spesielt dersom foreldrene er fertile og ønsker flere barn (4).

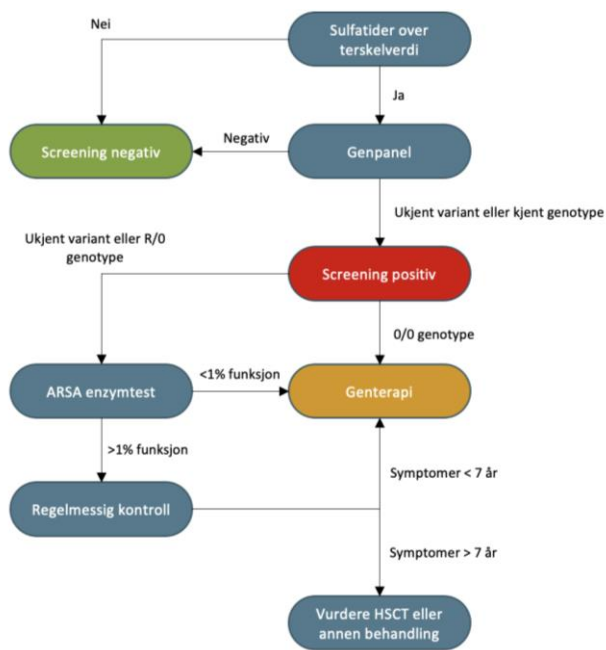
Et alternativ til genetisk prenatal diagnostikk er å måle aktiviteten av ARSA i fostervannsceller og evaluere akkumulering av sulfatider for å utelukke pseudomangel av ARSA (4). I en studie fra 2021 har biokjemiske analyser ved bruk av filterkort blitt utviklet for å støtte nyfødtscreening av MLD ved bruk av forskjellige strategier, inkludert kvantifisering av sulfatider, ARSA-proteinoverflod (immunoassays), og sist ARSA-aktivitet (5).

I dag blir MLD diagnostisert gjennom kliniske manifestasjoner, ved bruk av genetiske analyser for mutasjoner i ARSA- og PSAP-gener, MR av hjernen og biokjemiske tester av ARSA-enzymatisk aktivitet i fibroblaster i huden, leukocytter og urin. Dessuten kan bestemmelse av nivået av sulfatider i plasma og urin ved massespektrometri, kvantitativ bestemmelse av metabolitter i vev ved magnetisk resonansspektroskopi og evaluering av den perifere nervestørrelsen ved hjelp av ultralyd gi tilleggsinformasjon, både for diagnosen og evalueringen av behandlingseffekt (1).

MLD nedarves ved autosomal recessiv arvegang. Bærertesting av familiemedlemmer i risikogruppen og prenatal testing i en graviditet med økt risiko er mulig dersom begge ARSA-patogene varianter er identifisert hos et familiemedlem med MLD (6).

### **3.1.3 Nyfødtscreening**

Tidlig diagnostisering av MLD er avgjørende for å få god effekt av behandling. Introduksjon av prenatal diagnostikk og nyfødtscreening kan øke behandlingseffekten, siden effekt av behandlingen er betydelig mindre når behandlingen startes etter symptomdebut (7). Etter at behandling med autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi (arsa-cel) ble godkjent av European Medicines Agency og Beslutningsforum for nye metoder i Norge i juni 2023, ble det aktuelt å få MLD inn i nyfødtscreening-programmet. Søknaden om å innlemme MLD i det nasjonale nyfødt-screeningprogrammet ble sendt august 2023 og innføringen vil kanskje skje allerede i løpet av 2024.



Figur 1: Flytskjema med forløp fra nyfødtscreening til indikasjon for behandling (8).

I 2022 ble det utført en nettbasert undersøkelse med oppfølgingsintervjuer i Storbritannia og Irland av MLD-pasienter og deres omsorgspersoner. Hensikten med studien var å kartlegge synspunkter på nyfødtscreening hos pårørende til pasienter med MLD, og på den måten forstå viktigheten av tidlig diagnostikk. Totalt 24 pasienter deltok i undersøkelsen, som representerte 20 familier. En høy grad av støtte ble uttrykt for nyfødtscreening for MLD blant omsorgspersoner, 95 % beskrev det som svært eller ekstremt viktig og 86 % mente påvisning av MLD ved fødselen ville ha endret deres barns fremtid (7).

Variasjonen av symptomer ved MLD, kombinert med den svært lave forekomsten, fører ofte til at sykdommen blir feildiagnostisert eller diagnostisert for sent til at pasienter kan vurderes for behandling. Undersøkelsen og intervjuene avslørte at det kan ta inntil tre år fra de første symptomene til diagnosen blir satt. Funnet er i samsvar med det som ble rapportert i en annen studie, som rapporterte gjennomsnittlig tid fra første symptom til diagnose på 1,2 år for sen-infantil MLD. I løpet av denne tiden opplever pasienter ofte en rask forverring og tap av ferdigheter. For flertallet i denne studien ble tidlig diagnose i forhold til symptomer kun oppnådd på grunn av diagnosen MLD hos et eldre søsken (7).

Prinsippene for nyfødtscreening ble beskrevet av Wilson og Jungner i 1968 og er fortsatt utgangspunktet for hvordan vi vurderer screeningprogram verden over. De beskriver at for at en sykdom skal være en del av nyfødtscreening-programmet må det eksistere gode

intervensjonsmuligheter. I tillegg må lidelsen være alvorlig, naturlig sykdomsforløp bør være kjent, det må være en betydelig fordel med tidlig neonatal intervensjon, og det må finnes en egnet test med gode testegenskaper (9). Lentiviral hematopoietisk stamcelle-genterapi, også kalt arsa-cel, har ført til vellykkede resultater ved sen-infantil og tidlige juvenil form av MLD, gitt at behandlingen startes tidlig nok. For tilstander som ikke medfører sykdomssymptomer ved fødsel, vil nyfødtscreening være avgjørende for å oppdage tilstanden og ha mulighet til å starte behandling før symptomer oppstår (9).

I 2020 gjennomførte Hong et al. en forskningsstudie for å vurdere gjennomførbarheten av screening for MLD ved bruk av filterkort fra aidentifiserte nyfødte. De screenet totalt 27 335 nyfødte, ved hjelp av en to-lags algoritme, som resulterte i nesten 100 % analysespesifisitet (5). Lav sensitivitet og falske positive tester kan være en utfordring ved lav sykdomsprevalensen, slik som ved MLD. Et stort antall falske positive tester kan skape unødig bekymring og overbehandling. I denne studien skal en to-lags screeningalgoritme redusere raten med falske positive (5).

Grunnet tilstedeværelse av pseudomangel-alleler i befolkningen oppstår det en utfordring med nyfødtscreening av MLD. De med pseudomangel har lav ARSA-aktivitet, noe som kan forveksles med MLD, men det fører derimot ikke til sykdomssymptomer. Derfor kan ikke diagnosen MLD utelukkende baseres på nivået av ARSA-aktivitet. Sulfatidutskillelse er normal ved pseudomangel og kan hjelpe med å skille de to, i tillegg til mutasjonsanalyse (3).

## **3.2 Ulike behandlingsmuligheter**

I juni 2023 ble den første behandlingsmetoden for MLD godkjent for klinisk bruk av Beslutningsforum for nye metoder i Norge. Medisinen kalles Libmeldy® og er autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi, som også kalles arsa-cel (10).

I tillegg til denne behandlingsmetoden, er det flere andre metoder som har blitt utprøvd: Allogen stamcelletransplantasjon, enzymerstatningsterapi og direkte/in vivo genterapi med adeno-assosiert virus.

Frem til nylig har det eneste tilbudet til pasientene vært lindrende behandling for å håndtere symptomene som utvikler seg. Symptomatisk terapi ved MLD kan være antiepileptiske medikamenter ved anfall, muskelavslappende midler eller fysioterapi, og anti-inflammatoriske medikamenter som simvastatin, prednisolon eller intravenøst

immunglobulin. Selv om dette kan lindre pasientens symptomer, påvirker ikke lindrende behandling sykdomsårsak og sykdomsutviklingen, og dermed heller ikke hastigheten på sykdomsprogresjonen (1).

### **3.3 Formål og problemstilling**

Da jeg begynte på denne litteraturstudien, forelå det ingen klinisk godkjent kurativ behandling for MLD. I juni 2023 ble den første terapimetoden godkjent – autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi. Etter dette har det blitt svært aktuelt å få MLD inn i nyfødtscreening-programmet, og søknad om innføring i Norge ble sendt august 2023. Jeg valgte derfor å inkludere nyfødtscreening som tema i oppgaven. I tillegg foregår det flere ulike kliniske studier med utprøving av muligheter for terapi. Formålet med oppgaven er å undersøke samt gi en oversikt over ulike behandlingsprinsipper som finnes for denne sykdomstilstanden, med hovedfokus på behandling med terapeutisk siktemål for sen-infantil form.

## **4 Materiale og metode**

For å komme frem til artiklene jeg har brukt i min litteraturstudie, utarbeidet jeg en søkestreng for et Mesh-søk i PubMed, i tillegg til at jeg hadde ulike inklusjons- og eksklusjonskriterier.

I og med at temaet terapi ved sen-infantil metakromatisk leukodystrofi er et såpass spesifikt tema, trengte jeg ikke så mange kriterier for å få et konkret søk med få artikler. I tillegg har jeg brukt UpToDate (referanse nummer 10) og Gene Reviews (referanse nummer 6) som kilde for oppdatert oversikt over sykdommen.

### **4.1 Kriterier for inklusjon og eksklusjon**

Inklusjonskriteriene for artiklene er at de skal være publisert mellom 2013 og 2023, at de skal være gratis og skrevet på engelsk. I tillegg ble artiklene sortert ut ifra relevansen i tittel og abstraktet. Artikler som ikke var av stor betydning for oppgaven, og som ikke var online tilgjengelige gjennom offentlig internett eller nettsidene til UNN eller UiT, ble ikke inkludert.

## 4.2 PubMed-søkets oppbygning

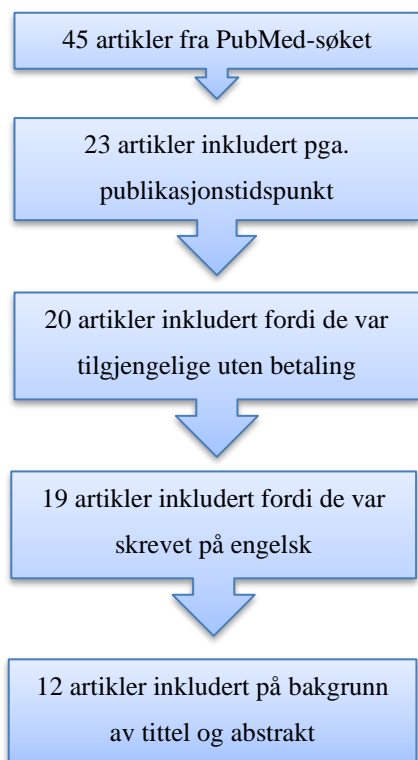
Søket i PubMed er bygget opp slik at de ulike delene er bundet til hverandre gjennom søkefunksjonen «AND», slik at artiklene som inkluderes i søket må inneholde alle begrepene i søket.

Jeg utarbeidet følgende søkestreng for søk i PubMed: (metachromatic leukodystrophy) AND (late infantile) AND (curative therapy). Dette resulterte i 45 artikler.

Senere i arbeidet med oppgaven fant jeg ut at jeg ønsket å skrive litt om nyfødtscreening i tillegg, og utførte derfor et nytt søk: (newborn screening) AND (metachromatic leukodystrophy). Dette resulterte i 36 artikler.

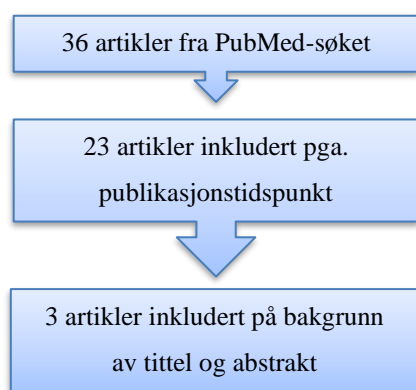
## 4.3 Seleksjon av artikler

Det første søket mitt i PubMed 6.juli 2023 resulterte i 45 artikler. Videre filtrerte jeg søket i forhold til når de var publisert. Jeg så på tittel og abstrakt på alle artiklene, og inkluderte de som fokuserte på kurativ terapi. På bakgrunn av dette har jeg selektert artiklene ned til et antall på 12, som jeg vurderer som relevante for min litteraturstudie. Prosessen er illustrert i figur 1. I tillegg har jeg valgt å referere til relevante kilder brukt i noen av artiklene som dukket opp i PubMed-søket. Underveis oppdaget jeg at en sentral artikkel (referanse nummer 12) ikke ble inkludert i søket mitt, som jeg også har valgt å bruke som referanse.



Figur 2: Flytskjema for utvelgelse av artikler etter søket (metachromatic leukodystrophy) AND (late infantile) AND (curative therapy).

Det andre søket mitt i PubMed ble utført 17. august 2023. Da jeg filtrerte søket i forhold til publikasjonstidspunkt, endte jeg opp med 23 artikler. Jeg valgte å bruke kun tre av artiklene fra søket som jeg så på som relevante. En av disse artiklene ble også inkludert i det første søket. Prosessen er illustrert i figur 2.



Figur 3: Flytskjema for utvelgelse av artikler etter søket (newborn screening) AND (metachromatic leukodystrophy).

## 5 Resultater

### 5.1 Hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er transplantasjon av multipotente hematopoietiske stamceller, vanligvis hentet fra beinmarg, perifert blod eller navlestrengen. Den kan være autolog eller allogen. Ved autolog stamcelletransplantasjon brukes stamceller fra pasienten selv, mens ved allogen stamcelletransplantasjon brukes stamceller fra en annen person (kalles ofte beinmargstransplantasjon).

#### 5.1.1 Autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi

Atidarsagene autotemcel (arsa-cel) er genterapibehandling for MLD som inneholder autologe hematopoietiske stam- og «progenitor»-celler (HSPC<sub>er</sub>). Disse er transduert ex vivo med en lentiviral vektor som koder for ARSA-genet. Dette er et lovende behandlingsalternativ for MLD og har blitt godkjent for klinisk bruk i EU og Norge fra juni 2023 (2).

Det har blitt publisert tre artikler fra samme fortløpende kliniske studie av en italiensk forskningsgruppe, som viser resultater fra ex vivo genterapi med hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSPC-GT). De har publisert resultatene helt siden 2013 og har stadig inkludert flere pasienter med økende observasjonstid.

I 2006 ble det publisert en dyrestudie fra denne forskningsgruppen, hvor hematopoietiske stamceller genetisk modifisert med lentivirus som koder for ARSA-genet ble administrert til 6 måneder gamle ARSA knockout-mus med MLD med alvorlig CNS- og PNS-dysfunksjon. Som et resultat av terapien ble antallet sulfatider betydelig redusert hos mus og alle nevrofysiologiske funn normaliserte (11). De oppmuntrende resultatene oppnådd i dyremodeller førte til at det ble gjennomført kliniske studier på pasienter med MLD.

I 2013 ble det publisert en pilotstudie med samme behandlingsmetode utført på ni pasienter med tidlig debuterende MLD i en randomisert fase 1/2-studie, hvor de rapporterer utfall blant de første tre behandlede pasientene (12). Denne pilotstudien var såpass vellykket at det ble utført en ikke-randomisert studie som i 2016 publiserte lovende resultater hos seks av de samme pasientene (13). I 2021 ble det publisert en artikkel fra en longitudinell, retrospektiv og prospektiv observasjonsstudie utført på 45 MLD-pasienter som ikke kunne motta behandling med arsa-cel fordi de var symptomatiske (2). I 2022 ble det publisert ytterligere resultater fra den åpne, ikke randomiserte fase 1/2 studien (14), med totalt 29 behandlede



pasienter. I artikkelen publisert i 2022, fungerer pasientene fra artikkelen fra 2021 som kontrollgruppe.

#### **5.1.1.1 Resultater fra en studie med lentiviral hematopoietisk stamcellegenerapi for tidlig-debuterende MLD (13)**

I en prospektiv, åpen, ikke-randomisert, fase 1/2 klinisk studie publisert i 2022 blir sikkerheten og effekten av arsa-cel i pasienter med MLD undersøkt. 29 pediatriske pasienter med pre-symptomatisk eller tidlig-symptomatisk tidlig debut MLD med biokjemisk og molekylærgenetisk bekreftet diagnose ble behandlet med arsa-cel, en generapi som inneholder HSPC transduert ex vivo med en lentiviral vektor som koder for human ARSA cDNA. Dette ble sammenlignet med en ubehandlet naturlig historisk (NHx) kohort på 31 pasienter med tidlig debuterende MLD, matchet etter alder og sykdomssubtype (14).

Pasientene var kvalifisert hvis de hadde presymptomatisk sen-infantil eller tidlig-juvenil sykdom eller tidlig-symptomatisk tidlig-juvenil sykdom (innen de første 6 månedene fra symptomdebut). Samlet beskrives pasientgruppen som «early-onset», det vil si at de har symptomdebut før 7 års alder (13).

Ved analysetidspunktet var 26 pasienter behandlet med arsa-cel i live med median oppfølging på rundt 3 år. To pasienter døde på grunn av sykdomsprogresjon og én på grunn av en plutselig hendelse som anses å ikke være relatert til behandlingen. ARSA-aktivitet i PBMC-er (perifere mononukleære blodceller) var signifikant økt over baseline 2 år etter behandling hos pasienter med den sen-infantile varianten (14).

25 av 29 behandlede pasienter viste en grovmotorisk utvikling tilsvarende eller litt under normalt utviklende barn, eller stabilisering av motorisk ytelse eller forsinkelse i hastigheten på motorisk nedgang sammenlignet med NHx-pasienter. Videre viste de fleste normal kognitiv utvikling, forsinkelse av sentral og perifer demyelinisering og hjerneatrofi gjennom oppfølgingen. Behandlingsfordelene var spesielt tydelige hos pasienter behandlet før symptomdebut (14).

Proseduren ble godt tolerert, og de fleste bivirkningene var relatert til sykdomsprogresjon eller busulfan-behandling (kjemoterapi administrert før infusjon av arsa-cel). Den eneste bivirkningen som var relatert til arsa-cel var forbigående utvikling av anti-ARSA-antistoffer hos fire pasienter, som ikke påvirket kliniske utfall (14). I tillegg ser det ut til å avverge risikoen for graft versus host disease (GVHD) (10).

### **5.1.1.2 En longitudinell observasjonsstudie av 45 pasienter (2)**

I 2021 ble det publisert en artikkel fra en longitudinell, retrospektiv og prospektiv observasjonsstudie utført på 45 MLD-pasienter. Et utvalg av disse fungerer som kontrollgruppen til pasientene i den åpne ikke-randomiserte, fase 1/2 kliniske studien. Det har siden 2010 blitt rekruttert 22 sen-infantile, 14 tidlig-juvenile, 5 sen-juvenile og 4 voksne MLD-pasienter. Dette er pasienter som ikke kvalifiserte til lentiviral-basert genterapi. 34 ble prospektivt evaluert med en median oppfølgingstid på rundt 3,5 år (2). I tillegg er det gjort en retrospektiv del av studien med naturlig forløp over 17 år på en stor gruppe ubehandlede MLD-pasienter. Det gis en omfattende oversikt over det naturlige sykdomsforløpet. I tillegg utforskes påliteligheten og anvendeligheten til ulike biomarkører for å karakterisere og skille utviklingen av de ulike variantene av sykdommen (2).

Sen-infantile pasienter i denne kohorten opplevde raskt psykomotorisk forverring etter de første sykdomstegnene med hjernenervedysfunksjon og epileptiske anfall, tap av kroppskontroll og dysfagi, som resulterte i en betydelig redusert overlevelse. Mens det historisk sett ble ansett som en ganske homogen gruppe pasienter, ble det funnet at oppnåelse av uavhengig gange før sykdomsutbruddet var assosiert med senere tap av hjernestammefunksjoner. Tilsvarende ble også et senere tap av kroppskontroll observert. Til tross for at den registrerte forskjellen (rundt 6 måneder) kan virke beskjeden, kan den i virkeligheten være svært relevant for å forutsi resultatet av terapier der det ellers tar måneder å vurdere effekten av behandlingen (for eksempel arsa-cel) (2).

Et sentralt spørsmål er om det kan være andre subtile kliniske eller målbare tegn som allerede kan påvises i løpet av de første 15 månedene av livet som kan forutsi prognose. Dessverre er en begrensning i denne studien at det manglet tilstrekkelige data angående nerveledningsstudier, hjernestammeresponser og hjerne MR-skanninger for å si om disse parametrene kan vise seg å ha prognostisk verdi (2).

### **5.1.1.3 En kasusrapport om bevaring av evnen til å gå hos en jente behandlet med HSPC-GT (15)**

En kasusrapport publisert i 2023 gir detaljert beskrivelse av en jente rammet av MLD som ble innlagt for rehabilitering i juni 2017 i en alder av 6 år på grunn av en forverret gangfunksjon (15). Denne pasienten er inkludert i den prospektive, ikke-randomiserte, åpne fase 1/2 kliniske studien fra 2022, men det er vanskelig å spore detaljer om henne fordi det mangler tabell over hver enkelt pasient (14). Gitt hennes familiehistorie ble pasienten diagnostisert

med presymptomatisk sen-infantil MLD ved 1 års alder basert på biokjemiske og genetiske tester. Umiddelbart etter diagnosen fikk hun muligheten til å bli registrert i en terapeutisk klinisk studie og gjennomgikk behandling med arsa-cel da hun var 15 måneder gammel. Etter behandling viste biokjemisk, klinisk, nevrofysiologisk og nevreradiologisk oppfølging en tilfredsstillende stabil situasjon frem til 2017, da hun var 6 år (5 år etter genterapi). Til tross for uendrede biokjemiske data, begynte pasienten da å vise økende gangvansker (15).

Rapporten viser at ortoser og rullator var grunnleggende for å fortsatt opprettholde evnen til å gå. Ortopedisk kirurgi påvirket gange positivt ved å redusere spissfot. Forsiktighet anbefales når man vurderer injeksjon med botulinumtoksin hos tidlig debuterende MLD-pasienter som lider av både CNS- og PNS-påvirkning. Dette på grunn av risikoen for at muskelsvakhet som bivirkning skal være større enn fordelene med spastisitetsreduksjon (15).

De fleste pasienter behandlet presymptomatisk med arsa-cel viser en stabilisering eller forsinkelse i motorisk forverring og opprettholder langsiktig gangevne. Likevel anbefales en tilnærming med multidisiplinært team og flere målbare parametere (klinisk undersøkelse, ganganalyse, nerveledningsstudie, BMI, etc.) for å opprettholde langsiktig gangfunksjon og forhindre deformiteter og smerter (15).

### **5.1.2 Allogen stamcelletransplantasjon**

En av de første behandlingsmetodene for å behandle MLD var allogen stamcelletransplantasjon. For den sen-infantile formen har det imidlertid selv i et presymptomatisk stadium vist seg å være ineffektivt og anbefales ikke (6). Mekanismen ved HSCT er å introdusere friske donorceller som migrerer inn i hjernen til mottakere, transplanterer og uttrykker ARSA (10).

Data tyder på at tidlig transplantasjon (best presymptomatisk) er nødvendig for positive utfall. Pasienter med juvenil eller adult MLD som har milde, tidlige symptomer er kandidater for HSCT (16). Ved sen-infantil MLD er sykdomsprogresjonen raskere enn de transplanterte cellene rekker å bli funksjonelle i hjernen, selv hos barn som er asymptotiske ved transplantasjonstidspunktet (6).

Et av hovedproblemene med HSCT er den langsomme utskiftingen av vevet sammenlignet med rask progresjon av sykdommen. Det kan ta 12-24 måneder før sykdommen stabiliserer seg, noe som gjør HSCT ineffektivt for pasienter med åpenbare nevrologiske symptomer eller for de med den aggressive infantile typen. Hos disse pasientene, som allerede er

symptomatiske ved transplantasjonstidspunktet, fortsetter nevrologiske manifestasjoner å forverres (3).

Et annet stort problem med HSCT er betydelig risiko ved prosedyren og komplikasjoner etter transplantasjon, som GVHD og infeksjoner. Dødeligheten er estimert å være 10-15 % (17).

Basert på tilgjengelige retrospektive kohortstudier og caserapporter kan det konkluderes med at levetiden etter HSCT ikke påvirkes av MLD-subtype eller tilstedeværelse av MLD-symptomer før transplantasjon. Hos pasienter som fikk HSCT før eller umiddelbart etter symptomdebut, stabiliserer sykdommen seg og tap av grovmotoriske og kognitive funksjoner skjer langsommere. Det observeres også stabilisering av sykdommens alvorlighetsgrad på MR av hjernen, men ikke stabilisering av perifer nervesykdom. Effekten av HSCT på utviklingen av perifer nevropati forblir usikker (18). Virkningen kan, i tillegg til korreksjon av ARSA-mangel, muligens også redusere nevroinflammasjon (19).

Ved valg av allogen donor foretrekkes et søsken som er ikke-bærer og human leukocytantigen (HLA)-matchet (20). Det nest beste alternativet er navlestrengsblod (21). Navlestrengsblod gir mange praktiske fordeler i forhold til ubeslektet donorbeinmarg eller perifere blodstammedonorer, inkludert en utvidet donorpool, enkel anskaffelse og reduserte forekomster av GVHD (22).

I 2015 ble det publisert en singel-senter, retrospektiv gjennomgang av langsiktige utfall etter HSCT for 40 pasienter diagnostisert med MLD (23). 21 pasienter overlever i median 12 år etter HSCT. De fleste dødsfallene ( $n = 17$ ) var behandlingsrelaterte, to døde av sykdomsprogresjon. Estimert overlevelse 5 år etter HSCT var 59 %. Overlevelse var ikke avhengig av MLD-subtype eller symptomstatus ved transplantasjon (23).

Selv om dataene fra denne studien viser noe nytte av HSCT for MLD, er det også klart fra både denne og tidligere analyser at transplantasjon generelt ikke forventes å fullstendig oppheve sykdomsmanifestasjoner. Selv om det ville vært spennende å vurdere effekten av graftkilde, behandlingsregime, alder, symptomstatus og grad av donorhematopoietisk transplantasjon på funksjonelle utfall etter transplantasjon for MLD, er en slik analyse utelukket på grunn av det lille antallet evaluerbare pasienter i denne kohorten sammen med relativ homogenitet av resultater (23).

## 5.2 Enzymerstatningsterapi

Enzymerstatningsterapi (ERT) var en av de første metodene som ble brukt for å øke nivået av et normalt enzym. Metoden viste seg å være ledsaget av flere utfordringer. Eksperimenter med MLD-modellmus viste at etter en enkeltdose intravenøs administrering av det rekombinante humane ARSA-enzymet (rhARSA), ble svært lite tilgjengelig i CNS (24).

Mangelen på enzymet i hjernen kan forklares med at blod-hjerne-barrieren (BBB) forhindrer direkte overføring av det rekombinante ARSA-enzymet fra blodet til CNS. For å overvinne dette problemet har rekombinant ARSA-enzym blitt injisert i CSF til MLD-modellmus. Intratekal injeksjon av rhARSA har vist effekt i in vivo-studier på MLD-mus, men enzymet har så kort halveringstid at det vil kreve hyppige livslange, gjentatte injeksjoner (25).

Som for alle de andre behandlingsformene, må rekombinant ARSA-enzym starte i presymptomatisk stadium for å sikre effektiv fjerning av sulfatider og gi noen klinisk effekt. Når behandlingen startes etter manifestasjon av progressive dysfunksjoner i nervesystemet kan man ikke observere effekt av behandlingen (1).

## 5.3 Direkte genterapi (in vivo)

Hovedutfordringen ved behandling av sykdommer som påvirker nervesystemet kommer av nedsatt permeabiliteten for aktive legemiddelsubstanser over BBB. Dette problemet kan løses, for eksempel gjennom direkte injeksjoner av rhARSA eller å få virale vektorer som koder for villtype-genet av det manglende enzymet inn i hjernen. Den virusbaserte metoden har ført til langsiktig og stabil ekspresjon av transgener i kliniske forsøk (1). Slike tilnærminger er imidlertid vanskelige å anvende på mennesker siden de krever alvorlige kirurgiske inngrep, flere injeksjoner, og likevel oppnår dårlig biodistribusjon av stoffet. Likevel blir slike metoder aktivt utforsket gjennom kliniske forsøk (1).

Det er behov for terapier som kan komme raskt til hjernen fordi pasienter som ikke er funnet gjennom nyfødtscreening eller søsken-gentesting vil være symptomatiske ved diagnose. En måte å oppnå dette på er med in vivo genterapi via intratekal eller intracerebral levering av virale vektorer. Adeno-assosierte virus (AAV) er en aktuell vektor ved en slik metode (1).

Studier har vist at AAV har krysset BBB svært effektivt og lindret de fleste langsiktige sykdomsmanifestasjoner hos MLD-mus. Intravenøs administrering av en AAV-serotype (AAVPHP.eB) har ført til en klar reduksjon av nevroinflammasjon i ryggmargen som ikke

har blitt observert med intracerebral administrering av andre AAV-serotyper, og heller ikke med ERT. Dette støtter sterkt å vurdere bruken av AAVPHP.eB-ARSA-vektor for intravenøs genterapi i symptomatisk raskt utviklende former for MLD. Det pågår toleranse- og effektstudier hos ikke-menneskelige primater før eventuell oversettelse til menneskelige pasienter (26).

I en fase 1/2 klinisk studie fra 2020 ble sikkerhet ved intratekal levering av rhARSA hos 24 barn med MLD undersøkt (27). Pasientene måtte ha opplevd symptomdebut i alderen  $\leq 30$  måneder. Studien gikk ut på å administrere rhARSA annenhver uke i 38 uker med 10, 30 eller 100 mg, eller 100 mg produsert ved hjelp av en revidert prosess (med høyere nivåer av mannose-6-fosfat og sialinsyre). Samlet sett indikerte resultatene fra studien at intratekal rhARSA-behandling kan være assosiert med noen kliniske fordeler ved en dose på 100 mg annenhver uke. Behandlingen ble generelt godt tolerert, uten dødsfall, ingen seponeringer på grunn av uønskede hendelser og ingen livstruende bivirkninger ble rapportert. Den lille utvalgsstørrelsen i studien gjør at resultatene bør tolkes med forsiktighet (27).

## **6 Diskusjon**

### **6.1 Autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi**

Ex vivo genterapi med hematopoietisk stamcelletransplantasjon er et lovende behandlingsalternativ for MLD og har blitt godkjent for klinisk bruk i EU og Norge (10).

I den prospektive, ikke-randomiserte, åpen fase 1/2 kliniske studien fra 2022 ble det vist at behandling med arsa-cel gir vedvarende, klinisk relevante fordeler hos barn med tidlig debut MLD ved å bevare kognitiv funksjon og motorisk utvikling hos de fleste pasienter, og bremse demyelinisering og hjerneatrofi. Disse funnene representerer et viktig fremskritt i behandlingen av de mest alvorlige variantene av MLD. Arsa-cel-terapi ble generelt godt tolerert uten behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger (14).

En begrensning ved denne studien er fraværet av en randomisert sammenligningsgruppe. Gitt sykdommens sjeldenhet og alvorlighetsgrad og toksisiteten til behandlingsregimet, ble placebobehandling ansett som uetisk. Videre støtter inkluderingen av ubehandlede søsken med samme genotype i NHx-studien og den stereotype raske sykdomsprogresjonen observert

hos tidlig debuterende MLD-pasienter (spesielt hos sen-infantile pasienter), NHx-gruppen som en solid sammenligningsgruppe (14).

Kort- og langsiktige komplikasjoner ved ex vivo genterapi er fortsatt en bekymring, kostnadene er større, og konsensusanbefalinger for behandlingen er ikke etablert. I tillegg er oppfølgingstiden relativt begrenset, og det kan tenkes at pasientene utvikler symptomer senere i livet (10).

En annen begrensning ved studien er at det ikke inngår fullstendig tabeller over pasientene, slik at det blir vanskelig å følge utviklingen til hver pasient. Et eksempel på dette er pasienten fra kaserapporten publisert i 2023 med forverret gangfunksjon (15). Den samme pasienten er inkludert i denne studien, men man klarer ikke finne detaljer om hennes tidligere sykdoms- og behandlingsforløp da det mangler tabell over hver enkelt pasient.

En annen viktig begrensning ved HSPC-GT er at de fleste symptomatiske pasienter ikke vil anses som kvalifisert for behandling på grunn av rask progresjon av sykdommen. Inntil MLD blir innført i screeningsprogrammer for nyfødte, kan strategier som bruker in vivo-injeksjon av genetisk modifiserte stamceller, lentivirale vektorer eller AAV-vektorer i CNS utforskes med mål om å gi rask tilførsel av ARSA hos pasienter som har gått inn i den raskt progressive fasen av sykdommen (14).

## **6.2 Andre behandlingsmuligheter**

Det finnes flere andre metoder som også har blitt utprøvd som behandlingsalternativ ved MLD, men som foreløpig ikke har hatt så lovende resultater som HSPC-GT – allogen stamcelletransplantasjon, enzymerstatningsterapi og direkte/in vivo genterapi med adeno-assosiert virus. I tillegg til behandling med kurativt formål, får pasientene lindrende behandling for å håndtere symptomene som utvikler seg.

Behandling av MLD med allogen stamcelletransplantasjon har vist seg å ha begrenset effekt da det kun ser ut til å behandle manifestasjoner av CNS, men ikke perifer nevropati (9). Langtidseffektene ved HSCT er fortsatt usikre, i tillegg til at behandlingsmetoden gir en betydelig risiko for GVHD, infeksjoner og død (19).

Enzymerstatningsterapi er et annet behandlingsalternativ som har møtt en rekke utfordringer og det er i dag ikke en behandlingsmulighet ved MLD-pasienter (1). I eksperimenter med MLD-modellmus ble svært lite av rhARSA tilgjengelig i CNS grunnet dårlig permeabilitet til

BBB (23). For å forsøke og løse dette problemet har rhARSA blitt injisert i CSF til MLD-modellmus, men foreløpig har denne administrasjonsmetoden kun redusert sykdomsprogresjonen minimalt (1). I tillegg har enzymet såpass kort halveringstid i CSF at det vil kreve livslange og hyppige injeksjoner (24).

In vivo genterapi tiltrekker seg økende interesse for behandling av nevrodegenerative sykdommer, inkludert MLD, med mål om å handle raskt og oppnå, etter en "one-shot" prosedyre, langvarig ekspresjon av det terapeutiske genet. In vivo genterapi via intratekal eller intracerebral levering av virale vektorer kan være en måte å oppnå dette på (1). Resultater fra studier med intravenøs administrering av AAVPHP.eB hos MLD-pasienter gir sterk støtte for å innføre dette som et behandlingsalternativ for MLD-pasienter med raskt progressive former for sykdommen etter sykdomsdebut (25). Intratekal rhARSA som terapi for pasienter med MLD kan også være et lovende nytt terapeutisk alternativ (26).

### **6.3 utfordringer ved forskning på MLD-behandling**

Forskning på MLD og ulike behandlingsalternativer kan skape en rekke utfordringer og etiske dilemmaer. Det at MLD er en sjelden tilstand gjør at antall pasienter som inngår i studiene ofte er lave, noe som skaper utfordringer med å få en tilfredsstillende statistisk analyse. Den fenotypiske variasjonen, også innad i familier med samme genotype, kompliserer dette ytterligere. Dette gjør at det er vanskeligere å komme med konklusjoner ut ifra de ulike studiene. En annen begrensning er at flere av studiene utført på MLD-pasienter ikke har hatt en randomisert sammenligningsgruppe. Behandling som gis via HSCT er uegnet til randomisering og binding fordi metoden er svært komplisert, tidkrevende og forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet. Fordi behandlingen var så lovende ved oppstart, ville det også være vanskelig etisk å ha en kontrollgruppe. Det gjelder også skjerpede etiske betraktninger rundt forskning på barn.

Mange forsøk ved de ulike behandlingsmulighetene er foreløpig kun gjort i dyremodeller, og å omsette dyreforskning til klinisk nytte kan føre til vanskeligheter med å forutse hvordan behandlingen vil virke hos mennesker. Foreløpig er oppfølgingstiden hos mennesker i de ulike studiene relativt begrenset, og kort- og langsiktige komplikasjoner ved de ulike behandlingsmulighetene er usikre. Det er viktig med lang observasjonstid for å avdekke eventuelle seneffekter. Ved genterapi med lentivirale vektorer er en mulig komplikasjon såkalt insersjonsmutagenese, som kan være svært alvorlig. Noe slikt er foreløpig ikke



observert. Et tenkt forløp kan også være at behandlingen i verste fall kun utsetter symptomdebut og at sykdommen vil komme uansett. Jenta i kasusrapporten fra 2023 (referanse nummer 15) er et eksempel på at gangvansker oppstod selv om hun hadde få andre tydelige tegn på sykdommen. Det er et tankekors dersom behandlingen på sikt viser seg å forlenge tiden individet må leve med alvorlig sykdom.

De ulike studiene har ofte strenge inklusjonskriterier for at en pasient skal bli inkludert i studien. Dette kan føre til at pårørende velger å underrapportere symptomer hos pasienten i desperasjon for å få tilbud om behandling. Grundige kliniske vurderinger og pasientobservasjoner er derfor et sentralt moment ved inklusjon.

En mulig ulempe når det kommer til forskningen rundt arsa-cel, er at det er samme forskningsgruppe som står bak mesteparten av forskningen. Fordelen er at de har utviklet stor kompetanse, og at de har samlet en stadig økende pasientkohort som de kan følge opp over lang tid fremover. De har også gjort et viktig arbeid med å studere sykdommens naturlige forløp (referanse nummer 14) for å komme rundt det med randomisering så godt som mulig. Det tar lang tid å utvikle en slik medisin, og det er enkelte legemiddelfirmaer som blir sittende med patent uten reell konkurranse. Dette gjør forskningsprosessen mer utsatt for forsering og press på klinikerne for at data skal være vellykket. Dessuten gjør det at medisinen blir ekstremt dyr.

## 7 Konklusjon

Tidlig debuterende MLD er en svært alvorlig sykdom som uten behandling fører til at barn med sykdommen ofte dør innen få år etter symptomdebut (12). Nylig skjedde noe som har revolusjonert behandling og sykdomsutvikling ved MLD. 19.06.23 avgjorde Beslutningsforum for nye metoder at første behandlingsmetode med kurativt siktemål for MLD, arsa-cel, skulle godkjennes for klinisk bruk. Behandlingen er autolog stamcelletransplantasjon kombinert med genterapi, som også kalles arsa-cel. En viktig begrensning ved denne behandlingsmetoden er at de fleste symptomatiske pasienter ikke vil anses som kvalifisert for behandling på grunn av rask progresjon av sykdommen (10). Tidlig diagnostisering av MLD er av denne grunn svært viktig for å få god effekt av behandling, og etter at arsa-cel ble godkjent som behandling har det vært arbeidet for å inkludere MLD i det nasjonale nyfødtscreening-programmet. Søknaden om innføring av nasjonal screening for

MLD i Norge ble sendt august 2023, og det er mulig at screeningprogrammet utvides til å omfatte MLD allerede i løpet av 2024.

Allogen stamcelletransplantasjon, enzymerstatningsterapi og genterapi med adeno-assosiert virus er mulige behandlingsalternativer for MLD som har blitt grundig testet i musemodeller. Disse metodene har likevel ulike utfordringer som gjør at de ikke har blitt godkjent til klinisk bruk. Det foregår fortsatt studier som kan føre til forbedring av disse metodene. Også disse metodene forutsetter tidlig diagnostikk fordi sykdommens degenerative natur ellers har rukket å gjøre irreversibel skade på nervevevet.

De fleste pasientene med MLD får symptomatisk behandling som kan lindre tilstanden til pasientene. Det påvirker derimot ikke patogenesen til sykdommen og dermed ikke sykdomsprogresjonen. Slik behandling er likevel viktig da det bedrer livskvaliteten til pasientene (1).

Forskning på ulike behandlingsmetoder for MLD har flere utfordringer. Utvalgsstørrelsen i studiene er ofte små, som gjør at resultatene bør tolkes med forsiktighet. Det har også vært en utfordring at det svært ofte ikke er en randomisert sammenligningsgruppe i studiene, da sykdommen er sjelden og alvorlig, og placebobehandling har vært vanskelig gjennomførbart og dessuten ansett som uetisk.

I tillegg har de fleste behandlingsalternativene effekt kun hos presymptomatiske eller tidlig symptomatiske, noe som krever tidlig diagnostikk. Innføring av MLD i nyfødtscreening-programmet er en nødvendig forutsetning for å få gitt behandling i tide.

## 8 Referanser

1. Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Solovyeva VV, Mullagulova AI, Kitaeva KV, Allegrucci C, et al. Metachromatic Leukodystrophy: Diagnosis, Modeling, and Treatment Approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Oct 20;7:576221. doi: 10.3389/fmed.2020.576221. PMID: 33195324; PMCID: PMC7606900.
2. Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, Baldoli C, Canale S, Spiga I, Medagliani S, et al. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inher Metab Dis*. 2021 Sep;44(5):1151-1164. doi: 10.1002/jimd.12388. Epub 2021 May 4. PMID: 33855715.
3. Van Rappard DF, Boelens JJ, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;29(2):261-73. doi: 10.1016/j.beem.2014.10.001. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25987178.
4. Hong X, Kumar AB, Daiker J, Yi F, Sadilek M, De Mattia F, et al. Leukocyte and Dried Blood Spot Arylsulfatase A Assay by Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem*. 2020 May 5;92(9):6341-6348. doi: 10.1021/acs.analchem.9b05274. Epub 2020 Apr 16. PMID: 31922725; PMCID: PMC7203001.
5. Hong X, Daiker J, Sadilek M, Ruiz-Schultz N, Kumar AB, Norcross S, et al. Toward newborn screening of metachromatic leukodystrophy: results from analysis of over 27,000 newborn dried blood spots. *Genet Med*. 2021 Mar;23(3):555-561. doi: 10.1038/s41436-020-01017-5. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33214709; PMCID: PMC10395749.
6. Gomez-Ospina N. Arylsulfatase A Deficiency. 2006 May 30 [updated 2020 Apr 30]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al, editors. *GeneReviews*<sup>®</sup>[Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301309.
7. Morton G, Thomas S, Roberts P, Clark V, Imrie J, Morrison A. The importance of early diagnosis and views on newborn screening in metachromatic leukodystrophy: results of a Caregiver Survey in the UK and Republic of Ireland. *Orphanet J Rare Dis*. 2022 Nov 3;17(1):403. doi: 10.1186/s13023-022-02550-z. PMID: 36329444; PMCID: PMC9635117.
8. Andreas Øberg, Digitalt fagkurs, Frambu: Metakromatisk leukodystrofi. 20.11.2023.

9. Jonckheere AI, Kingma SDK, Eyskens F, Bordon V, Jansen AC. Metachromatic leukodystrophy: To screen or not to screen? *Eur J Paediatr Neurol.* 2023 Sep;46:1-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2023.06.005. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37354699.
10. Bonkowsky JL. Metachromatic leukodystrophy. UpToDate [database]. Wolters Kluwer. [opdatert 15. februar 2022; lest 19. september 2023].
11. Biffi A, Capotondo A, Fasano S, del Carro U, Marchesini S, Azuma H, et al. Gene therapy of metachromatic leukodystrophy reverses neurological damage and deficits in mice. *J Clin Invest.* 2006 Nov;116(11):3070-82. doi: 10.1172/JCI28873. PMID: 17080200; PMCID: PMC1626132.
12. Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science.* 2013 Aug 23;341(6148):1233158. doi: 10.1126/science.1233158. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23845948.
13. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, et al. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):476-87. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30374-9. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27289174.
14. Fumagalli F, Calbi V, Natali Sora MG, Sessa M, Baldoli C, Rancoita PMV, et al. Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet.* 2022 Jan 22;399(10322):372-383. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02017-1. PMID: 35065785; PMCID: PMC8795071.
15. Faccioli S, Sassi S, Pandarese D, Borghi C, Montemaggiori V, Sarzana M, et al. Preserving Ambulation in a Gene Therapy-Treated Girl Affected by Metachromatic Leukodystrophy: A Case Report. *J Pers Med.* 2023 Apr 6;13(4):637. doi: 10.3390/jpm13040637. PMID: 37109023; PMCID: PMC10144348.
16. Kidd D, Nelson J, Jones F, Dusoir H, Wallace I, McKinsty S, et al. Long-term stabilization after bone marrow transplantation in juvenile metachromatic leukodystrophy. *Arch Neurol.* 1998 Jan;55(1):98-9. doi: 10.1001/archneur.55.1.98. PMID: 9443716.
17. Sevin C, Aubourg P, Cartier N. Enzyme, cell and gene-based therapies for metachromatic leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Apr;30(2):175-83. doi: 10.1007/s10545-007-0540-z. Epub 2007 Mar 8. PMID: 17347913.

18. Groeschel S, Kühl JS, Bley AE, Kehrer C, Weschke B, Döring M, et al. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. *JAMA Neurol.* 2016 Sep 1;73(9):1133-40. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2067. PMID: 27400410.
19. Thibert KA, Raymond GV, Tolar J, Miller WP, Orchard PJ, Lund TC. Cerebral Spinal Fluid levels of Cytokines are elevated in Patients with Metachromatic Leukodystrophy. *Sci Rep.* 2016 Apr 15;6:24579. doi: 10.1038/srep24579. PMID: 27079147; PMCID: PMC4832325.
20. Martin HR, Poe MD, Provenzale JM, Kurtzberg J, Mendizabal A, Escolar ML. Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic leukodystrophy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Apr;19(4):616-24. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.010. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23348427.
21. Martin HR, Poe MD, Provenzale JM, Kurtzberg J, Mendizabal A, Escolar ML. Neurodevelopmental outcomes of umbilical cord blood transplantation in metachromatic leukodystrophy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013 Apr;19(4):616-24. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.010. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23348427.
22. Chen X, Gill D, Shaw P, Ouvrier R, Troedson C. Outcome of Early Juvenile Onset Metachromatic Leukodystrophy After Unrelated Cord Blood Transplantation: A Case Series and Review of the Literature. *J Child Neurol.* 2016 Mar;31(3):338-44. doi: 10.1177/0883073815595078. Epub 2015 Jul 17. PMID: 26187619.
23. Boucher AA, Miller W, Shanley R, Ziegler R, Lund T, Raymond G, et al. Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Aug 7;10:94. doi: 10.1186/s13023-015-0313-y. PMID: 26245762; PMCID: PMC4545855.
24. Matzner U, Herbst E, Hedayati KK, Lüllmann-Rauch R, Wessig C, Schröder S, et al. Enzyme replacement improves nervous system pathology and function in a mouse model for metachromatic leukodystrophy. *Hum Mol Genet.* 2005 May 1;14(9):1139-52. doi: 10.1093/hmg/ddi126. Epub 2005 Mar 16. PMID: 15772092.
25. Stroobants S, Gerlach D, Matthes F, Hartmann D, Fogh J, Gieselmann V, et al. Intracerebroventricular enzyme infusion corrects central nervous system pathology and dysfunction in a mouse model of metachromatic leukodystrophy. *Hum Mol*

Genet. 2011 Jul 15;20(14):2760-9. doi: 10.1093/hmg/ddr175. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21515587.

26. Audouard E, Oger V, Meha B, Cartier N, Sevin C, Piguet F. Complete Correction of Brain and Spinal Cord Pathology in Metachromatic Leukodystrophy Mice. *Front Mol Neurosci.* 2021 May 21;14:677895. doi: 10.3389/fnmol.2021.677895. PMID: 34093126; PMCID: PMC8175802.
27. Í Dali C, Sevin C, Krägeloh-Mann I, Giugliani R, Sakai N, Wu J, et al. Safety of intrathecal delivery of recombinant human arylsulfatase A in children with metachromatic leukodystrophy: Results from a phase 1/2 clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2020 Sep-Oct;131(1-2):235-244. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.07.002. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32792226.

