

Diagnostyka, leczenie i monitorowanie dorosłych pacjentów z wrodzonymi wadami metabolizmu.

Fenyloketonuria

Dorota Korycińska – Chaaban

Poradnia Chorób Metabolicznych
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

KURS W TRYBIE ON-LINE

Warszawa, 01.12 – 02.12.2020

Ministerstwo Zdrowia

PROJEKT, 10.06.2019 R.

NARODOWY PLAN DLA CHOROÓB RZADKICH

Każdego roku w Polsce u kilkuset dzieci rozpoznaje się chorobę rzadką. Dzieci z rozpoznaną chorobą rzadką stanowią 50% wszystkich pacjentów. Placówki pediatryczne są tymi ośrodkami, które najczęściej rozpoznają chorobę rzadką i zapewniają opiekę do momentu uzyskania pełnoletności.

W momencie osiągnięcia przez pacjenta pediatrycznego 18 r. ż. pojawia się kwestia zmiany miejsca leczenia i kontynuacji opieki w ośrodku dla dorosłych.

Problem „przejęcia” (*ang. transition*) pacjentów w wieku >18 lat z opieki medycznej prowadzonej przed podmioty udzielające świadczenia pediatryczne pod opiekę poradni specjalistycznych lub oddziałów udzielających świadczeń zdrowotnych osobom dorosłym dotyczy stale powiększającej się grupy dorosłych zdiagnozowanych i leczonych od dzieciństwa. Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Młodzieżowej (*American Society for Adolescence Medicine*) definiuje „przejście” jako celowy, zaplanowany proces ukierunkowany na potrzeby medyczne, psychosocjalne i edukacyjne młodzieży z chorobami przewlekłymi, który pozwoli na przejście od opieki pediatrycznej do systemu opieki nad osobami dorosłymi.

Ministerstwo Zdrowia

PROJEKT, 10.06.2019R.

NARODOWY PLAN DLA CHOROÓB RZADKICH

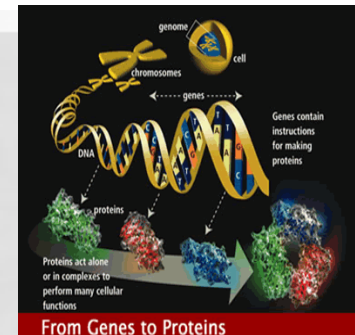
Zapewnienie ciągłości opieki nad dorastającym pacjentem z chorobą rzadką jest niezwykle ważne. Przekazywanie młodych dorosłych pacjentów pod opiekę lekarzy internistów powinno odbywać się w sposób płynny i niezakłócający dotychczasowego modelu leczenia. Przejście pacjenta pediatrycznego do ośrodka internistycznego musi uwzględniać aktualną sytuację prawną i obowiązujący system opieki zdrowotnej w Polsce.

Obecnie nie istnieją procedury regulujące przekazywanie dorastających pacjentów pod opiekę lekarzy osób dorosłych. Osoby z niektórymi rzadkimi chorobami są prowadzone tylko przez ośrodki pediatryczne, ponieważ brakuje odpowiednich ośrodków dla młodych dorosłych pacjentów w wieku 18+. Główny problem stanowi przestrzeganie zaleceń lekarskich podczas wchodzenia w wiek dorosły, a to wiąże się z ryzykiem wystąpienia powikłań, a nawet zgonu pacjenta. Opieka w tym okresie powinna uwzględnić wiek, w którym należy rozpocząć pracę z pacjentem (wiek metrykalny i wiek dojrzałości) oraz zakres pracy z pacjentem. Proces przekazywania pod opiekę internistyczną powinien wiązać się bezpośrednio z działaniami, mającymi na celu zapewnienie pacjentowi źródła wiedzy nt. choroby oraz powinien zapewniać poczucie

FENYLOKETONURIA

DEFINICJA CHOROBY

- Choroba metaboliczna
- Choroba genetyczna, monogenowa
- Gen hydroxylazy fenyloalaniny (PAH)- 98% HPA – długie ramię 12 chromosomu
- Dziedziczenie autosomalno-recesywne (w każdej ciąży ryzyko – 25 % dziecko chore na PKU, 50% -nosiciele, 25 %- zdrowe)
- Całkowity brak lub częściowy niedobór enzymu hydroksylazy fenyloalaniny (PAH)
- Zaburzenie przemiany fenyloalaniny do tyrozyny
- Obraz kliniczny – konsekwencja kumulacji fenyloalaniny oraz jej toksycznego wpływu na OUN

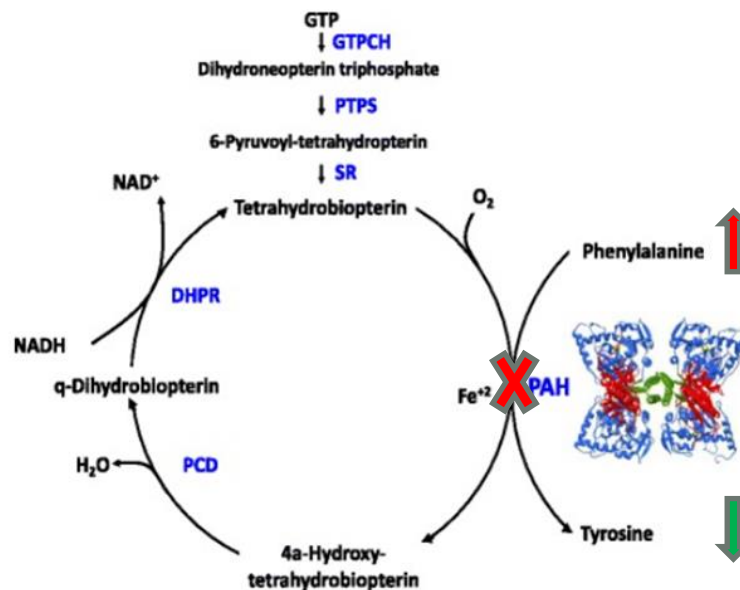


METABOLIZM FENYLOALANINY

PubMed Central, Fig. 1: Orphanet J Rare Dis. 2017; 12: 162. Published online 2017 Oct 12. doi: - Internet Explorer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639803/figure/Fig1/?report=objectonly>

Fig. 1



Phenylalanine hydroxylating system. BH4: tetrahydrobiopterin; DHPR: dihydropteridine reductase; GTP: guanosine triphosphate; GTPCH: GTP cyclohydrolase I; Phe: Phenylalanine; PAH: phenylalanine hydroxylase; PCD: phenylalanine carbinolamine-4a-dehydratase; PTPS: 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase; SR: sepiapterin reductase

HYPERFENYLOALANINEMIA - HPA

Hiper fenyloalanin emia



nadmiar



fenyloalaniny



we krwi

Kluczowa rola zaburzonego metabolizmu (przetwarzania) fenyloalaniny
1 z 20 aminokwasów – elementów budulcowych każdej cząsteczki
naturalnego białka

ICD-10 : E70.1

Stężenie fenyloalaniny we krwi

> 2 mg /dl (>120 μ mol/l)

FENYLOKETONURIA - PKU

Phenylo keton uria



P

K

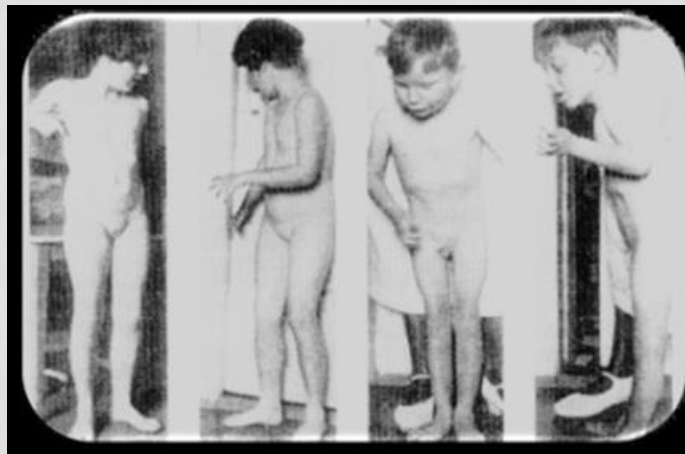
U

ICD-10: E70.0

Obecność fenyloketonów w moczu

(kwas fenylopirogronowy, kwas fenylooctowy, kwas ortohydroksyfenylooctowy)

DIAGNOZA



Pierwsi pacjenci, u których
rozpoznano PKU
Liv i Dag Egeland
/Asbjørn Folling – 1934/

LECZENIE



Pierwsza pacjentka, u której
zastosowano leczenie dietą
niskofenyloalaninową-
Sheila Jones
/Horst Bickel – 1951/

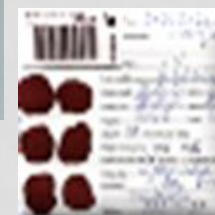
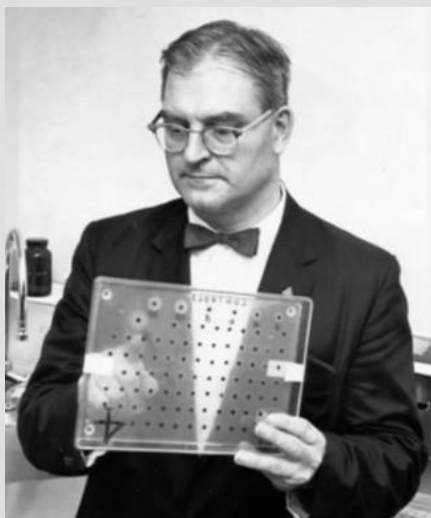
FILM –SHEILA JONES



Treatment of Phenylketonuria by Phenylalanine Restricted Diet.(videoo.info).mp4

- <https://www.youtube.com/watch?v=KtxoTn-BIro>
- Sheila Jones PKU

PROFILAKTYKA

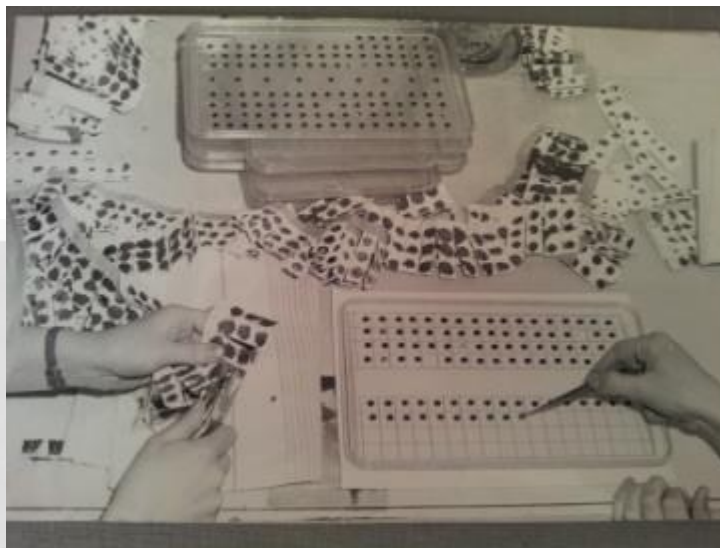


Pierwsza pacjentka, u której rozpoznano PKU w suchej kropli krwi pobranej na bibułę
Margaret Doll- 15 mż siostrzenica Roberta Guthrie



Robert Guthrie (1916 - 1995) The "Father of Newborn Screening." Courtesy of Whatman, Inc.

1962 r. USA- 400 000 dzieci-
39 dzieci PKU



Bibuły przesiewowe oraz klasyczny test Guthrie –
zdjęcie z Kroniki Kliniki Pediatrii IMiD

prof. Barbara Cabalska,
prof. Krystyna Bożkowska
IMiD – 1965 r.



PRZESIEW NOWORODKOWY= ROZPOZNANIE PKU PRZED WYSTĄPIENIEM OBJAWÓW CHOROBY

PROFESOR MARIA BARBARA CABALSKA

ZAPOCZĄTKOWAŁA BADANIA PRZESIEWOWE W POLSCE

(ŹRÓDŁO: ARCHIWUM HISTORII MÓWIONEJ- INTERNET)



19.10.1927 –
05.02.2020

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA PKU

Region	Country	Incidence
Asian	China	1: 17,000
	Japan	1: 125,000
	Turkey	1: 2600
	Israel	1: 5300
European	Scotland	1: 5300
	Czech Republic	1: 7000
	Hungary	1: 11,000
	Denmark	1: 12,000
	France	1: 13,500
	Norway	1 : 14,500
	United Kingdom	1 : 14,300
	Italy	1 : 17,000
	Canada	1 : 22,000
	Finland	1 : 200,000
Arabic		Up to 1: 6000
Oceania	Australia	1: 10,000

Incidence of phenylketonuria (PKU) by population (Williams 2008).

Polska 1 : 7 000 – 8 000

Co 46 osoba w Polsce
jest nosicielem mutacji
w genie PAH.

Deficyt BH 4 1 : 1 000 000

Deficyt DNAJC12- ?

OBRAZ KLINICZNY CHOROBY



- Noworodek pozornie zdrowy
- Karmienie dziecka – PK lub mieszanki mleczne – źródło fenyloalaniny – kumulacja fenyloalaniny – brak leczenia - wystąpienie objawów klinicznych choroby: dominujący objaw - postępującą niepełnosprawność intelektualną.
- Koniec 1 rż – niepełnosprawność intelektualna w stopniu lekkim
→ 3 rż – niepełnosprawność intelektualna w stopniu znacznym
(Koch and Wenz – 1987)
- ↓ IQ o 10 punktów – 1 mż,
↓ IQ o kolejnych 10 punktów – 2 mż
(Smith, Beasley, and Ades – 1990)

OBRAZ KLINICZNY CHOROBY

- Pierwsze niespecyficzne objawy
ok. 3 miesiąca życia
 - uporczywe wymioty
 - nietypowe zmiany skórne
 - „mysi zapach”
 - stopniowo narastające opóźnienie rozwoju psychoruchowego (nie siada, nie raczkuje, nie chodzi...) (szacuje się, że nieleczone niemowlęta z PKU tracą średnio 1-2 punkty IQ na tydzień w ciągu 1 rż)
 - nieprawidłowe napięcie mięśniowe
 - drgawki -50%

(Cabalska B. i wsp.: Wybrane choroby metaboliczne dzieci. Warszawa: PZWL; 2002, 23-72)

OBJAWY KLINICZNE NIELECZONEJ PKU

Charakterystyczny wygląd pacjentów

- jasna karnacja skóry
- niebieskie tęczęwki
- jasne blond włosy
- małogłowie

Ciężka niepełnosprawność intelektualna (IQ <20-40)

Padaczka

Zaburzenia psychiczne

- zespół nadaktywności
- tendencja do samouszkodzania się
- depresja
- zaburzenia lękowe

Zaburzenia mowy -> niemożność komunikowania się

Zaburzenia odżywiania

Zaburzenia neurologiczne

- zaburzenia chodu do unieruchomienia w łóżku
- drżenia
- stereotypie ruchowe

DIAGNOSTYKA HPA

- Badania laboratoryjne, w tym:
 - tandem MS – sucha kropla krwi na bibule
 - profil pteryn w moczu – 12 godz zbiórka moczu (ciemny pojemnik, lodówka)
 - obciążenie BH4
 - DHPR
- Diagnostyka molekularna
- Konsultacja genetyka
- Zespół metaboliczny: lekarz, dietetyk, psycholog

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA HPA

WYTYCZNE EUROPEJSKIE (2017)

- Nadmiar białka – żywienie parenteralne
- Wcześnieactwo – druga bibuła po 2 tyg.
- Niewydolność wątroby
- Galaktozemia
- Tyrozynergemia
- Deficyt BH4
 - GTPCH (niektórzy pacjenci bez HPA w okresie noworodkowym)
GTPCH – dziedziczona a.d. – bez HPA
 - PTPS
 - DHPR
 - PCD
 - SR (deficyt reduktazy sepiapteryny) - bez HPA
- Deficyt DNAJC12 (deficyt białka opiekuńczego enzymu PAH) ?

DIAGNOSTYKA PKU

- Diagnoza w oparciu o parametry biochemiczne !
- Badanie DNA pomocne w diagnostyce, ale **nie jest konieczne** do postawienia rozpoznania PKU !
- Badanie DNA **pomocne** w wątpliwych przypadkach.

GEN PAH

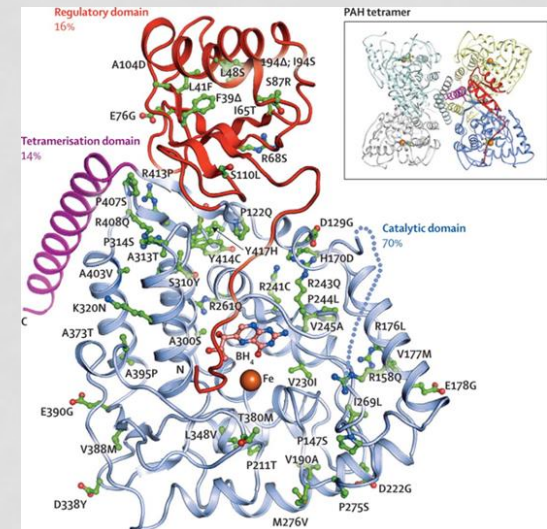
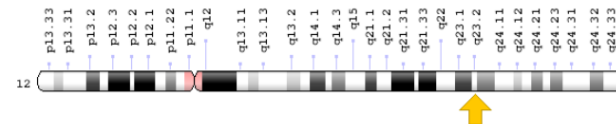
- Lokalizacja – 12q22-24.1
długie ramię chromosomu 12
(region q22–24.1)
- Pierwsza mutacja w genie PAH – 1986 r.
- Na dzień 14.09.2020 - **1188 mutacji**
(PAHvdb database)

<http://www.biopku.org/home/pah.asp;>

▼ Chromosomal Location

Cytogenetic Location: 12q23.2, which is the long (q) arm of [chromosome 12](#) at position 23.2

Molecular Location: base pairs 102,836,885 to 102,958,410 on chromosome 12 (Homo sapiens Annotation Release 109, GRCh38.p12) ([NCBI](#))



Klasyczna PKU

Aktywność
enzymu
bardzo mała
($< 1\%$)

Mała
tolerancja
fenyloalaniny

Znaczna
suplementacja
mieszaniną
aminokwasów

Łagodna PKU

Aktywność
enzymu średnia
($1 - 3\%$)

Duża tolerancja
fenyloalaniny

Częściowa
suplementacja
mieszaniną
aminokwasów

Łagodna HPA

Aktywność
enzymu duża
($3 - 6\%$)

Nie wymaga
leczenia

Deficyt BH4

Aktywność enzymu
PAH prawidłowa

Niedobór kofaktora
enzymu PAH

Dieta zwykła
BH4 – Kuvan
Nakom
(Levodopa,
Karbidopa)
Tript-OH
Kwas foliowy

Deficyt DNAJC12

Defekt białka
opiekuńczego

Stęż phe we krwi – N lub
miernie $\uparrow$
Stęż phe w PMR-
wysokie-
neurotoksyczne
działanie

Dieta zwykła
BH4, Levodopa,
Karbidopa, 5 OH-
tryptofan

RÓŻNICE: GENOTYP/FENOTYP

LECZENIE

- Specjalna dieta ubogofenyloalaninowa

KONSEKWENCJE REZYGNACJI Z DIETY

- ↑ drażliwość, niepokój
 - kłopoty z przyswajaniem nowej wiedzy
/słabe oceny w szkole, kłopoty w pracy/
 - nadaktywność
 - zaburzenia koncentracji
 - skłonność do depresji
 - Kłopoty z nawiązywaniem trwałych przyjaźni
-
- zmiany skórne
 - Pojawia się charakterystyczny zapach

Kogo leczyć?

REVIEW | Published: September 2000

Final intelligence in late treated patients with phenylketonuria

[Friedrich K. Trefz](#), [Sanja Cipcic-Schmidt](#) & [Richard Koch](#)

[European Journal of Pediatrics](#) **159**, S145–S148(2000) | [Cite this article](#)

94 Accesses | **16** Citations | [Metrics](#)

Grupa 40 pacjentów z PKU

2 pacjentów:

w wieku 35 lat oraz 24 lat - prawidłowe IQ, mimo ,że nigdy nie byli leczeni.

38 pacjentów:

- diagnoza w wieku : 0,7-7l (śr. 2,5l)
- IQ/DQ początkowe 52,7(SD16) śr wiek 2,5l
leczenie dietą ubogofenylalaninową
- IQ po latach leczenia- 79.0(SD-16) śr wiek 33,5l

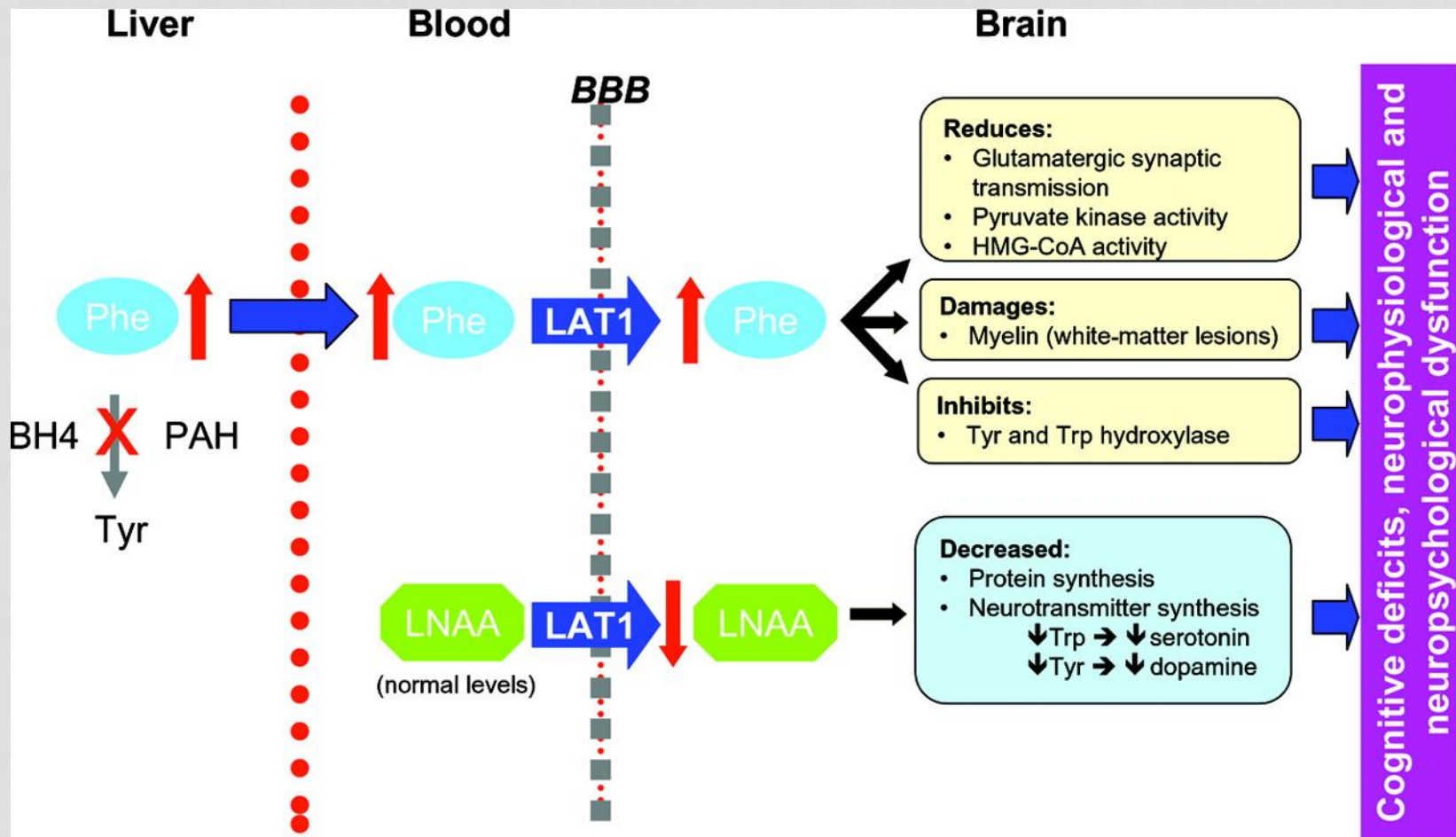
Ważnym czynnikiem wpływającym na ostateczny poziom inteligencji późno leczonych chorych z PKU ma wiek rozpoczęcia leczenia!

Pacjenci dorośli nigdy nieleczeni- włączenie diety:

- IQ-bez zmian
- Poprawa funkcjonowania :
zmniejszenie agresji,
lęku,
lepszy kontakt z otoczeniem

PRZYCZYNA OBSERWOWANYCH OBJAWÓW- TOKSYCZNE DZIAŁANIE WYSOKICH STĘŻEŃ FENYLOALANINY NA MÓZG

Summary of potential mechanisms of neurocognitive impairment by hyperphenylalaninemia



Feillet F et al. Pediatrics 2010;126:333-341

NEUROTOKSYCZNOŚĆ FENYLOALANINY

- **↑phe →**
 - ↓ tryptofan → ↓ serotoniny (odpowiedzialna za nastrój)
 - zab. emocjonalne:
 - depresja,
 - agresja,
 - zab. snu,
 - nadpobudliwość
 - ↓ tyrozyny → ↓ dopaminy (kontrola zachowań)
 - zab. poznawcze i emocjonalne:
 - koncentracja,
 - pamięć,
 - planowanie,
 - kłopoty z rozwiązywaniem problemów,
 - zaburzenie zachowania
 - ↓ „budulcowych ” aminokwasów – zahamowanie rozwoju mózgu →
małogłowie

C. Dyer 1999, P.Anderson 2007

REVIEW

Open Access



Can untreated PKU patients escape from intellectual disability? A systematic review

Danique van Vliet¹, Annemiek M. J. van Wegberg^{1,2}, Kirsten Ahring³, Mirosław Bik-Multanowski⁴, Nenad Blau⁵, Fatma D. Bulut⁶, Kari Casas⁷, Bożena Didycz⁴, Maja Djordjevic⁸, Antonio Federico⁹, François Feillet¹⁰, Maria Gizewska¹¹, Gwendolyn Gramer¹², Jozef L. Hertecant¹³, Carla E. M. Hollak¹⁴, Jens V. Jørgensen¹⁵, Daniela Karall¹⁶, Yuval Landau¹⁷, Vincenzo Leuzzi¹⁸, Per Mathisen¹⁹, Kathryn Moseley²⁰, Neslihan Ö. Mungan⁶, Francesca Nardecchia¹⁸, Katrin Ōunap²¹, Kimberly K. Powell²², Radha Ramachandran²³, Frank Rutsch²⁴, Aria Setoodeh²⁵, Maja Stojiljkovic²⁶, Fritz K. Trefz⁵, Natalia Usurelu²⁷, Callum Wilson²⁸, Clara D. van Karnebeek^{29,30}, William B. Hanley³¹ and Francjan J. van Spronsen^{1*} 

- 59 pacjentów z PKU późnorozpoznanych (> 7 rż)
- Stężenie fenyloalaniny przed leczeniem > 20 mg/dl (>1200 µmol/l)
- IQ ≥ 80

(ochronna rola BBB ?)

- Z tej grupy
19 osób z zaburzeniami neurologicznymi, psychologicznymi, behawioralnymi.

Wniosek: w przypadku nieleczzonej PKU różne mechanizmy uszkodzenia mózgu, nie tylko powód niepełnosprawności intelektualnej.

LECZENIE

Dieta ubogofenyloalaninowa

oparta o **produkty syntetyczne**
– ryzyko niedoborów żywieniowych.

Zmienna tolerancja fenyloalaniny
(wiek, masa ciała, aktywność fizyczna, stan zdrowia...)

Nie ma jednakowych zaleceń dla wszystkich!
(różne postaci choroby).

KONIECZNA SYSTEMATYCZNA KONTROLA!

ZALECANE STĘŻENIA FENYLOALANINY WE KRWI CHOREGO W TRAKCIE LECZENIA

- > 12 rż
120- 600 $\mu\text{mol/l}$
2 – 10 mg/dl
- Cięża
120- 360 $\mu\text{mol/l}$
2- 6 mg/dl

van Wegberg et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:162
DOI 10.1186/s13023-017-0685-2

Orphanet Journal of
Rare Diseases

REVIEW

Open Access



The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment

A. M. J. van Wegberg¹, A. MacDonald², K. Ahring³, A. Bélanger-Quintana⁴, N. Blau^{5,6}, A. M. Bosch⁷, A. Burlina⁸,
J. Campistol⁹, F. Feillet¹⁰, M. Giżewska¹¹, S. C. Huijbregts¹², S. Kearney¹³, V. Leuzzi¹⁴, F. Maillot¹⁵, A. C. Muntau¹⁶,
M. van Rijn¹, F. Trefz¹⁷, J. H. Walter¹⁸ and F. J. van Spronsen^{1*}



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep;5(9):743-756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5. Epub 2017 Jan 10.

Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria.

van Spronsen FJ¹, van Wegberg AM², Ahring K³, Bélanger-Quintana A⁴, Blau N⁵, Bosch AM⁶, Burlina A⁷, Campistol J⁸, Feillet F⁹, Giżewska M¹⁰, Huijbregts SC¹¹, Kearney S¹², Leuzzi V¹³, Maillot F¹⁴, Muntau AC¹⁵, Trefz FK¹⁶, van Rijn M¹⁷, Walter JH¹⁸, MacDonald A¹⁹.

- Kontrola stężeń fenyloalaniny (bibuła)

0- 1 rż- 1x w tyg.

1-12 rż- 1x/2 tyg. + w razie potrzeby

≥ 18 rż -1 x w mies. + w razie potrzeby

- Aminogram – 1x w roku

Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep;5(9):743-756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5. Epub 2017 Jan 10.

Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria.

van Spronsen FJ¹, van Wegberg AM², Ahring K³, Bélanger-Quintana A⁴, Blau N⁵, Bosch AM⁶, Burlina A⁷, Campistol J⁸, Feillet F⁹, Giżewska M¹⁰, Huijbregts SC¹¹, Kearney S¹², Leuzzi V¹³, Maillot F¹⁴, Muntau AC¹⁵, Trefz FK¹⁶, van Rijn M¹⁷, Walter JH¹⁸, MacDonald A¹⁹.

- Wizyty w Por. Metabolicznej:
 - 0- 1 rż- co 2 mies
 - 1-18 rż- 2x w roku + w razie potrzeby
 - ≥ 18 rż -1 x w roku

Badanie fizykalne
Ocena rozwoju somatycznego
– pomiary antropometryczne

Porada dietetyczna

Wybrane parametry biochemiczne

Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Sep;5(9):743-756. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30320-5. Epub 2017 Jan 10.

Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria.

van Spronsen FJ¹, van Wegberg AM², Ahring K³, Bélanger-Quintana A⁴, Blau N⁵, Bosch AM⁶, Burlina A⁷, Campistol J⁸, Feillet F⁹, Gizewska M¹⁰, Huijbregts SC¹¹, Kearney S¹², Leuzzi V¹³, Maillot F¹⁴, Muntau AC¹⁵, Trefz FK¹⁶, van Rijn M¹⁷, Walter JH¹⁸, MacDonald A¹⁹.

- Zalecane badania biochemiczne (1x w roku dla każdej grupy wiekowej)
morfologia krwi
ferrytyna
mikroelementy (witaminy, Ca, Zn, Se)
hormony, w tym PTF – jeśli potrzeba
homocysteina lub kwas metylomalonowy – 1 x w roku
- BMI- w późnym okresie dojrzewania
- Ocena rozwoju psychologicznego (zawsze w razie potrzeby)
 - 12 rż
 - 18 rż
- Badanie neurologiczne (zawsze w razie potrzeby)
≥ 18 rż – 1x w roku

AKTUALNIE



- Przesiew noworodkowy obowiązkowy, populacyjny (wszystkie noworodki) w 3 dż
- Wczesne rozpoznanie
- Diagnostyka różnicowa w szpitalu- koniec 1go tygodnia
- Leczenie !
- Pacjenci bez objawów klinicznych PKU
- Mogą uczestniczyć w pełni w życiu rodziny i społeczeństwa
- Od rówieśników różnią się DIETĄ

SYTUACJE SPECJALNE

- Szczepienia
- Infekcje
- Stres
- Uraz
- Zabiegi operacyjne

PERSPEKTYWY TERAPII PKU – NOWE METODY LECZENIA

- BH4 – (tetrahydrobiopteryna – BH4; Sapropteryna – Kuvan)
- lata 70-te XX w.- do leczenia deficytu BH4

(Schaub et al. -1978)

- ❖ test obciążenia BH4 (20 mg/kg)
 - spadek stężenia fen o >30 % wartości w godz. 0 testu po 8 godz ,
i ok 50% -po 24 godz. –
 - >wrażliwość na BH4 (mutacje PAH wrażliwe na BH4)

R408W – nie wrażliwa

W Polsce nierefundowany.

ALTERNATYWNE METODY LECZENIA PKU

- Terapia genowa
kłopot z wektorem – adenowirusowy,
infuzja do wątroby **myszy**– normalizacja stęż fen
przez tydzień, bez ponownego efektu
po kolejnej infuzji

ALTERNATYWNE METODY LECZENIA PKU TERAPIA ENZYMATYCZNA

- Pegvaliase –
enzym - rekombinowana liasa amoniakalna
produkowana przez *Anabaena variabilis* –
przekształca w wątrobie fen do amoniaku
i kwasu transcynamonowego,
które są wydalane z moczem

Efekt – obniżenie stężeń fen we krwi

Iniekcje s.c codziennie.

Objawy niepożądane: świąd , zaczerwienienie,
bolesność stawów, anafilaksja.

Poprawa po lekach antyhistaminowych.

Zaakceptowana przez FDA w USA.
Europa - badanie kliniczne (Niemcy)



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism

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



Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM)

Janet Thomas^{a,*}, Harvey Levy^b, Stephen Amato^c, Jerry Vockley^d, Roberto Zori^e, David Dimmock^f, Cary O. Harding^g, Deborah A. Bilder^h, Haoling H. Wengⁱ, Joy Olbertz^j, Markus Merilainenⁱ, Joy Jiangⁱ, Kevin Larimore^j, Soumi Gupta^j, Zhonghua Gu^j, Hope Northrup^j, on behalf of the PRISM investigators

^a Department of Pediatrics, Section of Clinical Genetics and Metabolism, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO 80045, USA



Pegvaliase Palynziq



GENETYCZNIE MODYFIKOWANY PROBIOTYK SYNB1618 (USA: BOSTON, PITTSBURGH)

- Bakterie Escherichia coli Nissle
- Przekształcają fenyloalaninę do kwasu cynamonowego oraz kwasu hipurowego

[Home](#) » [Health and medicine](#) » Synlogic Bridging Study Data with Solid Oral Formulation of SYNB1618, a Synthetic Biotic Approach to Treat Phenylketonuria, Demonstrate Improved Tolerability over Early Liquid Formulation and Guide to Next Stage of Clinical Development

HEALTH AND MEDICINE LIVING MEDICINES

Synlogic Bridging Study Data with Solid Oral Formulation of SYNB1618, a Synthetic Biotic Approach to Treat Phenylketonuria, Demonstrate Improved Tolerability over Early Liquid Formulation and Guide to Next Stage of Clinical Development

Press Release December 12, 2019

Notice

We and selected partners, use cookies or similar technologies as specified in the [cookie policy](#). You can consent to the use of such technologies by closing this notice.

COVID-19 is an emerging, rapidly evolving situation.
Get the latest public health information from CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus>
Get the latest research information from NIH: <https://www.nih.gov/coronavirus>

U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

Find Studies » About Studies » Submit Studies » Resources » About Site » [PRS Login](#)

[Home](#) » [Search Results](#) » [Study Record Detail](#) Save this study

Safety and Tolerability of SYNB1618 in Healthy Adult Volunteers and Adult Subjects With Phenylketonuria (PKU)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03516487

The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Sponsor:
Synlogic

Information provided by (Responsible Party):
Synlogic

Recruitment Status: Completed
First Posted: May 4, 2018
Last Update Posted: July 9, 2020

GENETYCZNIE MODYFIKOWANY PROBIOTYK SYN1618 (USA: BOSTON, PITTSBURGH)

- Bakterie Escherichia coli Nissle
- Przekształcają cynamonowe

Phase 2 Trial of SYN1618 in PKU Likely to Be Delayed Due to COVID-19

APRIL 8, 2020 BY MARISA WIDLER IN NEWS.

Home » Health and medicine » Synlogic Bridging Study Data with Synthetic Biotic Approach to Treat Phenylketonuria, Demonstrate Formulation and Guide to Next Stage of Clinical Development

HEALTH AND MEDICINE LIVING MEDICINES

Synlogic Bridging Study Data with Synthetic Biotic Approach to Treat Phenylketonuria, Demonstrate Tolerability over Early Life Formulation and Guide to Next Stage of Clinical Development

Press Release December 12, 2019

Notice
We and selected partners, use cookies or similar technologies as specified in the [cookie policy](#).
You can consent to the use of such technologies by closing this notice.



wasu
owego

