

Sapropterina dihidrohlorīda specifiskas terapijas uzsākšanas un atcelšanas kritēriji pacientiem ar fenilketonūriju

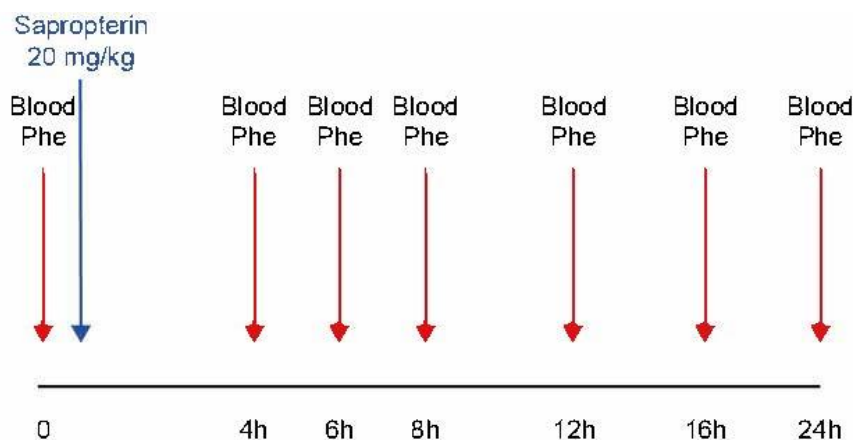
Terapija ar sapropterina dihidrohlorīdu var tik uzsākta:

- 1) uzreiz pēc jaundzimušo skrīninga;
- 2) vēlāk, dzīves laikā.

Proves tests jaundzimušo vecumā

Gadījumos, ja jaundzimušajam jaundzimušo skrīninga ietvaros arī atkārtoti konstatēts paaugstināts fenilalanīna līmenis, kas ir augstāks par 5 mg%, bet zemāks par 20 mg%, jaundzimušajam veic proves testu, lai noteiktu, vai terapija ar sapropterīna dihidrohlorīdu ir efektīva.

Pēc atkārtota skrīninga rezultāta saņemšanas bērnam nozīmē sapropterīna dihidrohlorīdu 20mg/kg un nosaka fenilalanīna (Phe līmeni) 4, 6, 8, 12, 16 un 24 h pēc medikamenta nozīmēšanas.



Testu veic 24 h laikā, jo nav pieļaujama terapijas uzsākšanas kavēšanās, gadījumos, ja pacientam nav atbildes reakcija uz sapropterīna dihidrohlorīdu.

Testa interpretācija:

- 1) Ja Phe līmenis samazinās par 30%, terapiju turpina. Standarta deva ir 10 mg/kg, kuru var kāpināt līdz 20 mg/kg, ja terapijas efekts nav pietiekošs. Devas piemērošanu veic 1-3 nedēļu laikā, pēc tam jāizvērtē, vai pacientam šī terapija ir piemērota.
- 2) Ja Phe līmenis normalizējas jau 2-6 h laikā pēc sapropterīna nozīmēšanas, tad jādomā, ka Phe līmeņa paaugstināšanās ir bijusi primāra BH4 deficīta dēļ.
- 3) Ja Phe līmenis pilnīgi normalizējas 24 h laikā, pacientam iespējams vai nu primārs BH4 deficīts ar mutācijām *DHPR* gēnā, vai nu pacientam ir klasiskā fenilketonūrija, kurai ir pilna atbildes reakcija uz terapiju ar sapropterīna dihidrohlorīdu.
- 4) Negatīvs rezultāts pēc vienreizējas devas neizslēdz, ka pacientam šī terapija ir neefektīva ilgtermiņā, tāpēc tests atkārtojams garākā laika periodā līdz pat 4 nedēļām, pēc *PAH* gēna analīzes rezultātu saņemšanas.
- 5) Testu neatkārto, ja pacientam genotipā tiek konstatētas divas nulles mutācijas.

Terapijas pārtraukšanas kritēriji

- 1) Pacientam attīstās blaknes, kas rada nopietnus kaitējumus veselībai.
- 2) Pacients nav pietiekami līdzestīgs – netiek izdzertas nozīmētās medikamenta devas, neievēro ārsta un uztura speciālista rekomendācijas, neveic regulāras Phe līmeņa kontroles, neierodas uz kontroles vizītēm
- 3) Medikamenta efektivitāte nav pietiekama *

*par pietiekamu medikamenta efektivitāti tiek uzskatīta, ja izpildās visi zemāk minētie kritēriji:

- a. Phe tolerance ir par >100% lielāka nekā sagaidāmā;
- b. nepieciešamā aminoskābju substitūcija ir par 50% mazāka nekā vecumam/svaram atbilstošā;
- c. >75% no Phe mērījumiem ir normas robežās.

Ārstēšanas mēģinājums pacientiem ar zināmu genotipu

Pacientam tiek uzsākts ārstēšanas mēģinājums ar sapropterina dihidrohlorīdu, ja:

- a. Pacientam ir atrastas divas mutācijas *PAH* gēnā, kas pēc literatūras datiem vai simulācijām atbilst genotipam, kas atbild terapijai ar sapropterina dihidrohlorīdu;
- b. Pacients līdz šim ir bijis līdzestīgs un nav novērojama fenilketonūrijai raksturīgā simptomātika.

Ārstēšanas mēģinājums

- 1) Sagatavošanās fāze, kurā tiek noteikta maksimālā fenilalanīna (Phe) tolerance, ņemot vērā šādu algoritmu:
 - Phe ap 6 mg% - nemainīt Phe uzturā;
 - Phe < 6 mg% - palielināt Phe daudzumu uzturā par 20%;
 - Phe > 6mg% - samazināt Phe daudzumu uzturā par 10-30%.
- 2) Ārstēšanas izmēģinājuma fāze:
 - a) Nozīms sapropterina dihidrohlorīdu 10 mg/kg;
 - b) Uztura speciālists analizē uztura dienasgrāmatu ik 2 nedēļas 3 dienu garumā;
 - c) Aprēķina, kā izmainījies Phe tolernace;
 - d) Turpina testu līdz sasniegta stabila fāze;
 - e) Ja nav sasniegts terapijas mērķis * apspriežama devas paaugstināšana līdz 20 mg/kg.

Terapijas mērķis ārstējot pacientus ar sapropterīna dihidrohlorīdu:

- 1) palielināt tolerējamo Phe vismaz par 100%;
- 2) samazināt nepieciešamo aminoskābju substitūciju vismaz par 50%.
- 3) Vairāk nekā 75% no Phe mērījumiem iekļaujas vecuma normas robežās.

Ārstēšana pacientiem, kuriem nozīmēta terapija ar sapropterīna dihlorīdu

- 1) Pacients ik dienu saņem terapiju ar sapropterina dihidrohlorīdu deva 5-20 mg/kg.
- 2) Nepieciešamības gadījumā papildus nozīmē aminoskābju maisījumu un produktus bez Phe, bet ne vairāk kā 50% apjomā no nepieciešamā.

Terapijas pārtraukšanas kritēriji

- 1) Pacientam attīstās blaknes, kas rada nopietnus kaitējumus veselībai
- 2) Pacients nav pietiekami līdzestīgs – netiek izdzertas nozīmētās medikamenta devas, neievēro ārsta un uztura speciālista rekomendācijas, neveic regulāras Phe līmeņa kontroles, neierodas uz kontroles vizītēm
- 3) Medikamenta efektivitāte nav pietiekama *

*par pietiekamu medikamenta efektivitāti tiek uzskatīta, ja izpildās visi zemāk minētie kritēriji:

- a. Phe tolerance ir par >100% lielāka nekā sagaidāmā;
- b. nepieciešamā aminoskābju substitūcija ir par 50% mazāka nekā vecumam/svaram atbilstošā;
- c. >75% no Phe mērījumiem ir normas robežās.

Literatūra:

1. Muntau AC, du Moulin M, Feillet F. Diagnostic and therapeutic recommendations for the treatment of hyperphenylalaninemia in patients 0-4 years of age. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Sep 29;13(1):173. doi: 10.1186/s13023-018-0911-
2. Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria *Lancet.* 2010 Oct 23;376(9750):1417-27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0.
3. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A et al., The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Oct 12;12(1):162. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
4. Anjema K, van Rijn M, Hofstede FC, Bosch AM et al., Tetrahydrobiopterin responsiveness in phenylketonuria: prediction with the 48-hour loading test and genotype *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jul 10;8:103. doi: 10.1186/1750-1172-8-103

Izstrādāšanas datums: 28.01.2020.

Izstrādātājs: pediatre Madara Kreile