

FENİLKETONÜRİDE YENİ BİR TEDAVİ: PEGVALİASE

A NEW THERAPY IN PHENYLKETONURIA: PEGVALİASE

Geliş Tarihi: 16.11.2018 Kabul Tarihi: 27.12.2018

Büşra ERDAL*, Zeynep CAFEROĞLU**

ÖZET

Fenilketonüri (FKÜ) fenilalanin hidroksilaz enzimidaki yetersizlik sonucu oluşan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. FKÜ tedavisinin temel taşı; düşük fenilalanin (FA) içeriğine sahip olan diyet tedavisidir. FA kısıtlı diyet tedavisi ciddi kognitif bozuklukları önlese de özellikle ergenlik ve yetişkinlik döneminde gerek kendileri gerekse aileleri için diyetle uyum ile ilgili sorunlar artmaktadır. Bu nedenle, diyet tedavisine alternatif ya da diyet tedavisindeki kısıtlamaları azaltabilecek yeni alternatif yöntemler araştırılmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Mayıs 2018'de onaylanan Pegvaliase, FKÜ'lü yetişkinler için umut vaat eden bir enzim tedavisi olmuştur. Enzim ikamesi olarak verilen Pegvaliase, kandaki fazla FA' yı düşük düzeylerde amonyak ve toksik olmayan trans-sinamik asite dönüştürür. Yapılan klinik çalışmalarda, FKÜ'lü yetişkinlerde Pegvaliase'in kan FA düzeyini azaltmada etkili olduğu ve hastaların diyetlerinde doğal protein kaynaklarından sağlanan protein ve FA miktarını artırırken, medikal besinlerle sağlanan protein miktarını azalttığı gösterilmiştir. Pegvaliase ile tedavi edilen hastaların bazıları FA' dan kısıtlı olmayan bir diyetle geçerken, diğerleri FA' dan kısıtlı diyet uygulamaya devam etmiştir. Sonuç olarak, Pegvaliase tedavisi henüz çok yeni bir yöntemdir ve diyet tedavisi ile ilişkisinin açıklanabilmesi için, bu konuda yapılacak çok daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Fenilketonüri, Pegvaliase, PEG-PAL, Yeni tedavi, Yetişkin.

Sorumlu Yazar:

Adı Soyadı: Büşra Erdal

Adres: Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Kayseri, Türkiye

E-mail: dyt.busra@hotmail.com

ABSTRACT

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disease caused by deficiency in phenylalanine hydroxylase enzyme. The cornerstone of PKU therapy is dietary therapy with low phenylalanine (Phe) content. Although Phe restricted diet therapy prevents severe cognitive disorders, the dietary adherence problems experienced for both themselves and their families are increasing especially in adolescence and adulthood. Therefore, new alternative methods to dietary therapy or to reduce restrictions in the diet are being investigated. Pegvaliase, approved by the U.S. Food and Drug Administration in May 2018, has been a promising enzyme therapy for adults with PKU. Pegvaliase, given as enzyme substitution, converts excess Phe in the blood into low levels of ammonia and non-toxic trans-cinnamic acid. In clinical studies, it has been shown that Pegvaliase is effective in decreasing the blood Phe level in adults with PKU and increase the amount of protein and Phe provided by natural protein sources in their diets and decrease the amount of protein provided by medical foods. Some patients treated with Pegvaliase applied an unrestricted diet, while others continued to use a restricted diet from the Phe. In conclusion, Pegvaliase therapy is a very new method, and furthermore research is needed to explain its relationship with diet therapy.

Key Words: Phenylketonuria, Pegvaliase, PEG-PAL, New therapy, Adult.

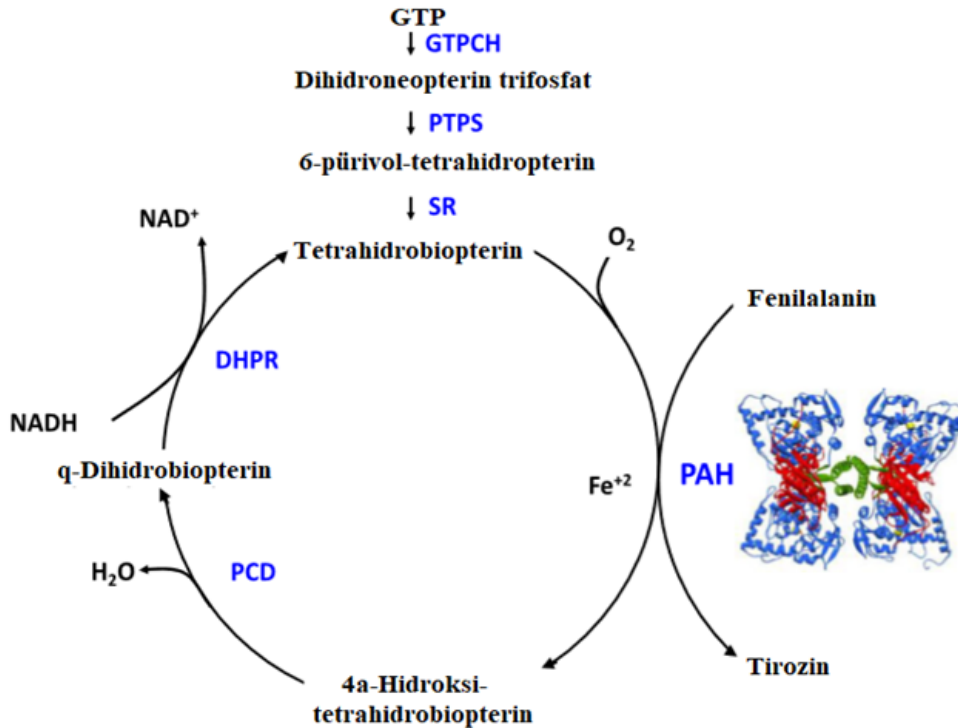
* Büşra Erdal, Diyetisyen. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, KAYSERİ.

**Zeynep Caferoğlu, Dr. Öğr. Üyesi. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, KAYSERİ

GİRİŞ

Fenilketonüri (FKÜ) fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzimini kodlayan gendeki varyantlar sonucunda, fenilalanin (FA) metabolizmasındaki bozukluklar ile karakterize doğuştan gelen otozomal resesif geçişli metabolik hastalıktır. FAH enzimi normalde tetrahidrobiopterin (BH4), moleküller oksijen ve demirin kofaktörlüğünde FA' yı tirozine dönüştürür. FAH eksikliği/yetersizliği FA' nın kanda ve beyinde birikmesine neden olur (Şekil 1) (Wegber, MacDonald et al. 2017). FKÜ'nün görülme sıklığı, dünya çapında etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında değişmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri (ABD)' nde 1:10.000, Kanada'da 1:22.000, Finlandiya'da

1:200.000, İrlanda'da 1:4.500 ve Türkiye'de 1:2600 olmak üzere en yüksek seviyede görülmektedir (El- Metwally, Al- Ahaidib et al. 2018). FKÜ tedavi edilmediğinde geri dönüşü olmayan zihinsel gerilik, mikrosefali, motor bozukluk, ekzematöz döküntü, otizm, nöbet gelişimi, gelişimsel sorunlar, anormal davranışlar ve psikiyatrik semptomlar görülmektedir. Beyin disfonksiyonunun patogenezi henüz net bir şekilde açıklanamamıştır. Yüksek kan FA konsantrasyonları nörobiyolojik sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğundan, mevcut tedaviler kan FA konsantrasyonunu azaltmayı amaçlamaktadır (Wegber, MacDonald et al. 2017).



Şekil 1. Fenilalanin hidroksilasyon sistemi (1)

BH4: Tetrahidrobiopterin; DHPR: Dihidropteridin redüktaz; GTP: Guanin trifosfat; GTPCH: GTP siklohidrolaz; FAH: Fenilalanin hidroksilaz; PCD: Fenilalanin karbinolamin- 4a-dehidrataz; PTPS: 6-pürivol-tetrahidropterin sentaz; SR: Sepiapterin redüktaz.

Yeni doğan tarama programlarının uygulanmasıyla FKÜ' nün erken tanı ve tedavisine olanak tanınmıştır. FA düzeylerinin erken ve sürekli yönetimi, bu hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (Mahan, Gandhi et al. 2018). FKÜ tedavisinin temel taşı; düşük FA içeriğine sahip diyet tedavisidir (Wegber, MacDonald et al. 2017). Diyet tedavisinin amacı kan FA düzeyini azaltarak beyindeki FA düzeyini düşürmektir. FA' dan kısıtlı diyet doğal protein kaynaklarının tüketimini azaltmakta, doğal protein kaynaklarının yerine özel beslenme ürünleri ile hastaların protein gereksinimleri karşılanmaktadır. Yüksek protein içeren et, kurubaklagil, yumurta, süt ve süt ürünleri vb. besinler biyokimyasal bulgular doğrultusunda diyetten çıkarılmaktadır. Karbonhidrat ve yağlar enerjinin önemli bir kaynağıdır. Gereken protein ise FA içermeyen aminoasit desteği ile sağlanmaktadır (Wegber, MacDonald et al. 2017; Ülker ve Şanlıer 2018). FA kısıtlı diyet tedavisi ciddi kognitif bozuklukları önlese de özellikle ergenlik ve yetişkinlik döneminde gerek kendileri gerekse aileleri için yaşanan sorunlar da artmaktadır (Mahan, Gandhi et al. 2018; Ülker ve Şanlıer 2018). FKÜ' de diyet tedavisine ek olarak verilen L-aminoasitlerin yanı sıra bazı klinikler glikomakropeptid (GMP) ve büyük nötral aminoasitler (BNAA) gibi diyetle ek takviyeler kullanmaktadır. Bazı hastalar BH4 (sapropterin dihidroklorit) ile tedavi edilmektedir. ABD Besin ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2007 yılında sapropterin dihidrokloridin FKÜ tedavisinde kullanılması onaylanmıştır. Ancak her

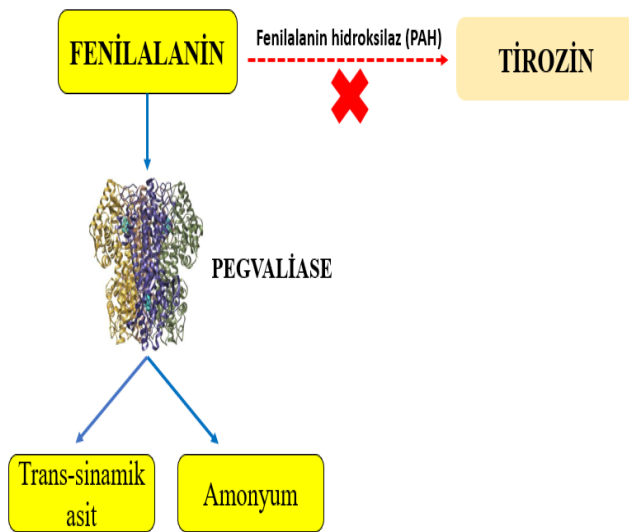
FKÜ'lü bireyde bu tedavinin olumlu sonuçlar vermediği dikkate alınmalıdır. Her ne kadar FA sınırlı diyetdeki besin çeşitliliğinin sağlanmasına imkân verse de tamamen diyetin sonlandırılmasını sağlayamamaktadır (Wegber, MacDonald et al. 2017; Ülker ve Şanlıer 2018).

Amerikan Medikal Genetik ve Genomik Akademisi'nin hazırladığı rehberine göre; tüm hastalarda kan FA konsantrasyonunun 120-360 µmol/L arasında kalması önerilmektedir. Bu rehberine göre iyi uygulanabilen diyet tedavisine ek olarak hastalara sapropterin dihidroklorit tavsiye edilmeli ve duyarlılığı değerlendirilmelidir. Ancak, sapropterin dihidroklorürün farmakolojik miktarlarının etki göstermesi için rezidüel FAH enzim aktivitesine ihtiyaç duyulur. Bu nedenle, FAH eksikliği olan hastaların sadece %25-50'sinin bu tedaviye yanıt verdiği gösterilmiştir (Vockley, Andersson et al. 2014). Yakın zamana kadar, diyet kısıtlamalarına ve sapropterin dihidrokloride yanıt vermeyen hastalar için başka bir farmakolojik tedavi seçeneği bulunmamaktaydı (Mahan, Gandhi et al. 2018). Ancak, FAH'dan bağımsız olarak fonksiyonlarını yerine getiren ve yüksek kan FA konsantrasyonlarına sahip FKÜ'lü yetişkinler için umut vaat eden 'Pegvaliase' Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Mayıs 2018'de onaylanarak yeni bir enzim tedavisi olarak sunulmuştur (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 2018).

Pegvaliase (PEG-PAL)

Pegvaliase, N-hidroksisüksinimit (NHS)- metoksipolietilen glikole (PEG) rekombinant fenilalanin

amonyum liyazın (rAvPAL) konjuge edilmesiyle elde edilen ve FA'yı metabolize eden bir enzimdir (Tablo 1) (BioMarin 2018). Fenilalanin amonyum liyaz (PAL) enzimi memelilerde bulunmamaktadır (Longo, Harding et al. 2014). rAvPAL, *Anabaena variabilis*'den sağlanan PAL genini içeren bir plazmid ile transforme edilmiş ve *Escherichia coli* bakterisinde üretilmiştir (BioMarin 2018). rAvPAL'in immünojenitesini azaltmak için pegile edildikten sonra PEG-PAL elde edilmektedir (Longo, Harding et al. 2014). Enzim ikamesi olarak verilen PEG-PAL, kandaki fazla FA'yı düşük düzeylerde amonyak ve toksik olmayan trans-sinamik asite dönüştürür (Şekil 2). Bu yeni tedavi seçeneği FKÜ'lü hastaların rezidüel FAH aktivitesinden bağımsız olarak FA'yı metabolize etmelerine izin verir. Pegvaliase, mevcut tedavilere rağmen FA konsantrasyonları kontrol altına alınamayan ($\geq 600 \mu\text{mol/L}$) yetişkin FKÜ hastalarındaki kan FA konsantrasyonlarını azaltabilir. (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 2018).



Şekil 2. Pegvaliase'in etki mekanizması

Klinik Çalışmalar

Longo, Harding ve arkadaşları (2014) ilk kez insanlar üzerinde; subkutanöz olarak verilen rAvPAL-PEG'in FKÜ'lü yetişkin hastalarda FA konsantrasyonunu güvenli bir şekilde azaltıp azaltmayacağını belirlemek amacıyla FAZ-1 çalışmasını başlatmışlardır. Bu çalışma; ABD metabolik hastalık kliniklerinde kan FA konsantrasyonu $\geq 600 \mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde olan 18 yaş ve üzerindeki FKÜ'lü bireylerle yapılmıştır. Tüm katılımcıların klasik FKÜ tanısı (tanı anında FA konsantrasyonu $>1200 \mu\text{mol/L}$) ve diyet tedavisine uyumsuzluk öyküsü bulunmaktaydı. Katılımcılar ilaç tedavisine başlamadan önceki 4 hafta boyunca ve başladıktan sonraki 6 hafta boyunca diyetlerinde önemli bir değişiklik yapılmadan kendi diyetlerini tüketmeye devam etmişlerdir. Ancak çalışma sırasında katılımcıların diyet analizi yapılmamıştır. rAvPAL-PEG; 0.001, 0.003, 0.010, 0.030, ve 0.100 mg/kg olmak üzere artan dozlarda, her bir doz tek seferde subkutanöz enjeksiyon ile verilmiştir. Her doz grubunda 5 kişi, toplamda 25 kişi üzerinde yapılmıştır. 0.001 ile 0.03 mg/kg arasındaki dozlarda kan FA konsantrasyonu anlamlı olarak azalmamıştır. 0.100 mg/kg olarak verilen Pegvaliase başlangıçtaki ortalama kan FA konsantrasyonu $1113 \mu\text{mol/L}$ 'den 6. günde $510 \mu\text{mol/L}$ 'ye (%52 oranında azalma) düşürmüştür. İlaç uygulamasından sonraki 10-21. günler arasında kan FA konsantrasyonu başlangıçtaki düzeyine dönmeye başlamış ve 21. günde $1031 \mu\text{mol/L}$ 'ye ulaşmıştır. Çalışmanın sonuna kadar (42.güne kadar) bu düzeyde kalmıştır. Çalışmanın sonuçla-

rına göre Pegvalias'in subkutanöz olarak 0.100 mg/kg'a kadar tek bir dozda uygulanması, FKÜ'lü yetişkin hastalarda oldukça güvenli bulunmuş ve iyi tolere edilmiştir. Ancak katılımcıların diyetleri analiz edilmediğinden dolayı diyetin karıştırıcı bir değişken olabileceği söylenmiştir.

FKÜ'lü bireylerin Pegvalias ile tedavisinde indüksiyon, titrasyon ve idame dozları için Pegvalias'in etkisi, güvenilirliği ve immün yanıtını değerlendirmek amacıyla açık etiketli, 24 hafta süren FAZ-2 çalışması (NCT01560286, 165-205) yapılmıştır. 18-70 yaş arasındaki, çalışma öncesindeki 6 ayda ortalama kan FA konsantrasyonu ≥ 600 $\mu\text{mol/L}$ olan 24 kişi dahil edilmiştir. Yirmi dört haftalık çalışmayı tamamlayan katılımcılar Pegvalias'in uzun dönemdeki etkisini inceleyen PAL-003 çalışmasına (NCT00924703) dahil edilmiştir. PAL-003 çalışmasında 25. haftadan başlayarak uzun süreli Pegvalias tedavisiyle ilişkili etki, güvenilirlik ve immün yanıt değerlendirilmiştir. Tedavinin indüksiyon dozu 4-8 hafta boyunca 2.5 mg/hafta olarak başlanmıştır. Kan FA konsantrasyonu ≤ 600 $\mu\text{mol/L}$ 'ye ulaşmaya kadar en az 4 haftada bir ilacın dozu ve uygulama sıklığı artırılarak idame dozuna ulaşılmıştır. Maksimum idame dozu 75 mg/gün olarak haftada 5 gün verilmiştir (375 mg/hafta). Katılımcılara Pegvalias tedavisine başlamadan önceki 4 hafta boyunca ve çalışma bitimine kadar diyetlerindeki total protein alımında (medikal besinler ya da doğal protein kaynaklarından sağlanan) değişiklik yapmamaları talimatı verilmiştir. Kan FA konsantrasyonu ya da metabolik ihtiyaçlar gibi faktörler araştırmacının

kararına bırakılmıştır. Örneğin; hipofenilalaninemi durumunda (kan FA konsantrasyonu < 30 $\mu\text{mol/L}$) ilaç dozu azaltımından sonra diyetine devam eden katılımcılar diyetisyen rehberliğinde medikal besinleri diyetlerinden çıkarmışlardır. Diyetten elde edilen protein ve FA alımları 4 haftada 1 kez klinik ziyaretten önceki tutulan 3 günlük besin tüketim kayıtlarıyla değerlendirilmiştir. Günlük diyet protein alımı, üç günlük ortalama protein ve FA alım oranı kullanılarak hesaplanmıştır. 24 haftanın sonunda hedeflenen FA konsantrasyonuna (≤ 600 $\mu\text{mol/L}$) 24 hastanın 11'i (%46) ulaşmış, 13 hasta hedef konsantrasyona ulaşamamıştır. Hedef konsantrasyona ulaşan hastaların kan FA konsantrasyonu başlangıçta ortalama 1135 $\mu\text{mol/L}$ 'dir ve 11. haftada (ortalama kan FA: 508 ± 483 $\mu\text{mol/L}$) hedeflenen kan FA konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Bu grupta çalışmanın başlangıcından 24. haftaya kadar diyetten sağlanan FA miktarı (1355 ± 954 mg/hafta- 1814 ± 1316 mg/hafta) ve protein miktarı (59.7 g/gün- 68.2 g/gün) artmıştır, uzun süreli tedavide de artmaya devam etmiştir. Hedef konsantrasyona ulaşamayan hastaların kan FA konsantrasyonu başlangıçta ortalama 1198 $\mu\text{mol/L}$ 'dir ve 48. haftada (ortalama kan FA: 557 ± 389 $\mu\text{mol/L}$) hedeflenen kan FA konsantrasyonuna ulaşılmıştır. Bu grupta çalışmanın başlangıcından 24. haftaya kadar diyetten sağlanan FA miktarı (1884 ± 1113 mg/hafta- 1864 ± 914 mg/hafta) ve protein miktarı (71.3 g/gün- 67.0 g/gün) nispeten değişmemiştir ancak 24. haftadan sonra protein alımında artışlar meydana geldiği için uzun süreli tedaviye devam

edilmiştir. Ayrıca ilaca karşı üretilen antikorların insidansı ve titreleri 24. haftada hedef doza ulaşan grupta ulaşamayan gruba göre daha düşük düzeyde bulunmuştur (Zori, Thomas et al. 2018).

PAL-003 çalışması devam etmekte olan açık etiketli Pegvalias dozlarının uzun dönemdeki etkisini inceleyen FAZ-2 çalışmasıdır. Katılımcılar daha önce yapılan çalışmalarda Pegvalias dozlarını devam etmişler ve kan FA konsantrasyonlarını 60 ile 600 µmol/L arasında olacak şekilde doz ayarlamaları yapılmıştır. Katılımcılar FA' dan kısıtlı bir diyetle bağlı kalmak zorunda bırakılmamış ancak çalışmaya başladıklarında aldıkları diyet protein miktarını sürdürmeleri söylenmiştir. Çünkü böylelikle sonuçlar protein alımındaki değişikliklerden ziyade ilaca atfedilebilecektir. Kan FA düzeyinin düşük olduğu hastalarda gerekli olduğunda diyetdeki protein miktarı araştırmacılar tarafından artırılmıştır. Diyetten sağlanan protein ve FA miktarları 3 günlük besin tüketim kayıtları analiz edilerek sağlanmıştır. Çalışmaya 68 kişi dahil edilmiştir. Kan FA konsantrasyonu kişilerin %78.7'sinde ≤ 120 µmol/L'nin, %80.0'inde ≤ 360 µmol/L'nin ve %82.5'inin ≤ 600 µmol/L'nin altına düşmüştür. Katılımcıların başlangıçta diyetten sağladığı protein miktarı ortalama 69.4 g/gün (etkilenmeyen popülasyon için tavsiye edilen alım miktarına yakın) olarak belirlenmiş ve çalışma boyunca sabit kalmıştır (Longo, Zori et al. 2018).

İlk FAZ-3 çalışması olan PRISM-1, FKÜ'lü hastalarda FA düzeylerinin azaltılmasında Pegvalias'e in güvenilirliğini ve etkinliğini göstermeyi amaçlamıştır. Toplamda kan FA konsantrasyonu ≥ 600

µmol/L olan 261 katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar ilacın idame dozunu 20 mg/gün veya 40 mg/gün olarak almak üzere randomize edilmiştir. Çalışma belirlenen idame dozlarına ulaşılana kadar 4 haftalık bir indüksiyon aşamasını takiben titrasyon aşamasını içermektedir. Belirlenen idame dozlarını tolere edemeyen katılımcılar uzun süreli etkililik çalışması olan PRISM-2 çalışmasının 4. bölümüne dahil edilmiştir. Katılımcılar her klinik ziyaretten önceki 3 gün için medikal besinler ve doğal besinlerden sağlanan tüm protein alımlarını kaydetmişler ve bu besin tüketim kayıtları diyetisyenler tarafından analiz edilmiştir. Katılımcılardan başlangıçtaki miktarın %10'u içinde kalacak şekilde medikal ve doğal besinlerden tutarlı protein alımını sürdürmeleri istenmiş ve günde 3 kez öğünlerle birlikte 500 mg tirozin takviyesi verilmiştir. Kan FA düzeyi ≤ 30 µmol/L olduğunda, katılımcıların diyetlerindeki doğal protein alımları artırılmış ve/veya medikal besinlerden gelen protein azaltılmıştır: doğal protein alımı RDA' dan az olan katılımcıların, doğal protein alımı 10 g/gün artırılmış, medikal besinlerden protein alımı 5g/gün azaltılmıştır. Doğal protein alımı RDA' dan fazla olan katılımcıların, doğal protein alımı RDA' nın 2 katını geçmeyecek şekilde %10 artırılmış ve medikal besinlerden protein alımı 5g/gün azaltılmıştır; eğer doğal protein alımı $>RDA'$ nın 2 katı ise katılımcılardan mevcut diyet protein alımlarını sürdürmeleri istenmiştir (Thomas, Levy et al. 2018).

Tablo 1. Pegvalias'in genel özellikleri

Genel İsim	Pegvalias-pqpz		
Ticari İsim	Palyziq		
İlaç Sınıfı	Rekombinant PAL		
Formülasyon ve Uygulanması	Subkutanöz enjeksiyon ile cilt altına infüzyon edilen 2.5 mg/0.5 mL, 10 mg/0.5 mL ve 20 mg/mL olarak tek dozluk şırıngalarda bulunmaktadır. Hipersensitivite reaksiyonlarını önlemek için tedavi öncesi antihistaminikler veya antipiretikler kullanılmaktadır.		
İlaç Etkileşimi	Pegile edilmiş ürünler		
Depolama	Buzdolabında saklanmalıdır. Oda sıcaklığında 30 güne kadar saklanabilir.		
Farmakokinetik	Parametre	Günde 1 kez	Günde 1 kez
		20 mg/gün	40 mg/gün
	Zirve konsantrasyona ulaşma süresi (Tmax, medyan)	~ 8 saat	~ 8 saat
	Yarılanma süresi	47 saat	60 saat

PRISM-1'in birincil amacı, kan FA konsantrasyonlarındaki değişiklikleri değerlendirmek; ikincil amacı, 'Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Derecelendirme Ölçeği IV (ADHD RS-IV)' ve 'Duygu Durum Profil Ölçeği (POMS)' ile nöropsikiyatrik değişiklikleri değerlendirmektir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, başlangıçtaki ortalama kan FA konsantrasyonuna ($1232.7 \pm 386.36 \mu\text{mol/L}$) göre katılımcıların 12. aydaki ortalama kan FA konsantrasyonu ($564.5 \pm 531.2 \mu\text{mol/L}$) %51 oranında, 24. aydaki kan FA konsantrasyonu ($311.4 \pm 426.6 \mu\text{mol/L}$) %68.7 oranında azalmıştır. Katılımcıların %60.7'si rehberlerde önerilen

kan FA düzeyine ($\leq 360 \mu\text{mol/L}$); %51.2'si normal kan FA düzeyine ($\leq 120 \mu\text{mol/L}$) ulaşmayı başarmıştır. Toplam günlük ortalama (SS) protein alımı; başlangıçta 68.8 (32.2) g, 12. ayda 71.6 (24.3) g, 24. ayda 77.4 (20.8) g olmak üzere nispeten değişmemiştir. Medikal besinlerden gelen protein alımı; başlangıçta 26.3 (28.5) g, 12. ayda 24.2 (26.0) g, 24. ayda 18.4 (25.2) g olmak üzere azalmıştır. Diyetten gelen FA alım miktarı; başlangıçta 1700.2 (1194.4) mg, 12. ayda 2123.2 (1302.2) mg, 24. ayda 2679.7 (1285.7) mg olmak üzere artmıştır. ADHD RS-IV skorlarındaki düşüşler uzun dönem Pegvalias ile tedavinin dikkat belir-

tilerinde düzelme olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, POMS skorları da kan FA düzeylerine paralel olarak zamanla düzelmiştir (Thomas, Levy et al. 2018).

PRISM-2 çalışması, daha önce FAZ-2 ya da FAZ-3 çalışmalarında Pegvaliase tedavisi alan yetişkinlerin dahil edildiği, 4 bölümden oluşan FAZ-3 çalışmasıdır. PRISM-1 çalışmasında 20 mg veya 40 mg idame dozuna ulaşanlar PRISM-2 çalışmasının 1. bölümünde devam etmiştir. İkinci bölümde hastalar aynı dozlarda Pegvaliase kullanımına (20 mg-40 mg/gün) devam etmek (n=58) ya da plaseboya geçmek (n=28) üzere randomize edilmiştir. Üçüncü bölümde katılımcılar tekrardan PRISM-1'de aldıkları tedavi dozlarıyla çalışmaya devam etmişlerdir. Çalışmanın 4. bölümünde (halen devam etmekte) Pegvaliase dozu etkinlik ve tolerasyonuna göre 5 ile 60 mg/gün arasında ayarlanmıştır. Diyetteki protein ve FA miktarları diyetisyenler tarafından 3 günlük besin tüketim kayıtları analiz edilerek sağlanmıştır (Thomas, Levy et al. 2018).

İkinci bölümde gerçekleşen randomize çalışmanın sonuçlarına göre 8 haftanın sonunda tedavi ve plasebo gruplarının kan FA konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.0001). Tedavi grubunun kan FA konsantrasyonu sabit kalırken, plasebo gruplarında kan FA konsantrasyonu hızlı bir şekilde başlangıçtaki düzeylerine doğru artmaya başlamıştır. Toplam diyet proteininin %75'inden fazlası medikal besinlerden sağlanan FA' dan kısıtlı bir diyet programını izleyen 5 hasta bulunmaktadır. Çalış-

ma sırasında katılımcıların diyet protein alımları değişmemiş ve yapılan analizlere göre protein alımının çalışma sonuçlarını etkilemediği belirtilmiştir (Harding, Amato et al. 2018).

Pegvaliase'in Uygulanması

Tedavi, ilaca karşı hipersensitivite reaksiyonlarını hafifletmeye yardımcı olmak için indüksiyon, titrasyon ve idame fazı olmak üzere üç aşamada uygulanır (Tablo 2). Tedaviye başlamadan önce hastaların başlangıçtaki kan FA konsantrasyonları ölçülmelidir. Tavsiye edilen başlangıç indüksiyon dozu, 4 hafta boyunca haftada bir kez subkutanöz olarak 2.5 mg'dır. Dozun titrasyonu hastanın tolerasyonu baz alınarak en az 5 hafta boyunca adım adım uygulanmalı ve günde bir kez subkutanöz olarak 20 mg dozuna ulaşılmalıdır. Bazı hastalar da etkili idame dozuna ulaşılan kadar tedaviye cevap vermeyebilir. Böyle durumlarda ilacın etkili, tolerasyonunun sağlandığı en düşük doz kullanılmalıdır. Ulaşılan günde bir kez 20 mg dozuna en az 24 hafta boyunca devam edilmelidir. 24 haftanın sonunda hastanın başlangıçtaki kan FA konsantrasyonunda %20 oranında azalma yoksa ya da kan FA konsantrasyonu ≤ 600 $\mu\text{mol/L}$ ise maksimum doz olan günde bir kez 40 mg dozuna çıkılmalıdır. Üretici firma (BioMarin Pharmaceutical) 16 hafta sonrasında maksimum doz 40 mg/gün verildiğinde eğer tedaviye cevap alınmıyorsa tedavinin sonlandırılmasını önermektedir.

Tedavi süresi boyunca hastalar sağlık personelleri tarafından izlenmeli ve doz yönetimi yapılmalıdır. Tedaviye başladıktan idame dozuna ulaşıncaya

kadar her 4 haftada 1 kan FA konsantrasyonları ölçülmelidir. İdame dozuna ulaşıldıktan sonra ise tavsiye edilen kan FA kontrolünü değerlendirmek için periyodik olarak kan FA monitorizasyonu önerilmektedir. Pegvaliase ile tedavi boyunca hastaların diyetel protein ve FA alımları izlenmeli ve gerektiğinde diyet planlarında değişiklikler yapılmalıdır. Pegvaliase tedavisinin titrasyonu ve idamesi sırasında hastaların kan FA konsantrasyonları 30 µmol/L'nin altına düşebilir. Klinikte kabul edilebilir kan FA konsantrasyonu 30 µmol/L'nin üzeri olduğu için böyle durumlarda istenilen kan FA konsantrasyonlarına ulaşmak için ilacın dozu azaltılmalı ya da diyetle protein ve FA alımı tekrar düzenlenmelidir (Mahan, Gandhi et al. 2018; BioMarin 2018; Markham 2018).

Pegvaliase'ın Güvenilirliği ve Tolerasyonu

FAZ-3 çalışmalarından elde edilen verilere göre Pegvaliase çoğu insanda yönetilebilir yan etki profiline sahiptir. Yan etkiler daha çok ilk 6 ayda olmak üzere ilacın indüksiyon ve titrasyon aşamalarında görülmektedir. En yaygın yan etkiler: enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, eklem ağrısı, hipersensitivite reaksiyonları, baş ağrısı, en az 14 gün süren cilt reaksiyonları, kaşıntı, bulantı, karın ağrısı, boğaz ağrısı, kusma, öksürük, ishal ve yorgunluktur. Tüm hastalarda ilaca karşı üretilen antikor düzeyleri (IgG, IgM) artmıştır. Genel olarak düşük antikor düzeylerine sahip hastalar kan FA konsantrasyonlarında daha fazla düşüş gözlenmiştir (Mahan, Gandhi et al. 2018; BioMarin 2018; Longo, Zori et al. 2018; Thomas, Levy et al. 2018).

Tablo 2. Tavsiye edilen doz rejimi (BioMarin 2018)

Tedavi	Pegvaliase Dozu	Süre
İndüksiyon	Haftada 1 kez 2.5 mg	4 hafta
Titrasyon	Haftada 2 kez 2.5 mg	1 hafta
	Haftada 1 kez 10 mg	1 hafta
	Haftada 2 kez 10 mg	1 hafta
	Haftada 4 kez 10 mg	1 hafta
	Günde 1 kez 10 mg	1 hafta
İdame	Günde 1 kez 20 mg	24 hafta
Maksimum	Günde 1 kez 40 mg	16 hafta

Ayrıca, tedavi süresinin herhangi bir zamanında oluşabilecek anaflaktik risk bulunmaktadır. Bu konu hakkında hastalara gerekli bilgiler verilmeli

ve ilacın ilk uygulaması gözetim altında yapılmalıdır (Mahan, Gandhi et al. 2018; BioMarin 2018).

Pegvaliase 'ın Özel Gruplarda Kullanımı

Pegvaliase ile tedavi edilen FKÜ'lü olmayan hayvan çalışmalarındaki bulgulara dayanarak, gebe bir kadına uygulandığında fetal zararlara (böbrek, akciğer, gözde oluşan malformasyonlar, cinsel olgunlaşmanın gecikmesi vb.) neden olabilir. Ayrıca, FKÜ'lü gebelerde 30 µmol/L'nin altındaki kan FA konsantrasyonları, olumsuz fetal sonuçlarla ilişkili olabilir. Gebelik sırasında kan FA konsantrasyonları izlenmeli ve 30 µmol/L'nin altındaki kan FA konsantrasyonlarını önlemek için Pegvaliase dozu ayarlanmalı veya diyetteki protein ve FA alımı düzenlenmelidir. Bununla birlikte olumsuz etkilerini belirlemek için gebelikte yeterli veri yoktur. Eğer kişi ilacı kullanırken gebe kalırsa mutlaka ilacı kullandığını ilgili sağlık personeline bildirmelidir (Mahan, Gandhi et al. 2018; BioMarin 2018).

Pegvaliase'in anne sütünde varlığı, emzirilen bebekler üzerindeki ve süt oluşumundaki etkisi üzerine yeterli veri bulunmamaktadır. Bir hayvan çalışmasında, doğum öncesinde/sonrasında kullanılan Pegvaliase'in hayvanın sütünde bulunduğu ve laktasyon sırasında yavru ağırlığını ve sağ kalımını azalttığı gösterilmiştir (BioMarin 2018). Ancak, yavruda ilacın sistemik emilimi gözlenmemiştir. Ayrıca, Pegvaliase anne sütünde düşük FA konsantrasyonuna neden olabilir. Bununla birlikte, emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilgili yararları göz önüne alındığında Pegvaliase tedavisi klinik bir ihtiyaç olarak düşünülebilir. Fakat emzirilen bebek üzerinde Pegvaliase'in yan etkileri olabileceği ya da altta yatan diğer etkiler un-

utulmamalıdır. Pegvaliase ile tedavi edilen emziren kadınlarda kan FA konsantrasyonları izlenmelidir (BioMarin 2018).

Pegvaliase günümüzde 18 yaşından büyük hastalarda kullanılmak üzere onaylanmıştır. Pediatrik veya geriatrik popülasyonda güvenliği ve etkinliği belirlenmemiştir (BioMarin 2018).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Pegvaliase, mevcut FKÜ tedavilerinden farklı bir etki mekanizmasına sahiptir ve FKÜ'lü tüm yetişkinler için, özellikle de sapropterin veya diyet tedavilerinde beklenen yanıtı göstermeyenler için potansiyel bir farmakolojik seçenek sağlayabilir. Tüm tedavilerde olduğu gibi, Pegvaliase ile tedavinin de yararları ve riskleri bulunmaktadır. Bu durum sağlık personelleri tarafından hastalar için uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesinde dikkate alınmalıdır. Yapılan klinik çalışmalar ile Pegvaliase kan FA konsantrasyonu 600 µmol/L'den fazla olan yetişkinlerde kan FA konsantrasyonunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, Pegvaliase ile tedavi edilen FKÜ'lü hastaların diyetlerinde doğal protein kaynaklarından sağlanan protein ve FA miktarının arttığı, medikal besinlerden sağlanan protein miktarının ise azaldığı görülmüştür. İlerleyen dönemde hastaların bazıları FA' dan kısıtlı olmayan bir diyeteye geçerken, diğerleri FA' dan kısıtlı diyet uygulamaya devam etmiştir. Elde edilen veriler ile Pegvaliase tedavi sırasında uygulanması gereken diyet tedavisinin ilkelerini belirlemek oldukça güçtür ve bu konuda henüz bir netliğe varılamamıştır. Tüm bu

sonuçlara rağmen, Pegvalias kullanan FKÜ'lü hastalarda hala FA'nın tirozine dönüşümü sağlanamadığı için eksikliğini önlemek amacıyla hastalara tirozin takviyesi yapılmasının gerekliliği açıktır. Bu nedenle, Pegvalias ile tedavi sürecinde hastaların kan FA düzeyleriyle birlikte diyetlerinde sağlanan protein, FA ve tirozin miktarları diyetisyenler tarafından izlenmeli ve gerekli olduğunda uygun müdahaleler yapılmalıdır. Pegvalias tedavisi alan FKÜ'lü hastalarda diyet yönetimine dair yapılacak çalışmalar hem uygun diyet tedavisinin belirlenmesi hem de olası diyet kısıtlamalarını azaltıcı yöndeki etkisinin ortaya konması ile hastaların yaşam kalitesini iyileştirmeye yardımcı olması açısından oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi. Erişim: 20 Kasım 2018,

<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm608835.htm>

Avrupa Fenilketonüri Derneği. Erişim: 21 Kasım 2018,

<https://www.espkü.org/2018/05/28/pegvalias-palynzigtm-has-been-approved/>

El-Metwally A, Al-Ahaidib LY, Sunqurah AA. et al. The Prevalence of Phenylketonuria in Arab Countries, Turkey, and Iran: A Systematic Review. *BioMed Research International* 2018; 2018:7697210.

Harding CO, Amato R, Stuy M. et al. Pegvalias for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinua-

tion Phase 3 clinical trial. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 124(1):20-26.

Longo N, Harding CO, Burton BK. et al. Single-dose, subcutaneous recombinant phenylalanine ammonia lyase conjugated with polyethylene glycol in adult patients with phenylketonuria: An open-label, multicentre, phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2014; 384:37-44.

Longo N, Zori R, Wasserstein MP. et al. Long-term safety and efficacy of pegvalias for the treatment of phenylketonuria in adults: Combined phase 2 outcomes through PAL-003 extension study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13:108.

Mahan KC, Gandhi MA, Anand S. Pegvalias: A novel treatment option for adults with phenylketonuria. *Current Medical Research and Opinion* 2018; 25:1-5.

Markham A. Pegvalias: First Global Approval. *BioDrugs* 2018; 32(4):391-395.

Pegvalias reçete bilgileri. Novato, CA: BioMarin Pharmaceutical Inc.; 2018.

Thomas J, Levy H, Amato S. et al. Pegvalias for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 124(1):27-38.

Ülker İ, Şanlıer N. Fenilketonüride Beslenme ve Yeni Tedavi Yaklaşımları. *Güncel Pediatri* 2018; 2:187-198.

- Vockley J, Andersson HC, Antshel KM. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2014; 16(2):188-200.
- Zori R, Thomas JA, Natasha S. et al. Induction, titration, and maintenance dosing regimen in a phase 2 study of pegvaliase for control of blood phenylalanine in adults with phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 125(3):217-227.
- Wegber AMJ, MacDonald A, Ahring K. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2017; 12(1):162.