



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

**L'utilizzo della Sapropterina Dicloridrato nei
pazienti pediatrici affetti da Fenilchetonuria:
revisione della letteratura.**

Relatore: Prof.ssa Pigazzi Martina

Laureando: Barbiero Francesca

Matricola n: 1194866

Anno Accademico 2021 – 2022



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

**L'utilizzo della Sapropterina Dicloridrato nei
pazienti pediatrici affetti da Fenilchetonuria:
revisione della letteratura.**

Relatore: Prof.ssa Pigazzi Martina

Laureando: Barbiero Francesca

Matricola n: 1194866

Anno Accademico 2021 – 2022

ABSTRACT

Background: La somministrazione precoce di Sapropterina Dicloridrato per via orale nei pazienti pediatrici con diagnosi di PKU in combinazione con la dieta è indicato per diminuire i livelli di Phe nel sangue e mantenere le sue concentrazioni entro i valori di riferimento. Tale intervento può essere associato alla dieta per rallentare o evitare i disturbi associati alla malattia che possono manifestarsi a livello neurologico, sociale e psicosociale.

Finalità ed obiettivo: L'obiettivo di questa revisione della letteratura è quello di indagare se l'utilizzo precoce di Sapropterina Dicloridrato nei pazienti pediatrici affetti da PKU, può ridurre i livelli di Phe nel sangue e prevenire i disturbi associati alla malattia. Tutto ciò è stato indagato per riuscire ad attuare una presa in carico globale dei pazienti con diagnosi di PKU e cercare il miglior trattamento disponibile, confrontando sia i benefici che gli eventuali effetti avversi.

Materiali e metodi: E' stata effettuata una revisione della letteratura consultando le principali banche dati disponibili: PUBMED, GOOGLE SCHOLAR E SCOPUS. Sono stati selezionati documenti con *abstract* in lingua inglese in un arco temporale di 10 anni.

Risultati: La ricerca in letteratura ha portato alla selezione di 2 linee guida, 3 studi clinici controllati randomizzati, 1 studio osservazionale trasversale, 1 meta-analisi di studi randomizzati e controllati e 4 studi con trials non controllati (studi sperimentali). Gli studi hanno indicato la Sapropterina in combinazione con la dieta, un trattamento ben tollerato dai pazienti pediatrici con diagnosi di PKU.

Conclusioni: I risultati hanno fornito una risposta al quesito di partenza di questa revisione della letteratura, dimostrando che l'utilizzo della Sapropterina se somministrata fin dalla tenera età, è in grado di diminuire i livelli di Phe nel sangue e di mantenere le concentrazioni entro i valori di riferimento (120-360 umol/L) rispetto a nessun trattamento o al solo trattamento con dieta Phe-restricted.

Parole chiave: *Screening metabolic, sapropterin, phenylketonuria, newborn, nurse, screening pediatric, diet, infant, placebo, phenylalanine, tyrosine, intellectual.*

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
CAPITOLO 1- Presentazione del problema	5
1.1 Malattie congenite del metabolismo	5
1.2 Screening neonatali	5
1.3 Fenilchetonuria	7
1.3.1 Sintomatologia della Fenilchetonuria (PKU)	8
1.4 Sapropterina Dicloridrato.....	10
1.4.1 Raccomandazioni per la somministrazione.....	10
1.4.2 Indicazioni terapeutiche	12
1.4.3 Meccanismo d'azione	12
1.5 Proprietà del farmaco Sapropterina Dicloridrato	14
1.6 Dieta e PKU	15
1.7 Ruolo dell'infermiere.....	16
CAPITOLO 2 - Metodologia della ricerca	19
2.1 Obiettivo dello studio.....	19
2.2 Quesito di ricerca	19
2.3 Strategie di ricerca:	19
2.4 Processo di selezione degli studi.....	20
2.4.1 Criteri di selezione	20
2.4.2 Strategie di selezione	20
CAPITOLO 3- Risultati della ricerca.....	21
3.1 Descrizione degli studi selezionati.....	21
3.2 Sintesi dei risultati.....	45
<i>Tabella 1: sintesi dei risultati degli studi</i>	45
CAPITOLO 4 - Discussione e conclusione	51
4.1 Discussione dei risultati	51
4.2 Implicazioni per la pratica.....	53
4.3 Implicazioni per la ricerca.....	54
4.4 Conclusioni	54
Bibliografia	57
ALLEGATI	61
<i>Allegato 1: tabella sintesi della ricerca degli studi</i>	61
<i>Allegato 2: flow chart di selezione degli studi</i>	65

INTRODUZIONE

L'argomento sul quale è stata condotta questa revisione della letteratura riguarda l'utilizzo della Sapropterina Dicloridrato nei pazienti pediatrici nel trattamento della PKU. Questo lavoro di ricerca nasce dal desiderio di indagare l'utilità e gli effetti a lungo termine di questo farmaco nel trattamento dei bambini affetti da PKU, evidenziandone gli eventi avversi, la capacità del farmaco di migliorare la qualità della vita e il suo utilizzo nel prevenire i vari disturbi associati alla malattia. Questa revisione della letteratura è stata condotta anche per cercare di aumentare la consapevolezza sulle malattie genetiche del metabolismo, in quanto sempre più bambini ne soffrono e la loro collocazione nel sistema sanitario sta diventando sempre più importante. Uno dei problemi principali è la formazione inadeguata degli operatori sanitari nei confronti di pazienti con malattie genetiche, in quanto non sono opportunamente formati e preparati per una presa in carico globale del paziente. Nel corso di questa revisione, l'elaborato sarà articolato nei seguenti capitoli: il primo descrive il *background*, cosa sono le malattie metaboliche, gli screening neonatali, la definizione di Fenilchetonuria e la sua sintomatologia, la Sapropterina Dicloridrato e le sue proprietà, la PKU in relazione con la dieta e il ruolo dell'infermiere. Nel secondo capitolo viene esposta la metodologia della ricerca, che comprende l'obiettivo, il quesito di ricerca, le strategie di selezione degli studi e le *keywords*. Nel terzo capitolo vengono elencati gli studi che sono stati selezionati in base al quesito di ricerca con descrizione dei risultati che sono emersi, infine il quarto capitolo è composto dalla discussione e dalla conclusione dei risultati che si sono ottenuti, dall'implicazione per la pratica clinica e per le ricerche future.

CAPITOLO 1- Presentazione del problema

1-1 Malattie congenite del metabolismo

Gli errori congeniti del metabolismo (ECM) causano malattie genetiche ereditarie che si presentano con manifestazioni multisistemiche e colpiscono vari organi. Queste sono malattie rare causate da un difetto di proteine, spesso enzimi o trasportatori di membrana, che provocano l'accumulo o la diminuzione di substrati tossici, portando a una carenza di particolari metaboliti essenziali. Si stima che l'incidenza delle malattie metaboliche sia di 1 neonato su 4.000. Secondo la classificazione data dalla Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM), le ECM comprendono 612 malattie, suddivise in 15 gruppi principali. (Escribà R, et al., 2021). Si possono presentare a qualsiasi età, dallo stadio fetale all'età avanzata. Alcuni errori congeniti del metabolismo possono essere già presenti in gravidanza tra i quali l'idrope fetale che consiste in un accumulo di liquido in vari distretti corporei causando diverse anomalie rilevate all'ecografia, altri insorgono nel primo anno di vita. Il più delle volte il neonato alla nascita appare sano in quanto alcuni metaboliti prodotti che derivano dalla patologia ECM vengono eliminati attraverso la circolazione placentare durante la vita intrauterina. Successivamente dopo la nascita invece, i metaboliti tenderanno ad accumularsi e a creare il disordine. Alla nascita, i neonati presentano sintomi che sono spesso aspecifici e possono includere: letargia, scarsa alimentazione, vomito, respirazione anormale, convulsioni e ipotonia. Per fare una corretta diagnosi quindi, i neonati dovranno essere valutati con test specifici e in caso di positività si dovrà procedere con il riconoscimento di un disturbo ECM e la consultazione di uno specialista di malattie rare del metabolismo. Per avere una rapida diagnosi e quindi un trattamento più precoce, nelle ultime decadi, sono nati e sono stati introdotti i test dello screening neonatale. (Kruszka P, Regier D, et al., 2019).

1.2 Screening neonatali

Lo screening neonatale (newborn screening, NBS) è un test non invasivo che viene utilizzato alla nascita per escludere alcune patologie non clinicamente rilevabili durante la gravidanza. L'obiettivo degli NBS è di identificare i neonati a rischio di malattie congenite per confermare velocemente una diagnosi e fornire

tempestivamente interventi specifici allo scopo di alterare il decorso clinico della malattia e prevenire le manifestazioni cliniche e le sequele che la patologia causerebbe se non correttamente trattata. L’NBS ebbe il suo inizio con la scoperta che la fenilchetonuria (PKU), un disordine metabolico, che se trattato precocemente fin dalla nascita, annulla le sequele nella crescita tra cui la disabilità intellettiva e i disturbi comportamentali. I bambini che ne soffrivano fin dalla nascita non erano in grado di metabolizzare l’amminoacido fenilalanina (Phe) con conseguenti disordini generali che li accompagnavano per il resto della vita. Agli inizi degli anni 60 il Dottor Robert Guthrie sviluppò un semplice metodo andando a modificare i test di inibizione batterica al punto da renderli in grado di rilevare alti livelli di Phe nel sangue. (Levy HL.et al., 2021). Tale metodo non fu solamente un test di screening ma fu utile per testare la tolleranza alla dieta, valutando il Phe, in quanto il trattamento principale per la PKU in quegli anni consisteva in una rigida dieta. L’NBS prevede la raccolta di una goccia di sangue dal tallone del neonato tra le 24 e le 72 ore dopo la nascita su carta da filtro (carta Guthrie) dalla quale si andrà a misurare l’attività degli enzimi e dei metaboliti. I neonati che risultano positivi vengono sottoposti a ulteriori test di conferma per valutare l’effettiva malattia. (Van Spronsen FJ, et al., 2021). Ad oggi sono nati nuovi test come la spettrometria di massa in tandem (MS/MS), che consente la rilevazione di oltre 40 diversi disordini metabolici in un singolo campione di sangue su un cartoncino lasciato essiccare “dried blood spot” con costi contenuti e precisione analitica. Secondo la legge del 19 agosto 2016 n. 169 e DRG 1308/13, lo screening neonatale allargato ad oggi indaga più di 45 malattie metaboliche, suddivise nei seguenti gruppi:

1. Malattie del metabolismo degli amminoacidi

- Fenilchetonuria (PKU)
- Tirosinemia di tipo 1 e 2 (TYR 1 e 2)
- Malattie delle Urine a Sciroppo d’Acero (MSUD)

2. Malattie del metabolismo degli acidi grassi

- Deficit Trasportatore Carnitina (CUD)
- Deficit dell’Acil CoA deidrogenasi a Catena Media (MCAD)

3. Malattie del metabolismo degli acidi organici

- Deficit beta-chetotilasi (BKT)
4. Galattosemia
 5. Difetto di Biotinidasi. (Rodella G. 2019-2020).

1.3 Fenilchetonuria

La prevalenza della PKU varia tra le etnie e le diverse regioni geografiche, è molto più alta nelle popolazioni bianche o dell'Asia orientale. In Italia vi è una prevalenza di 1:2.700 nati vivi, in Irlanda di 1:4.500 nati vivi mentre in Finlandia è molto più bassa, <1:100.000 nati vivi. Mentre la Spagna differisce dagli altri Stati Europei per l'elevata prevalenza di iperfenilalaninemia (HPA) e fenilchetonuria (PKU) lieve.

La PKU nota anche come carenza di fenilalanina idrossilasi (PAH) è un raro errore congenito autosomico recessivo del metabolismo della Phe che causa concentrazioni molto elevate di fenilalanina e quindi disfunzioni all'organismo.

La PHA normalmente converte Phe in tirosina, una reazione che si verifica a livello del fegato e dei tubuli renali prossimali.

La reazione richiede il cofattore tetraidropterina (BH₄), ossigeno e ferro.

In individui che hanno queste patologie ereditarie recessive l'attività enzimatica della PAH è del tutto assente o ridotta e poiché l'assunzione giornaliera di Phe è regolata tramite questa via, la ridotta attività enzimatica di PAH porta ad un accumulo di Phe nel sangue (HPA). L'HPA è causata da varianti patogenetiche del gene PAH situato sul cromosoma 12 che è ereditato in modo autosomico recessivo e porta a una ridotta o assenza della proteina PHA. Se non vengono trattate precocemente queste disfunzioni possono portare a grave disabilità intellettiva, epilessia e disturbi comportamentali. Le forme meno gravi sono denominate:

1. PKU moderata
2. PKU lieve
3. HPA lieve o benigna

La forma più grave si indica come PKU classica.

Storicamente la gravità del deficit di PAH era differenziato dalla concentrazione di Phe, ma non teneva conto dell'età del paziente, del tasso di crescita corporea,

dell'assunzione di dieta e dell'aderenza al controllo dietetico. Più tardi, con le prime linee guida create per il deficit PAH si sono fatte nuove classificazioni, tra cui:

- PHA lieve (concentrazioni con Phe 120-360 $\mu\text{mol/L}$)
- PKU ($> 360 \mu\text{mol/L}$)

Recenti linee guida statunitensi ed europee raccomandano di iniziare la terapia quando le concentrazioni di Phe superano i 360 $\mu\text{mol/L}$ e di mantenere le concentrazioni al di sotto dei 360 $\mu\text{mol/L}$ nei bambini e donne che desiderano avere figli. (van Spronsen FJ, et al., 2021).

La terapia prevede una dieta Phe- restricted e l'utilizzo di Sapropterina Dicloridrato nei pazienti che rispondono a tale farmaco per ridurre livelli di Phe nel sangue.

1.3.1 Sintomatologia della Fenilchetonuria (PKU)

La PKU è una malattia che se non viene adeguatamente diagnosticata e trattata in tempo può provocare delle sequele a livello neurologico. Le manifestazioni clinicamente più importanti del PAH sono a livello cerebrale e sono date dall'eccesso e quindi accumulo di Phe. Gli amminoacidi neutri tra i quali tirosina, triptofano attraversano la barriera ematoencefalica per diffusione facilitata tramite il trasportatore LAT1 ma, a concentrazioni elevate di Phe, vi è la riduzione della concentrazione di tali amminoacidi. Concentrazioni ridotte di tirosina e triptofano portano a carenze di dopamina e adrenalina. Questo meccanismo è probabilmente collegato a disturbi dell'umore e dell'ansia che caratterizzano le persone che soffrono di PKU. Phe elevata inoltre causa alterazioni epigenetiche (che sono cambiamenti ereditabili che portano a variazione dell'espressione genica), che correlano con la ridotta sintesi della mielina e una diminuzione del metabolismo cerebrale del glucosio. (van Spronsen FJ, et al., 2021). Descrizioni iniziali della malattia nel 1934, parlavano di manifestazioni con uno spettro che andavano da paziente timido, ad ansioso, irritabile, agitato, con esplosioni di rabbia fino alla catatonìa. Disturbi comportamentali rendevano questi soggetti difficili da gestire. Il decorso naturale della PKU non trattata consiste in un deterioramento neurologico irreversibile durante l'infanzia, la sequela più comune è una grave disabilità intellettiva associata a eczema e ridotta pigmentazione della pelle e dei capelli. Vi possono essere inoltre ritardo della crescita e microcefalia. Numerosi episodi di aggressività, agitazione, fobie, ossessione, bassa autostima e astinenza

caratterizzano i bambini non trattati precocemente. Disturbi psicotici tra cui schizofrenia e disturbo affettivo bipolare si verificano con tassi più elevati rispetto alla popolazione generale. Il deficit di attenzione e iperattività (ADHD) si verifica in circa il 3-5% della popolazione ed è caratterizzato da livelli inappropriati di aggressività e disattenzione. E' stata notata una relazione dose-dipendente tra i livelli di Phe e i sintomi dell'ADHD: un numero maggiore di sintomi è associato a livelli più elevati di Phe.

Sintomi neuropsichiatrici:

NON TRATTATI	BAMBINI E ADOLESCENTI TRATTATI PRECOCEMENTE
Sintomi psicotici	Problemi di attenzione
Comportamenti autistici	Problemi scolastici
Iperattività	Meno motivazione al successo
Aggressione	Bassa autostima
Ansia	Diminuzione delle competenze sociali
Umore depresso	Autonomia ridotta
Abilità sociali compromesse associate a disabilità intellettiva profonda	

(TABELLA I modificata da Ashe K, et al., Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria. 2019).

Le linee guida europee suggeriscono una valutazione neuropsicologica durante l'infanzia, a 12 e a 18 anni di età.

Raccomandazioni per la valutazione neuropsicologica:

Le valutazioni neuropsicologiche dovrebbero essere condotte a 12 e 18 anni
Si applica uno dei seguenti fattori di rischio indicati:
controllo metabolico non ottimale: < 50% dei livelli di Phe sono fuori dall'intervallo target in un periodo di 6-12 mesi (a seconda dell'età < 12 o > 12)
problemi a scuola o lavoro
preoccupazione dei genitori/ caregiver/familiari/insegnanti
preoccupazione del paziente con PKU
preoccupazione della squadra metabolica

(TABELLA II modificata da Ashe K, et al., Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria 2019).

Quando si esegue una valutazione neuropsicologica è importante condurre un esame di tutti i domini cognitivi come l'attenzione, la memoria, il controllo motorio, la velocità di elaborazione e il funzionamento esecutivo.

1.4 Sapropterina Dicloridrato

La Sapropterina Dicloridrato (Kuvan) è una formulazione sintetica dell'isomero 6R di BH4 (Tetraidrobioterina, un cofattore della PAH) usato come opzione terapeutica non dietetica per i pazienti con PKU dal 2007 negli Stati Uniti, 2008 nell'Unione Europea e dal 2010 in Canada. E' un farmaco orale e può essere utilizzato in aggiunta a una dieta a basso contenuto di Phe. Per determinare la risposta della Sapropterina e il suo uso sono state determinate una serie di raccomandazioni pubblicate da Levy et al. nel 2007 coerenti con i protocolli che hanno portato all'approvazione del farmaco da parte della FDA. (Cunningham A, et al., 2012).

1.4.1 Raccomandazioni per la somministrazione:

- ***Selezione del paziente***

Bisogna prendere in considerazione la storia del paziente e le circostanze per garantire che il paziente sia in grado di aderire al protocollo di trattamento.

All'epoca di questo studio (2012) il trattamento non era stato approvato nei bambini al di sotto dei 4 anni di età (il trattamento per i bambini al di sotto dei 4 anni verrà approvato nel 2015). Tuttavia già nel 2012 veniva presa in considerazione l'idea che un trattamento iniziato fin da subito, quindi nella fascia 2-4 anni, avrebbe portato dei vantaggi per migliorare il controllo metabolico durante il periodo di crescita, aumentare l'assunzione di proteine naturali e avere una maggiore probabilità di aderenza al trattamento.

Per gli adulti affetti da PKU nati prima dell'introduzione dello screening negli anni '60 con problemi comportamentali e neurologici il trattamento migliorerebbe i livelli di Phe ma, trattandosi di adulti con deficit, la compliance al trattamento potrebbe risultare inadeguata. Tutti i pazienti durante il periodo di prova vengono sottoposti ad analisi del sangue frequenti.

Particolare attenzione deve essere prestata alle famiglie considerate ad alto rischio di non conformità: uno status socioeconomico più basso, basso livello di istruzione, analfabetismo, barriere linguistiche, disabilità, disoccupazione.

- ***Valutazione di base***

Vi deve essere una attenta valutazione iniziale prima dell'inizio del trattamento: la storia medica completa del paziente, l'esame fisico, la raccolta di dati di laboratorio e dati riguardanti il trattamento dietetico in atto, l'identificazione di deficit cognitivi e comportamentali che potrebbero compromettere l'aderenza al trattamento.

Prima del trattamento verranno prelevati almeno 3 campioni di sangue, possibilmente alla stessa ora e dopo almeno 2 ore dall'assunzione del cibo per valutare i livelli di Phe.

I pazienti non dovranno cambiare le proprie abitudini alimentari, registrando per almeno 3 giorni la propria dieta e compilando un questionario sulla frequenza di assunzione degli alimenti per valutare lo stato nutrizionale. Sarà necessario eseguire un esame fisico nei bambini al di sotto dei 3 anni di età (peso, altezza, circonferenza occipito-frontale)

- ***Educazione della famiglia/ paziente***

La famiglia e i pazienti devono essere informati su eventuali effetti collaterali, la modalità di assunzione del farmaco e l'importanza della tempestiva presentazione dei campioni di sangue.

(Cunningham A., et al. 2012).



1.4.2 Indicazioni terapeutiche

Kuvan è indicato per il trattamento dell'HPA in soggetti pediatrici e adulti che sono affetti da PKU che hanno mostrato di rispondere al trattamento. E' indicato inoltre per il trattamento dell'HPA in soggetti pediatrici e adulti con carenza di BH4 che hanno mostrato di rispondere al trattamento.

1.4.3 Meccanismo d'azione

La finalità per cui Kuvan viene somministrato è aumentare l'attività della PAH difettosa e ristabilire o aumentare il metabolismo ossidativo della Phe in modo da ridurre o mantenere il livello di Phe nel sangue per prevenire o ridurre un ulteriore accumulo. La dose iniziale nei pazienti pediatrici e adulti è di 10 mg per kg di peso corporeo una volta al giorno. Il dosaggio viene aggiustato tra 5 e 20 mg al giorno per kg di peso corporeo allo scopo di raggiungere e mantenere adeguati i livelli di Phe nel sangue. La posologia è la stessa sia per bambini, che per gli adolescenti e adulti. Il trattamento può portare a una diminuzione dei livelli di Phe nel sangue al di sotto del

livello terapeutico desiderato. Può essere necessaria una modifica della dose. I livelli di Phe devono essere monitorati, in particolare nella popolazione pediatrica, da una a due settimane dopo ciascun aggiustamento della dose. La compressa deve essere assunta come dose singola giornaliera in corrispondenza dei pasti, per aumentare l'assorbimento, alla stessa ora e preferibilmente al mattino. Le compresse devono essere sciolte in acqua in un bicchiere o in una tazza fino alla completa dissoluzione, possono essere schiacciate per velocizzare lo scioglimento.

Ci sono delle **precauzioni d'impiego**, tra cui:

- I pazienti trattati con Kuvan devono continuare una dieta alimentare con livelli ridotti di Phe e devono sottoporsi a controlli periodici.
- E' necessaria cautela con pazienti sottoposti a trattamento con Levodopa perché casi di convulsioni, irritabilità sono stati osservati nei pazienti trattati con Sapropterina.
- Vi è la possibilità di rebound, definito come aumenti dei livelli di Phe nel sangue al di sopra dei livelli precedenti al trattamento in caso di interruzione del trattamento.
- Vi può essere ipersensibilità al principio attivo o a uno dei suoi eccipienti.

Se non vengono prese tali precauzioni, si possono verificare degli effetti indesiderati. In uno studio clinico, il 30% dei pazienti di età inferiore ai 4 anni di età che ha ricevuto il trattamento con la Sapropterina ha manifestato reazioni avverse. Le più comuni sono state una "riduzione del livello di aminoacidi", vomito e rinite. Circa il 35% dei pazienti con età superiore ai 4 anni ha manifestato cefalea e rinorrea. Le **reazioni avverse** al trattamento includono:

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione:
comune: iperfenilalaninemia
- Disturbi del sistema nervoso:
molto comune: cefalea
- Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:
molto comune: rinorrea
comune: congestione nasale, tosse
- Patologie gastrointestinali:

comune: diarrea, vomito, dolore addominale

Gli effetti che sono stati riscontrati all'assunzione della dose massima di Sapropterina (20 mg) sono cefalea e capogiri. Infine, La BH4 è un cofattore per l'ossido nitrico sintetasi, e quindi si raccomanda cautela se usata contemporaneamente a farmaci che provocano vasodilatazione; inoltre sebbene non siano stati oggetti di studio gli inibitori di diidrofolato reduttasi (metotressato, trimetropin) si pensa che possano anch'essi interferire con il metabolismo della molecola BH4.

1.5 Proprietà del farmaco Sapropterina Dicloridrato

La Sapropterina viene assorbita dopo la somministrazione per via orale e la sua concentrazione massima viene raggiunta tra le 3 e 4 ore dopo in condizioni di digiuno. Il grado di assorbimento dipende dal cibo, più è grasso e calorico maggiore sarà l'assorbimento. La Sapropterina viene distribuita principalmente ai reni, alle ghiandole surrenali e al fegato dove viene metabolizzata nel fegato in diidrobiopterina e biopterina. Sono state effettuate revisioni di studi riguardanti la Sapropterina Dicloridrato versus Placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco nei pazienti con PKU. Lo studio più recente è del 2015 (Burton B, et al.): è uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco sulla Sapropterina nei bambini che presentano sintomi dell'ADHD. Lo studio comprende bambini di età superiore agli 8 anni e adulti > 18 anni con PKU. In totale i pazienti arruolati sono stati 206. I soggetti sono stati suddivisi in due gruppi: uno ha ricevuto il trattamento con la Sapropterina mentre l'altro placebo per 13 settimane. Alla 13 settimana, i soggetti trattati con placebo hanno ricevuto il trattamento con la Sapropterina per un periodo continuativo fino alla 26 settimana. Dei 206 pazienti, 118 (il 57%) hanno risposto al trattamento con una riduzione media maggiore del 20% dei livelli di Phe. Tra i 118, 38 (32%) avevano ADHD basale. E' stato notato che il livello di Phe nel sangue diminuiva entro le prime 4 settimane, mentre nel gruppo placebo il livello di Phe era rimasto alto fino alla 13 settimana, per poi diminuire con l'inizio del trattamento con Sapropterina. Gli eventi avversi (95%) sono stati lievi o moderati: dolore addominale, tosse, diarrea, cefalea, congestione nasale, nausea, piressia, vomito, infezioni del tratto respiratorio superiore.

(Burton B, et al., 2015).

1.6 Dieta e PKU

La dieta rimane la terapia fondamentale per il trattamento della PKU. Poiché il fegato non è in grado di metabolizzare Phe in eccesso, il trattamento dietetico è limitato alle proteine naturali che riducono i livelli di Phe nel sangue. Le persone che soffrono di PKU mediamente tollerano meno di 10 g di proteine al giorno e in molti altri casi solo 4-5 g al giorno (la pasta contiene 10 g di proteine per 100 g di prodotto, una fetta di pane 4 g). La restrizione naturale all'assunzione delle proteine potrebbe portare a gravi deficit nutrizionali, pertanto vengono prescritti sostituti proteici che forniscono la principale fonte proteica e micronutrienti contenenti vitamine e minerali. I sostituti proteici vengono solitamente somministrati durante i pasti almeno 3 volte al giorno. Nei neonati, dopo la conferma di diagnosi di malattia, il trattamento dietetico viene attuato immediatamente. L'allattamento al seno è combinato con il latte artificiale Phe-free, la quantità è regolata tramite i livelli di Phe nel sangue: se sono elevati al bambino verrà somministrato più latte artificiale e viceversa. Quindi prima dell'allattamento vengono somministrati dei volumi di latte artificiale privo di Phe. Quando la madre non è in grado di allattare al seno, i volumi sostituiscono l'allattamento al seno per fornire i requisiti necessari di Phe. Lo svezzamento prosegue come per gli altri bambini, eliminando però gli elementi ad alto contenuto proteico. L'obiettivo è quindi quello di mantenere i livelli di Phe sotto controllo, specialmente nei primi anni di vita anche se per la maggior parte dei pazienti l'aderenza alla dieta non è un problema nel primo anno di vita, successivamente problemi come la dentizione, problemi gastrici (coliche) possono "disturbare" l'alimentazione e influenzare negativamente il controllo del Phe nel sangue. Nella PKU lo stato nutrizionale è molto importante. Gli indicatori dello stato nutrizionale raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità sono: antropometria, composizione biochimica, corporea e apporto nutrizionale. Lo stato delle proteine deve essere monitorato biochimicamente e la prealbumina può essere un buon parametro per valutare la soddisfazione del fabbisogno proteico. Concentrazioni elevate di Vitamina B12 e acido folico si trovano nei pazienti con buona aderenza terapeutica mentre concentrazioni di zinco e selenio sono talvolta inferiori ai valori attesi. (Roche JC, et al., 2016). Gli alimenti consentiti nelle persone che soffrono di PKU includono la frutta, verdura, grassi e oli, zuccheri e alimenti modificati a basso contenuto proteico (pane a basso contenuto proteico). Gli

alimenti ad alto contenuto proteico come la carne, il pesce, uova, latticini, noci e legumi devono essere vietati. (Bernstein L, et al., 2017). Numerosi pazienti hanno riferito che la terapia dietetica è molto più facile da gestire in combinazione con la Sapropterina in quanto consente in media un 50% in più di assunzione di alimenti contenenti proteine. (Bernstein L, et al., 2017).

1.7 Ruolo dell'infermiere

Lo sviluppo della genomica e la sua collocazione nel sistema sanitario è in costante aumento. La sua conoscenza è applicata in diverse aree: promozione della salute, prevenzione di lesioni e malattie, diagnostica, terapia, consulenza al paziente, supporto ed educazione. Gli infermieri, in quanto professionisti nel sistema sanitario e come contatto primario diretto con i pazienti, hanno un ruolo molto significativo nell'interpretare dati riguardanti la genomica per la cura del paziente. Vi è però una mancanza di alfabetizzazione genomica degli infermieri stessi, infatti numerosi paesi non hanno ancora delle chiare linee guida nel suddetto campo dell'istruzione e della formazione. (Majstorovic' D, et al., 2021). Fondamentale è la conoscenza della medicina genetica in ambito pediatrico e dell'assistenza perinatale. Bisogna prima però fare una distinzione: la genetica si basa sui singoli geni, generalmente affrontando quelle condizioni che sono il risultato di un errore del singolo gene, mentre la genomica si riferisce allo studio di tutti i geni nel genoma umano, comprese le interazioni tra loro, l'ambiente e altri fattori psicosociali e culturali. Le competenze che vengono richieste nell'assistenza infermieristica genetica e genomica includono: l'identificazione delle persone a rischio di malattie genetiche, il trattamento collaborativo interdisciplinare, la ricerca e lo studio della patologia, la difesa del paziente e il rinvio a servizi appropriati. Nonché la capacità di affrontare problematiche a livello psicosociale e la gestione familiare di pazienti affetti da malattie genetiche. L'infermiere deve essere quindi preparato a riconoscere la relazione tra genomica e genetica con la salute, la prevenzione, lo screening, la diagnostica, la selezione del trattamento e il monitoraggio dell'efficacia del trattamento. Sebbene alcuni programmi infermieristici abbiano iniziato a includere programmi sulla genetica, le prove dimostrano che nella pratica gli infermieri sono impreparati a fornire assistenza sanitaria correlata alla genetica. Nonostante recenti sforzi vi sono ancora limiti che includono la mancanza di linee guida sulla formazione

e sulla pratica e l'accesso limitato alla genetica da parte del personale infermieristico.
(Zureigat B, et al., 2022)

CAPITOLO 2 - Metodologia della ricerca

2.1 Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questa tesi è quello di indagare se la somministrazione orale di Sapropterina Dicloridrato nel paziente pediatrico affetto da Fenilchetonuria in combinazione con la dieta, riduce i livelli di fenilalanina nel sangue, andando ad evidenziare l'efficacia, la sicurezza e la sua utilità nel prevenire i disturbi della crescita.

2.2 Quesito di ricerca

Il quesito di ricerca è stato formulato secondo la struttura P.I.O.

P	Paziente pediatrico con diagnosi di PKU
I	Somministrazione precoce di Sapropterina Dicloridrato per via orale in combinazione con la dieta
O	Riduzione dei livelli di Phe nel sangue e prevenzione dei disturbi della crescita

L'utilizzo precoce della Sapropterina Dicloridrato per via orale nei pazienti pediatrici con diagnosi di PKU in combinazione con la dieta:

- Riduce i livelli di Phe nel sangue?
- Previene i disturbi associati alla crescita?

2.3 Strategie di ricerca:

E' stata effettuata una revisione della letteratura consultando le seguenti banche dati: *Pubmed*, *Google Scholar*, *Scopus*.

Per la ricerca sono state utilizzate le seguenti *keywords*: “*Screening metabolic*” *AND newborn*”; “*Sapropterin*” *AND* “*Phenylketonuria*”; “*Phenylketonuria pediatric*”

“AND “Nurse”; “Phenylketonuria” AND “Screening”; “Pediatric” AND “Phenylketonuria”; “Sapropterin” AND “Diet”; “Sapropterin” AND “Infant”; “Sapropterin” AND “Placebo” ; “Phenylalanine” AND “Tyrosine”; “Intellectual” AND “Sapropterin”.

2.4 Processo di selezione degli studi

2.4.1 Criteri di selezione

- Popolazione: Pazienti pediatrici <14 anni di età, con diagnosi di PKU/ iperfenilalaninemia in trattamento con Sapropterina Dicloridrato e in regime di terapia dietetica.
- Disegni di studio: Sono accettati tutti i degni di studio sia quantitativamente che qualitativamente.
- Anno di pubblicazione: Ultimi 10 anni
- *Abstract*: In lingua inglese
- Coinvolgimento professionisti: Infermieri, Medici, Dietisti.

2.4.2 Strategie di selezione

Dopo una selezione iniziale è stata effettuata una successiva analisi per *abstract e full text* che hanno portato alla selezione di articoli riguardanti il quesito clinico preso in esame (Allegato 1). Come sintetizzato nell’Allegato 2, la ricerca iniziale ha prodotto 6276 articoli. In seguito, sono stati esclusi 178 duplicati e altri 2212 che non erano pertinenti con il quesito iniziale. Sono risultati eleggibili e quindi analizzabili 11 articoli per titolo e *abstract* in particolare ho scelto 2 linee guida, 3 studi RCT (studi clinici controllati randomizzati), 1 studio osservazionale trasversale, 1 meta-analisi di studi randomizzati e controllati e 4 studi con trials non controllati (studi sperimentali).

CAPITOLO 3- Risultati della ricerca

3.1 Descrizione degli studi selezionati

Di seguito vengono presentati gli studi che, all'interno di questa revisione, hanno portato a nuove evidenze per la gestione e il trattamento dei pazienti pediatrici affetti da PKU.

- Muntau, AC., Burlina, A., Eyskens, F., Freisinger, P., De Laet, C., Leuzzi, V., Rutsch, F., Sivri, HS., Vijay, S., Bal, MO., Gramer, G., Pazdírková, R., Cleary, M., Lotz-Havla, AS., Munafo, A., Mould, DR., Moreau-Stucker, F., Rogoff, D. (2017). Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Disegno di studio: Studio randomizzato di fase IIIb in aperto, multicentrico (SPARK: Safety Pediatric efficacy pharmacokinetics with Kuvan). Lo studio è stato condotto in 22 siti di 9 paesi: Austria, Belgio, Slovacchia, Repubblica Ceca, Germania, Paesi Bassi, Turchia, Regno Unito, Italia.

Obiettivo: Questo studio è stato eseguito per valutare l'efficacia, cioè la misurazione dell'aumento della tolleranza giornaliera al Phe, valutando i parametri di crescita, la sicurezza, e la farmacocinetica della Sapropterina Dicloridrato nei bambini di età inferiore ai 4 anni. Quindi l'obiettivo principale è documentare la relazione tra l'esposizione al farmaco e la risposta in una determinata popolazione pediatrica e valutare la posologia più appropriata in questa fascia d'età.

Popolazione: Sono stati selezionati 109 bambini sia maschi che femmine <4 anni con Fenilchetonuria confermata o lieve iperfenilalaninemia (concentrazioni di Phe nel sangue >400 µmol/L ottenute in due diverse occasioni) buona aderenza al trattamento dietetico e mantenimento delle concentrazioni ematiche di Phe entro i valori di riferimento (120-360 µmol/L) nei 4 mesi precedenti allo screening. I pazienti inclusi nello studio hanno partecipato allo screening <42 giorni prima dell'inizio del trattamento e sono stati stratificati in base all'età: 15 erano di età inferiore ai 12 mesi,

18 erano di età compresa tra 12 e 24 mesi e 23 pazienti di età compresa tra 24 e <48 mesi.

Criteri di esclusione: Pazienti che avevano utilizzato la Sapropterina Dicloridrato nei 30 giorni precedenti allo studio e che presentavano ipersensibilità al farmaco o ai suoi eccipienti.

Intervento: Dei 109 pazienti, 53 non hanno superato lo screening (49 pazienti non soddisfavano i criteri di ammissibilità e gli altri 4 sono stati esclusi per motivi non noti), 56 sono stati randomizzati (27 pazienti in trattamento con Sapropterina e terapia dietetica mentre 29 pazienti solo in trattamento dietetico). Il primo gruppo ha ricevuto 10 mg/kg/die di Sapropterina orale disciolta in acqua da assumere a colazione (dopo 4 settimane la posologia poteva essere aumentata a 20 mg/kg/die) insieme a una dieta a basso contenuto di Phe, mentre il secondo gruppo ha ricevuto solo una dieta a basso contenuto di Phe. Il trattamento è durato 26 settimane. Successivamente, dopo il completamento di questa “prima fase” dello studio, i pazienti hanno continuato con un periodo di estensione della durata di 3 anni, durante il quale hanno ricevuto Sapropterina insieme a una dieta a basso contenuto di Phe. Le concentrazioni di Phe venivano misurate due volte alla settimana tramite spettrometria di massa tandem e i risultati verificati ogni 3 mesi tramite prelievo venoso. L’aderenza alla dieta veniva controllata da un dietista/nutrizionista ogni 2 settimane.

Outcome: Documentare le concentrazioni di Phe nel sangue durante la durata dello studio (26 settimane) e durante il periodo di estensione (3 anni) per valutare se vi è stato un aumento della tolleranza al Phe nella dieta. Monitorare la pressione sanguigna, i parametri di crescita e se vi sono stati cambiamenti a livello neuromotorio.

Risultati: La sicurezza è stata valutata registrando, segnalando gli eventi avversi (EA) e i risultati dell’esame fisico (compresi i parametri vitali). Sono state effettuate analisi ematochimiche, ematologiche ed esame delle urine ogni 3 mesi durante lo studio. Tutti i pazienti hanno riportato almeno un evento avverso: 7 pazienti su 27 del primo gruppo e 8 pazienti su 29 del secondo gruppo. Gli eventi avversi più comuni sono stati ipertensione, tosse, nasofaringite, vomito, diarrea e dolori addominali. La maggior parte dei pazienti trattati di entrambi i gruppi presentava uno sviluppo neuromotorio normale inclusi

linguaggio e funzioni sociali, i parametri di crescita erano stabili inclusi l'indice di massa corporea, l'altezza, la circonferenza occipitale- frontale della testa. Alla fine dello studio, dopo 26 settimane l'aumento della tolleranza di Phe nella dieta (mg/kg/die) era più alta nel gruppo trattato con la Sapropterina (80 mg/kg/die rispetto a 50,1 mg/kg/die con una differenza tra i due gruppi di 30.5 mg/kg/die e con IC: 95%, $p < 0,001$). Dall'inizio dello studio la variazione media della tolleranza al Phe è cambiata sostanzialmente nei due gruppi, nel gruppo Sapropterina alla 26 settimana è stata di 36,9 mg/kg/die ($p=0,001$) mentre nel secondo gruppo la variazione media è stata di 13,1 mg/kg/die ($p=0,002$). Inoltre le concentrazioni ematiche di Phe mantenute entro l'intervallo 120-360 μ mol/L si sono mantenute maggiormente nel gruppo trattato con la Sapropterina (9/27) rispetto al gruppo trattato solamente con la dieta (3/29).

Conclusioni: Questo studio vuole indagare se l'utilizzo della Sapropterina è efficace anche nei bambini al di sotto dei 4 anni di età, in quanto fino a luglio 2015 non vi era nessun trattamento disponibile e autorizzato in Europa per i bambini di tale età e l'unico trattamento era una dieta con Phe-restricted. I risultati di questo studio hanno dimostrato che la somministrazione giornaliera di 10 o 20 mg/kg/die di Sapropterina in combinazione con la dieta ha portato a un miglioramento nella tolleranza Phe rispetto alla sola terapia Phe-restricted. Inoltre è stato dimostrato che la funzione neurocognitiva è stata preservata e non è stata segnalata nessuna reazione nei pazienti che hanno iniziato la terapia con Sapropterina tra 0 e 4 anni. Gli endpoint secondari di crescita e sviluppo neuromotorio sono stati considerati normali nei pazienti dello studio suggerendo che non vi è nessun effetto del farmaco su tali parametri. Il profilo della sicurezza è risultato accettabile, non vi sono stati decessi o reazioni avverse gravi. In conclusione l'aggiunta di Sapropterina a una dieta povera di Phe in pazienti <4 anni di età con diagnosi di PKU o lieve iperfenilalaninemia è stata ben tollerata e ha portato a un miglioramento della tolleranza a Phe, viene favorita la somministrazione una volta al giorno con aggiustamento della dose in base al peso del paziente.

- Muntau, AC., Burlina, A., Eyskens, F., Freisinger, P., Leuzzi, V., Sivri, HS., Gramer, G., Pazdírková, R., Cleary, M., Lotz-Havla, AS., Lane, P., Alvarez, I., Rutsch, F.(2021).Long-term efficacy and safety of sapropterin in patients who

initiated sapropterin at < 4 years of age with phenylketonuria: results of the 3-year extension of the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Disegno di studio: Studio randomizzato di fase IIIb in aperto, multicentrico, estensione di 3 anni dello studio SPARK del 2017.

Obiettivo: Questo studio è un'estensione dello studio SPARK del 2017 e valuta la sicurezza a lungo termine (presenza di reazioni avverse), l'aumento di tolleranza al Phe dietetico (i pazienti con diagnosi di PKU tollerano meno di 250-300 mg di Phe al giorno), le concentrazioni di Phe nel sangue (mantenute entro i livelli di riferimento 120-360 µmol/L) e lo sviluppo neurologico nei pazienti <4 anni di età per ulteriori 36 mesi (3 anni) in trattamento con Sapropterina.

Popolazione: Pazienti pediatrici sia maschi che femmine di età <4 anni con diagnosi confermata di PKU e lieve iperfenilalaninemia. Cinque, dei 56 pazienti dello studio precedente svoltosi nel 2017 si sono ritirati e i restanti 51 dopo aver completato il periodo di studio di 26 settimane sono entrati nel periodo di estensione. Di questi 33 pazienti (64,7%) hanno completato il periodo di estensione: 18 (72%) erano del gruppo "Sapropterina" cioè coloro che nello studio precedente sono stati trattati con Sapropterina in combinazione con una dieta Phe-restricted e 15 (57,7%) del gruppo "estensione della Sapropterina" cioè coloro che nello studio precedente sono stati trattati solo con una dieta Phe-restricted. I restanti 18 pazienti hanno interrotto lo studio prematuramente: la maggior parte erano pazienti che avevano raggiunto l'età limite per poter continuare lo studio (come da protocollo), altri erano passati ad altri studi con Sapropterina.

Criteri di esclusione: Pazienti che avevano utilizzato la Sapropterina Dicloridrato nei 30 giorni precedenti allo studio e che presentassero ipersensibilità al farmaco o ai suoi eccipienti.

Intervento: I pazienti che erano stati precedentemente trattati solo con una dieta Phe-restricted (estensione della Sapropterina) hanno iniziato la terapia con Sapropterina a 10 mg/kg/die la quale poteva essere aumentata fino a 20 mg/kg/die in combinazione

sempre a una dieta Phe-restricted mentre i pazienti precedentemente trattati con Sapropterina in combinazione alla dieta Phe-restricted hanno continuato con questo regime durante il periodo di estensione dello studio.

Outcome: L'endpoint primario ha riguardato l'aumento della tolleranza al Phe dietetico (se i pazienti dello studio tramite somministrazione di Sapropterina erano in grado di aumentare l'assunzione di Phe nella dieta), mentre gli endpoint secondari includono lo sviluppo neuromotorio e neuropsicologico, la presenza e la registrazione di eventi avversi e la presenza di cambiamenti nei parametri di crescita (indice di massa corporea, l'altezza, la circonferenza occipitale- frontale della testa e il peso).

Risultati: Tutti pazienti dello studio hanno mantenuto i livelli di Phe nel sangue entro l'intervallo di riferimento delle linee guida (120-360 $\mu\text{mol/L}$) durante il periodo di estensione dello studio. L'indice di massa corporea, l'altezza e il peso durante lo studio sono rimasti stabili per tutti i pazienti, mentre per la circonferenza occipitale-frontale è stato osservato un aumento nei pazienti <12 mesi al 36 mese (nel gruppo "Sapropterina" aumento di 2,06 cm mentre nel gruppo "estensione della Sapropterina" un aumento di 0,98 cm). La maggior parte dei pazienti presentava uno sviluppo neuromotorio nella norma, i pazienti durante lo studio sono stati valutati e hanno mostrato abilità personali-sociali, linguaggio stabili e accettabili. La valutazione neurologica era nella norma con un punteggio QI compreso tra 88,25 e 120,67 nella maggior parte dei pazienti in linea con la popolazione generale (100). Per quanto riguarda il profilo della sicurezza il 96,1 % dei pazienti ha manifestato un evento avverso: tutti e 18 del gruppo "Sapropterina" e 13/15 del gruppo "estensione della Sapropterina". Gli eventi avversi più comuni sono stati: diminuzione e aumento dei livelli di aminoacidi, vomito e rinite. Per quanto riguarda l'aumento della tolleranza al Phe nella dieta vi è stato un aumento alla 27 settimana del gruppo "Sapropterina" rispetto al primo studio di 8,2 mg/kg/die e per il restante tempo dello studio si è mantenuta su questo valore mentre nel gruppo "estensione della Sapropterina" vi sono stati picchi significativi a 3,24 e 36 mesi. In conclusione dall'inizio dello studio l'aumento di tolleranza al Phe è aumentata significativamente rispetto al basale (settimana 0) di 38,7 mg/kg/die (IC 95% $P=<0,0001$).

Conclusion: Questo studio di “estensione” è stato utilizzato per verificare l’utilizzo della Sapropterina nei pazienti <4 anni di età in un periodo prolungato per valutare la sicurezza, gli effetti, le reazioni avverse, lo sviluppo neurologico e motorio. E’ stato dimostrato quindi che una dieta a basso contenuto di Phe in relazione all’utilizzo della Sapropterina provoca un aumento della tolleranza al Phe, quindi i pazienti che soffrono di PKU in alcuni casi riescono ad aumentare l’assunzione di Phe nella dieta. Dallo studio è emerso che i pazienti che hanno iniziato il trattamento con Sapropterina dopo la 26 settimana hanno avuto un effetto meno significativo rispetto a coloro che hanno iniziato alla settimana 0. Il profilo della sicurezza (reazioni avverse e parametri vitali) è stato in linea con quanto confermato già nello studio del 2017, senza cambiamenti significativi o gravi. Altri parametri quali crescita e sviluppo neuromotorio sono risultati entro i livelli di riferimento. In conclusione, il trattamento a lungo termine con Sapropterina e dieta Phe-restricted in pazienti <4 anni di età ha portato a miglioramenti nella dieta per 3,5 anni in linea con i risultati osservati in altri studi con pazienti >4 anni di età. Si raccomanda per ottimizzare i benefici con Sapropterina di monitorare frequentemente i livelli di Phe nel sangue.

Limiti dello studio: I limiti dello studio includono numerose differenze tra lo studio iniziale del 2017 (della durata di 26 settimane) e lo studio del 2021 (della durata di 3 anni) come ad esempio il metodo utilizzato per regolare l’assunzione di Phe nella dieta, l’aggiustamento delle dosi di Sapropterina (da 10 mg/kg/die a 20 mg/kg/die) la quale è avvenuta meno frequentemente nel periodo di estensione (ogni 3 mesi) rispetto allo studio di 26 settimane (ogni 2 settimane).

- Longo, N., Siriwardena, K., Feigenbaum, A., Dimmock, D., Burton, BK., Stockler, S., Waisbren, S., Lang, W., Jurecki, E., Zhang, C., Prasad, S. (2015). Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. *Genetics in Medicine*.

Disegno di studio: Studio PKU-015 multicentrico in aperto, trial non controllato (studio sperimentale) condotto a giugno 2012.

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'efficacia a lungo termine della Sapropterina nel riuscire a preservare le funzioni neurocognitive nei pazienti pediatrici con diagnosi di PKU o lieve iperfenilalaninemia.

Popolazione: I pazienti eleggibili per questo studio sono bambini di età compresa tra 0 e 6 anni di età con diagnosi di PKU o iperfenilalaninemia con almeno due concentrazioni di Phe nel sangue $>360 \mu\text{mol/L}$ (6 mg/dl) a distanza di almeno 3 giorni. I pazienti durante lo studio devono aderire a una dieta a restrizione di Phe prescritta e progettata per mantenere le concentrazioni di Phe nei range di riferimento ($<360 \mu\text{mol/L}$).

Criteri di esclusione: I pazienti esclusi erano coloro che presentavano ipersensibilità alla Sapropterina o ai suoi eccipienti, una diagnosi di deficit primario di BH4, una storia di trapianto d'organo, una grave malattia neuropsichiatrica (depressione maggiore) e una malattia concomitante che potesse interferire con la partecipazione allo studio. I pazienti che assumevano i seguenti farmaci sono stati esclusi dallo studio: inibitori fosfodiesterasi di tipo 5, metotrexato o farmaci che inibiscono il metabolismo dei folati.

Intervento: Ai partecipanti allo studio è stato chiesto di aderire a una dieta a restrizione di Phe prescritta per mantenere le concentrazioni di Phe entro gli intervalli raccomandati ($<360 \mu\text{mol/L}$) con l'obiettivo di mantenere le concentrazioni tra 120 e 240 $\mu\text{mol/L}$. I pazienti regolarmente si incontravano con un dietista dello studio per rivedere la terapia dietetica e l'assunzione di Phe utilizzando un diario alimentare. Nelle prime 4 settimane ai pazienti (n=95) è stata somministrata 20 mg/kg/die di Sapropterina per valutare la reattività al farmaco, settimanalmente i pazienti tornavano alla clinica per misurare le concentrazioni di Phe. Dopo il completamento delle prime 4 settimane solo i pazienti che rispondevano alla Sapropterina (quindi che diminuivano i livelli di Phe) hanno continuato lo studio. La reattività alla Sapropterina è stata definita come la riduzione media $>30\%$ della concentrazione ematica di Phe, calcolata dalle misurazioni dei livelli medi di fenilalanina ogni settimana. I soggetti responsivi alla Sapropterina hanno poi ricevuto una valutazione neurologica entro 6 settimane dalla conferma di reattività alla Sapropterina. Coloro che rispondevano alla Sapropterina e avevano un punteggio QI >80 hanno continuato lo studio che includeva

una valutazione di sicurezza ed efficacia ogni 6 mesi e una valutazione neurologica a lungo termine per 7 anni di follow-up. Durante lo studio i pazienti hanno continuato a ricevere 20 mg/kg/die di Sapropterina, ridotta a 10 mg/kg/die dalla quinta settimana nei pazienti che non riuscivano a tollerarla. Le visite si sono svolte ogni mese fino a 1 anno, successivamente ogni 6 mesi fino all'anno 7. Ogni 3 mesi venivano condotte valutazioni telefoniche riguardanti l'altezza, il peso, la circonferenza cranica e gli eventi avversi. Per quanto riguarda la dieta era a discrezione del medico nutrizionista aumentare fino a 5-20 mg/kg di integratore alimentare di Phe. Per valutare la funzione cognitiva ai pazienti sono state somministrate diverse scale: le Bayley Scales of Infant e la Toddler Development sono state somministrate ogni 6 mesi ai pazienti tra 0 e 30 mesi, la Wechsler Intelligence Scales of Children è stata somministrata ogni 2 anni ai bambini di età >7 anni.

Outcome: La sicurezza a lungo termine della Sapropterina, l'efficacia di 6 mesi di trattamento sul controllo della concentrazione di Phe e l'effetto della Sapropterina sui parametri di crescita (peso, altezza, indice di massa corporea).

Risultati: Dei 95 pazienti, 71 hanno risposto alla Sapropterina e 65 hanno proseguito la valutazione di sicurezza ed efficacia a 6 mesi (6 dei 71 pazienti non hanno continuato lo studio per vari motivi: eventi avversi, decisione del ricercatore principale). Dei 65 che hanno continuato l'analisi a 6 mesi, 63 hanno continuato per ulteriori mesi e sono stati valutati a lungo termine a livello neurologico. I dati di questo studio sono un'analisi di 2 anni di follow-up. Alla partenza la concentrazione media di Phe nel sangue era di 338 $\mu\text{mol/L}$. La compliance al trattamento con Sapropterina era del 98-99% data dall'analisi basata sul comportamento e dai giorni di assunzione del dosaggio corretto, la dose somministrata era di 20 mg/kg/die ed era ricevuta in base al peso. Le concentrazioni di Phe nel sangue sono diminuite nei pazienti alla visita della 4 settimana, erano < 360 $\mu\text{mol/L}$ in 36/ 63, l'obiettivo di mantenere le concentrazioni tra 120-240 $\mu\text{mol/L}$ è stato raggiunto in 18/ 63 al basale e alla 24 settimana 32/63. I test neurocognitivi hanno dimostrato che i partecipanti avevano un QI non diverso rispetto alla media della popolazione (100) e dopo aver iniziato la terapia con Sapropterina nessun paziente ha avuto un punteggio <85, indicando che nessun bambino dello studio sembrava essere a rischio di ritardo dello sviluppo. Sei eventi avversi gravi sono stati segnalati in 5 pazienti (9%): costipazione, polmonite, lesioni ma nessuno di questi

è stato ritenuto dallo sperimentatore correlato alla Sapropterina, altri eventi avversi segnalati di lieve entità come dolore addominale, nausea e vomito sono risultati coerenti con quanto scritto sul foglietto illustrativo del farmaco. I valori dei parametri di crescita (peso, altezza, circonferenza della testa) sono risultati leggermente superiori al 50° percentile e non sono cambiati durante lo studio, indicando che la terapia con Sapropterina fino a 2 anni non influisce nella crescita dei bambini affetti da PKU.

Conclusione: La Sapropterina ha ridotto i livelli di Phe nel sangue come visto, ha un profilo di sicurezza favorevole, gli eventi avversi si limitano solamente a un gruppo ristretto di pazienti e altri eventi avversi sono segnalati come “normali” e inclusi nel foglietto illustrativo. La funzione neurocognitiva è stata mantenuta a livelli normali dei 2 anni di follow-up nei bambini con diagnosi di PKU e i punteggi delle scale neurologiche non hanno mostrato alcun ritardo di crescita e di sviluppo. I valori di peso, altezza, circonferenza della testa sono stati mantenuti nei punteggi standard. Il follow-up continuo di questo studio di 7 anni ancora in corso consentirà di valutare al meglio gli effetti a lungo termine della Sapropterina nei bambini che hanno iniziato la terapia in giovane età.

Limiti dello studio: Lo studio è durato 7 anni, l'analisi è stata condotta utilizzando il sottogruppo di pazienti per i quali vi erano disponibili 2 anni di dati di follow-up.

- Susan, Waisbren., Barbara, K. Burton., Annette. Feigenbaum., Laura, L. Konczal., Joshua, Lilienstein., Shawn, E. McCandless., Richard, Rowell., Amarilis, Sanchez-Valle., Kaleigh, B. Whitehall., Nicola, Longo. (2021). Long-term preservation of intellectual functioning in sapropterin-treated infants and young children with phenylketonuria: A seven-year analysis, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 132.

Disegno di studio: Studio PKU-015 di fase IIIb multicentrico, in aperto, trial non controllato (studio sperimentale) condotto da giugno 2012 al 2019.

Obiettivo: L'obiettivo principale di questo studio è quello di valutare l'effetto e l'efficacia a lungo termine della Sapropterina nel preservare il funzionamento

intellettivo nei bambini con diagnosi di Pku o lieve iperfenilalaninemia quando il trattamento viene iniziato tra 0 e 6 anni. Un ulteriore obiettivo è il controllo metabolico e la terapia dietetica in relazione con il trattamento con Sapropterina.

Popolazione e criteri di ammissibilità: In questo studio sono stati inclusi bambini di età compresa tra 0 e 6 anni con una diagnosi accertata di PKU o lieve iperfenilalaninemia i quali hanno documentato le concentrazioni di Phe nel sangue e in grado di aderire a una dieta Phe-restricted con l'obiettivo di mantenere il Phe tra 120-240 $\mu\text{mol/L}$.

Criteri di esclusione: I pazienti che sono stati esclusi erano coloro che stavano assumendo metotrexato, farmaci che inibiscono il metabolismo dei folati e fosfodiesterasi inibitori.

Intervento: Come già visto questo studio è stato diviso in due parti: nella prima è stata valutata la risposta alla Sapropterina orale (20 mg/kg/die), al termine coloro che avevano una riduzione media $> 30\%$ della Phe ematica e un QI > 80 sono passati alla valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine per 7 anni. I pazienti sono stati istruiti a seguire una dieta durante lo studio, se il Phe scendeva oltre 120 $\mu\text{mol/L}$ lo sperimentatore poteva aumentare il Phe nella dieta. La dose veniva somministrata alla stessa ora, ogni giorno durante un pasto preferibilmente per aumentare l'assorbimento, le compresse potevano essere sciolte in acqua o succo di mela o schiacciate e mescolate insieme a cibi morbidi. Era consentita una riduzione della dose dopo la quinta settimana se il paziente non tollerava 20 mg/kg/die per qualsiasi motivo. Il funzionamento intellettivo veniva valutato ogni 6-24 mesi tramite scale adeguate all'età: la Bayley-III, la Wechsler Preschool and Primary Scales of Intelligence e la Wechsler Intelligence Scales of Children.

Outcome: Gli Outcome secondari erano la valutazione dell'effetto della Sapropterina sui parametri antropometrici nel tempo e la sicurezza a lungo termine del farmaco. Le misurazioni antropometriche includevano l'altezza, il peso e la circonferenza della testa (fino a 4 anni), inoltre venivano controllate il Phe nel sangue e l'assunzione di Phe con la dieta prescritta. La sicurezza includeva l'anamnesi del paziente, la registrazione di eventi avversi, segni vitali, esami fisici, test clinici di laboratorio.

Risultati: Dei 63 pazienti, solo 49 (75,4%) hanno completato la parte 2 dello studio con 27 pazienti sottoposti a valutazioni neurologiche per 84 mesi (7anni). La Phe è diminuita da 332,8 $\mu\text{mol/L}$ al basale a 217,7 $\mu\text{mol/L}$ rispettivamente a 3 e 6 mesi dall'inizio del trattamento. I livelli di Phe medi sono stati mantenuti entro i 120-360 $\mu\text{mol/L}$. Il funzionamento intellettuale è stato preservato per tutta la durata dello studio ed è rimasto al di sopra della media della popolazione (101). L'altezza, il peso sono rimasti negli intervalli di normalità durante i 7 anni di follow-up, la circonferenza cranica è rimasta nei percentili attesi nei pazienti di età compresa tra 0 e 4 anni. Tutti i pazienti hanno avuto almeno un evento avverso durante lo studio, non vi sono stati decessi o eventi avversi gravi che hanno portato all'interruzione della terapia con Sapropterina. Tuttavia, 2 pazienti nella fascia 2-4 anni hanno interrotto lo studio per disfonia lieve e lieve dolore addominale che si sono risolti. Gli eventi avversi più comuni sono stati: infezioni del tratto respiratorio superiore, dolore, vomito addominale e diarrea. Gli esami di laboratorio e i parametri vitali non hanno mostrato variazioni significative nel tempo, risultavano nella norma.

Conclusione: La terapia nutrizionale era l'unico trattamento per i bambini con diagnosi di PKU, l'adozione di una dieta Phe-restricted ha notevolmente migliorato gli esiti cognitivi e neurologici nei pazienti. La gestione della dieta dovrebbe mirare a mantenere i livelli di Phe tra 120-360 $\mu\text{mol/L}$ specialmente durante l'infanzia, tuttavia rappresenta un onere significativo sia per i *caregiver* che per i pazienti limitando spesso la sua aderenza. La Sapropterina è stata il primo trattamento farmacologico approvato per i pazienti che soffrono di PKU, l'obiettivo principale di questo studio è quello di valutare l'effetto a lungo termine della Sapropterina sulle capacità intellettive e sui risultati di crescita dei bambini piccoli, i risultati hanno dimostrato che il trattamento con Sapropterina in combinazione a una dieta Ph-restricted è stato ben tollerato e i parametri di crescita si sono mantenuti stabili per un periodo follow-up di 7 anni.

Limiti dello studio: La limitazione più significativa è stata la mancanza di un gruppo di controllo (cioè solo gestione della dieta).

- Siriwardena, J, Phillips., A, Sanchez-Valle., S, Waisbren., J, Gillis., S, Prasad., M, Merilainen., W, Lang., C, Zhang., S, Yu., S, Stahl., (2015) A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria, *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 114.

Disegno di studio: Studio randomizzato, controllato con placebo in doppio cieco

Obiettivo: L'obiettivo principale di questo studio è valutare gli effetti terapeutici della Sapropterina sui sintomi dell'ADHD e la risposta dei pazienti al farmaco rispetto ai pazienti trattati con solo placebo.

Popolazione: Lo studio comprendeva bambini di età >8 anni con diagnosi di PKU e lieve iperfenilalaninemia, disposti a continuare una dieta Phe-restricted nel periodo dello studio e a rispettare le procedure.

Criteri di esclusione: Sono stati esclusi pazienti che avevano avuto una ipersensibilità alla Sapropterina e a uno dei suoi eccipienti o che avevano assunto Sapropterina entro 16 settimane dall'inizio dello studio. Pazienti che hanno iniziato un trattamento con dei farmaci per l'ADHD oppure pazienti che soffrono di ansia o depressione.

Intervento: I pazienti (n=206) sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con Sapropterina o placebo per 13 settimane. Alla 13^o settimana i pazienti trattati con placebo sono passati alla terapia con Sapropterina per un periodo di trattamento che è durato fino alla 26^o settimana. Diverse scale sono state utilizzate: l'ADHD RS e la Clinical Global Impression of Severity durante lo screening e a 4,8,13 e 26 settimane. L'ADHD RS riflette le valutazioni dei genitori sui sintomi dell'ADHD e valuta la frequenza di disattenzione e iperattività/ impulsività.

Outcome: L'endpoint secondario era di valutare l'efficacia delle scale di valutazione dell'ADHD tramite l'osservazione dei punteggi durante la somministrazione della Sapropterina.

Risultati: Dei 206 pazienti, 118 (57%) rispondevano alla Sapropterina con una riduzione > 20% dei livelli di Phe nel sangue, tra questi 38 (32%) presentavano sintomi di ADHD. In media, i pazienti trattati con placebo avevano una Phe ematica

leggermente superiore rispetto ai pazienti randomizzati con Sapropterina (790 vs 680 $\mu\text{mol/L}$). Il livello medio di Phe durante lo studio nel gruppo Sapropterina è diminuito entro le prime 4 settimane ed è rimasto inferiore fino alla 26[°] settimana. Nel gruppo placebo il livello di Phe è rimasto alto fino alla 13[°] settimana e successivamente è diminuito durante le 4 settimane dopo l'inizio con il trattamento con Sapropterina. I punteggi delle varie scale dell'ADHD nei pazienti che rispondevano alla Sapropterina con sintomi dell'ADHD non differiva statisticamente tra il gruppo Sapropterina e placebo alla settimana 13, sebbene vi fosse un calo di -4.2 punti ($P= 0,085$) nel gruppo della Sapropterina. Il punteggio della scala della disattenzione (RS) era invece diverso nei vari gruppi, riflettendo una riduzione di -3.4 punti ($P= 0,036$) nel gruppo della Sapropterina rispetto al gruppo del placebo. Le analisi quindi hanno dimostrato un miglioramento degli effetti del trattamento nella scala ADHD RS (- 6.2 $P= 0.034$) nei pazienti < 18 anni trattati con Sapropterina con sintomi ADHD rispetto al gruppo trattato con placebo. Dopo l'inizio del trattamento con la Sapropterina, il punteggio totale medio e il punteggio della scala della disattenzione (RS) nel gruppo placebo sono diminuiti significativamente e all'inizio della 26[°] settimana i loro punteggi erano paragonabili al gruppo originale trattato con Sapropterina. Gli eventi avversi non gravi si sono verificati in $\geq 5\%$ dei soggetti in entrambi i gruppi di trattamento sia durante lo studio randomizzato (dal basale alla Settimana 13) che durante il periodo di trattamento in aperto (Settimane da 13 a 26). La maggior parte degli eventi avversi (95%) sono stati lievi o moderati. L'unico evento avverso che ha portato al ritiro dallo studio è stato l'aumento della frequenza cardiaca classificato come possibilmente o probabilmente correlato al farmaco in un soggetto che assumeva Sapropterina. Tre eventi avversi gravi (aumento del livello di aminoacidi, commozione cerebrale e fascite necrotizzante) si sono verificati durante lo studio randomizzato, tutti erano nel gruppo placebo e nessuno è stato considerato dallo sperimentatore correlato al farmaco.

Conclusioni: Negli individui con sintomi di PKU e ADHD, il trattamento con Sapropterina è stato associato a un miglioramento significativo dei sintomi di disattenzione dell'ADHD. Miglioramenti nei sintomi dell'ADHD si sono verificati nelle prime 4 settimane di trattamento con Sapropterina e sono stati mantenuti durante 26 settimane. È importante sottolineare che la terapia con Sapropterina è risultata

associata a miglioramenti nei sintomi di disattenzione dell'ADHD indicando che questi sintomi sono potenzialmente reversibili quando i livelli di Phe nel sangue vengono ridotti.

Limiti dello studio: Visite cliniche durante lo studio potrebbero aver aumentato l'attenzione del paziente andando a migliorare il trattamento dietetico e i livelli di Phe nel sangue in entrambi i gruppi. Inoltre i sintomi dell'ADHD sono stati valutati utilizzando misure riferite dai genitori, che potrebbero differire dalle valutazioni fatte da un operatore sanitario.

- Vanesa, Crujeiras., Luis, Aldámiz-Echevarría., Jaime, Dalmau., Isidro, Vitoria., Fernando, Andrade., Iria, Roca., Rosaura, Leis., Ana, Fernandez-Marmiesse., María, L. Couce (2015) Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 115.

Disegno di studio: Studio osservazionale trasversale condotto da febbraio a dicembre 2014 (Spagna).

Obiettivo: Lo scopo dello studio è quello di valutare lo stato di vitamina e minerali nei pazienti con PKU in base al Phe, all'età, alla dieta e all'aderenza alla dieta.

Popolazione: Sono stati inclusi nello studio pazienti pediatriche (156) al di sotto dei 16 anni con diagnosi di iperfenilalaninemia provenienti da 3 centri spagnoli differenti.

Criteri di inclusione: Le variabili raccolte per ciascun paziente sono state: età, sesso, fenotipo (lieve iperfenilalaninemia tra 120-360 $\mu\text{mol/L}$, PKU lieve-moderata tra 360-1200 $\mu\text{mol/L}$), tempo di rilevamento (diagnosi precoce o tardiva), livelli ematici di Phe (i livelli considerati adeguati nei bambini di età inferiore ai 6 anni sono $<360 \mu\text{mol/L}$, tra 6 e 10 anni $<480 \mu\text{mol/L}$, < 600 nei pazienti più anziani), misurazioni antropometriche (peso, altezza e BMI), tolleranza Phe (bassa $<500 \text{ mg/die}$, alta >500), e chimica del sangue che comprendeva proteine totali (TP), prealbumina (Palb), calcio (Ca), fosforo (P), selenio (Se), zinco (Zn), B12, acido folico, ferritina.

Intervento: I tre centri hanno seguito lo stesso protocollo, i pazienti hanno seguito un trattamento dietetico con una dieta a ridotto contenuto proteico naturale e una

integrazione con una miscela di aminoacidi Phe-free. L'assunzione media delle proteine era 1.3/1.5 volte superiore alla dose giornaliera raccomandata, la dieta veniva valutata settimanalmente. Lo stato nutrizionale è stato calcolato calcolando l'indice di massa corporea (sottopeso: BMI percentile <15, normale: BMI percentile tra 15-85, sovrappeso: BMI percentile da 85 a 95, obesi: BMI percentile >95). La lunghezza supina è stata misurata con una tavola di misurazione e il peso con una bilancia manuale per bambini fino a 24 mesi, l'altezza è stata misurata con uno stadiometro a parete. La spettrometria di massa tandem è stata utilizzata per misurare i livelli di Phe di gocce essiccate di sangue e plasma, inoltre tramite prelievo sono stati misurati i livelli delle proteine totali (TP), del calcio (Ca), del fosforo (P), del selenio (Se), dello zinco (Zn), della vitamina B12, dell'acido folico e della prealbumina (Palb). I valori dei micronutrienti valutati presentavano i seguenti intervalli di riferimento: TP: da 6.3 a 8.5 g/dL; Ca: da 8.7 a 10.8 mg/dL; P: 2.6- 5.9 mg/dL; Se 60- 120 µg/L; Zn: 65-140 µg/dL; B12: 180.1900 pg/mL, acido folico: 3-17.5 ng/mL e Palb (21-41 mg/dL).

Outcome: Valutare se i pazienti con diagnosi di PKU e iperfenilalaninemia, seguendo uno stretto regime dietetico riscontrano una diminuzione dei livelli dei micronutrienti (vitamine e minerali).

Risultati: Durante lo studio l'aderenza alla dieta è stata del 95,55% nei 45 pazienti con diagnosi di PKU di età inferiore ai 10 anni, mentre nei pazienti di età superiore ai 10 anni l'aderenza alla dieta è stata del 31%. Nei pazienti con PKU il calcio, il fosforo, la vitamina B12, lo zinco e l'acido folico sono risultati nell'intervallo normale in tutti i pazienti. Tuttavia è stato riscontrato che la prealbumina è diminuita nel 34,6% dei pazienti al di sotto dei 18 anni e con una buona aderenza al trattamento insieme alle proteine totali (proteine totali: 7 g/dL e prealbumina: 22 mg/dL). Al contrario il fosforo e la vitamina B12 sono risultati più bassi nei pazienti con bassa aderenza al trattamento (fosforo: 3.3 mg/dL e B12: 628 pg/mL).

Conclusione: Nello studio i livelli di prealbumina erano diminuiti del 34%, anche le proteine totali ma sono rimaste comunque nel range di normalità, questo conferma che la prealbumina plasmatica è un marker molto più sensibile dello stato di malnutrizione. Anche il selenio è risultato essere più basso del normale con una diminuzione del 25%, questi declini potrebbero essere correlati a una maggiore aderenza al trattamento,

coloro che seguono rigorosamente la dieta Phe-restricted potrebbero essere maggiormente a rischio di basse concentrazioni di prealbumina e selenio. Da qualche tempo è stato aggiunto un'integrazione di selenio agli integratori di L-aminoacidi Phe-free, la sua quantità varia da 6 a 16 µg per 10g, ma in alcuni casi potrebbe non essere sufficiente come si è visto nello studio. Il selenio è molto importante in quanto aiuta a correggere il processo di stress ossidativo che contribuisce, almeno in parte ai sintomi neurologici riscontrati nei pazienti con diagnosi di PKU, quindi una sua diminuzione potrebbe aumentare i danni causati dalla fenilchetonuria.

- Brantley, KD., Douglas, TD., Singh, RH. (2018). One-year follow-up of B vitamin and Iron status in patients with phenylketonuria provided tetrahydrobiopterin (BH4). *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Disegno di studio: Trial non controllato (studio sperimentale) condotto tra ottobre 2008 e settembre 2009.

Obiettivo: Questo studio vuole indagare lo stato della vitamina B6, B12, dei folati e del ferro in base ai livelli ematici e all'assunzione con la dieta in pazienti con diagnosi di PKU in 1 anno, in coloro che rispondono alla Sapropterina.

Popolazione: Sono stati inclusi nello studio 58 pazienti con diagnosi di PKU di età pari o superiore ai 4 anni.

Intervento: A tutti i pazienti sono stati somministrati 20 mg/kg/die di Sapropterina per 1 mese. I pazienti sono stati assegnati come "responder" alla Sapropterina se hanno avuto una diminuzione del Phe ematico di almeno 15% e se hanno continuato il trattamento per tutta la durata dello studio, i "non responder" hanno interrotto il trattamento dopo il mese di prova e sono ritornati al loro trattamento standard. Ogni paziente è stato seguito per un massimo di un anno, i dati sono stati raccolti all'inizio, e in tre visite durante l'anno con la raccolta dei dati finali alla fine dello studio. La dieta veniva valutata ad ogni visita da un dietista. L'energia media, il Phe (mg), le proteine (g), gli aminoacidi (g), gli acidi grassi (g) e l'assunzione di macro e micro nutrienti sono stati determinati utilizzando il software della dieta Nutrition Data System of Research. Ad ogni visita veniva effettuato un prelievo del sangue degli aminoacidi plasmatici e dei biomarcatori di micronutrienti. Gli intervalli di riferimento

per la vitamina B6 erano (3,0-35,0 ng/ml), per la vitamina B12 (200-1205 pg/ml), per i folati (>7,1 ng/ml) e per il ferro (27-164 mcg/dl).

Outcome: Valutare se i pazienti che rispondono al trattamento con Sapropterina possono sperimentare una riduzione di alcuni nutrienti se non compensati da cibo e integratori adatti. Si valuta la misura in cui i responder (chi risponde alla Sapropterina) sono a rischio di carenze nutrizionali.

Risultati: In totale, 48 dei 58 pazienti hanno completato lo studio di un anno. Dei 33 pazienti, 15 non rispondevano al trattamento con Sapropterina, mentre 18 erano responsivi. Dopo 1 anno di follow-up, il Phe plasmatico è diminuito (da 461,5 a 455 $\mu\text{mol/L}$) tra coloro che rispondevano alla Sapropterina mentre il Phe ottenuto da alimenti intatti è leggermente aumentato (da 791 a 1198 mg/die) Questi cambiamenti non si sono verificati tra coloro che non rispondevano al trattamento. Dallo studio è emerso che coloro che rispondevano al trattamento avevano una quantità di ferro, folati, B12 e della vitamina B6 nella dieta e del siero più bassi dopo 1 anni rispetto al basale (ferro da 43.2 a 13.1 mcg/dl), (folato da 46.7 a 15.9 ng/ml), (vitamina B12 da 47.1 a 22.2 pg/ml) e (vitamina B6 38.63 a 12.3 ng/ml). Tra coloro che non rispondevano al trattamento i micronutrienti sono rimasti coerenti dall'inizio fino alla fine dello studio.

Conclusioni: In questo studio su 33 pazienti con PKU seguiti nel corso di 1 anno, si è verificato un marcato calo della B12 sierica, della vitamina B6, dei folati e del ferro. Il declino della B12 osservato nel nostro studio corrisponde a prove di studi precedenti che hanno osservato carenze di B12 o altre carenze tra i pazienti con PKU. Il monitoraggio medico sembrava essere efficace nell'aiutare la maggior parte dei pazienti a mantenere un apporto sufficiente di micronutrienti. Questo studio beneficia della dimensione del campione relativamente ampio considerando la rarità della PKU. In questo studio sono stati in grado di valutare l'assunzione riportata nella dieta, nonché i biomarcatori plasmatici e sierici di laboratorio per una misura accurata dello stato di ferro e vitamina B dei pazienti. I declini osservati nei micronutrienti sia dalla dieta che dalle analisi di laboratorio indicano l'importanza di monitorare lo stato nutrizionale a lungo termine nei soggetti che soffrono di PKU. Potrebbero essere necessari ulteriori studi per valutare i cambiamenti oltre 1 anno per determinare se i livelli di

micronutrienti rimarranno stabili e al di sopra degli intervalli di riferimento per un periodo più lungo o continueranno a diminuire. Il monitoraggio clinico sembra essere efficace nello scoraggiare le carenze nutrizionali. Sulla base dei notevoli cambiamenti nel tempo di B12 si incentiva il monitoraggio continuo a lungo termine dei pazienti che seguono una dieta per garantire un adeguato stato di micronutrienti, con la raccomandazione di un multivitaminico /integratore minerale se clinicamente indicato.

- Qu, J., Yang, T., Wang, E., Li, M., Chen, C., Ma, L., Zhou, Y., Cui, Y. (2019) Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*.

Disegno dello studio: Meta-analisi di studi randomizzati e controllati.

Obiettivo: Lo scopo di questo studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza della Sapropterina Dicloridrato nei pazienti pediatrici con diagnosi di PKU o iperfenilalaninemia.

Popolazione e criteri di inclusione: I criteri di ammissibilità per la selezione dello studio includono: RCT (studi controllati randomizzati), diagnosi di PKU, trattamento con Sapropterina per via orale (in combinazione con una dieta a basso contenuto di Phe) rispetto a nessuna integrazione o placebo. Valutazione delle concentrazioni di Phe nel sangue, la tolleranza al Phe nella dieta e gli eventi avversi. Due revisori hanno esaminato tutti gli studi eseguendo una valutazione di ammissibilità.

Intervento: Gli studi sono stati ricercati su Pubmed , Embase, Cochrane Library e Clinical Trials fino al 5 settembre 2018, è stata utilizzata la seguente strategia: (Kuvan OR fenoptina OR sapropterina OR tetraidrobiopterina) AND (fenilchetonuria OR PKU OR iperfenilalaninemia OR HPA). I dettagli dei vari studi, le caratteristiche dei pazienti, gli interventi, il controllo e gli esiti di efficacia e sicurezza sono stati estratti dai vari studi.

Outcome: Stratificazione dei pazienti con PKU in base alla concentrazione di Phe nel sangue.

Risultati: La ricerca ha identificato 4 studi RCT per un totale di 307 pazienti con PKU che hanno soddisfatto i criteri di inclusione per la meta-analisi. La dose di Sapropterina variava da 10 a 20 mg/kg/die al giorno. Quattro studi hanno riportato cambiamenti nella concentrazione di Phe nel sangue, due studi hanno elaborato anche la tolleranza Phe dietetica. Tutti gli studi hanno riportato eventi avversi. I pazienti sono stati stratificati in base alla gravità della PKU. L'analisi dei pazienti con un livello basale di Phe ematico basso ($< 600 \mu\text{mol/L}$) non ha rilevato cambiamenti significativi nelle concentrazioni di Phe nel sangue (da -82,63 a -67,13 $P= 0.84$) mentre nel gruppo con elevata concentrazione di Phe nel sangue in trattamento con Sapropterina ($> 600 \mu\text{mol/L}$) vi è stata una diminuzione della concentrazione di Phe (da -312,28 a -138,34 $P= < 0,00001$). Due studi come riportato prima hanno misurato la tolleranza di Phe nella dieta e la meta-analisi ha dimostrato che la Sapropterina ha migliorato significativamente la tolleranza al Phe nella dieta (da 10,26 a 29,52 $p= <0,0001$). Gli eventi avversi più comuni riportati includono: dolore addominale, diarrea, ipertensione, tosse, vomito, infezioni del tratto respiratorio superiore, mal di testa e dolore orofaringeo.

Conclusioni: In questa meta-analisi di quattro studi è stata studiata l'efficacia e la sicurezza della Sapropterina, i risultati sono stati:

- 1) La Sapropterina può ridurre significativamente le concentrazioni di Phe nel sangue in poche settimane per i pazienti che hanno un livello elevato di Phe ($>600 \mu\text{mol/L}$).
- 2) La Sapropterina può migliorare la tolleranza alla dieta.
- 3) La Sapropterina ha un profilo di sicurezza (eventi avversi) accettabile.

La Sapropterina ha aumentato la tolleranza al Phe dietetico, rendendo possibile un allentamento delle restrizioni dietetiche, questo potrebbe portare a una migliore compliance della terapia e della qualità della vita. In conclusione, il trattamento potrebbe essere utile per i pazienti ma sono ancora necessarie ricerche future con campioni di dimensioni maggiori e follow-up a lungo termine.

Limiti dello studio: Sono stati inclusi solo 4 RCT in questo studio con un campione di dimensioni piccole, il che potrebbe ridurre l'affidabilità dei risultati. I periodi di follow-up sono stati brevi, quindi non si conosce esattamente l'effetto a lungo termine

della Sapropterina; non vi sono risultati riguardanti lo stato nutrizionale e la qualità della vita.

- Lampret, BR., Tansek, MZ., Groselj, B., Sikonja, J., Battelino, T., Groselj, U. (2022) Data on phenylalanine-tyrosine ratios in assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia. *Data in Brief*.

Disegno di studio: Trial non controllato (studio sperimentale).

Obiettivo: Valutazione dei dati riguardanti il rapporto tra Phe e Tyr nel sangue, essendo un importante indicatore del controllo metabolico nei pazienti che soffrono di PKU, iperfenilalaninemia e fenilchetonuria lieve.

Popolazione: Nello studio sono inclusi 32 pazienti (17 femmine) con un'età media di 5,7 anni, 15 dei quali definiti “responder” alla sapropterina mentre 17 definiti come “non responder”.

Criteri di inclusione: I pazienti durante lo studio hanno smesso di assumere integratori nutrizionali PKU per una durata di 5 giorni. Ogni paziente ha ricevuto il proprio piano alimentare personalizzato preparato da un dietologo.

Intervento: In questo studio è stato eseguito un test di carico BH4 in 32 pazienti dopo 4 giorni di consumo elevato di proteine (2000 mg/kg di peso corporeo). Un prelievo del sangue è stato eseguito a 96, 72, 48, 16 ore prima della somministrazione di Sapropterina per via orale alla dose di 20 mg/kg di peso corporeo. Ulteriori campioni di sangue sono stati prelevati a 8 e 24 ore dopo la somministrazione. Dopo la raccolta il sangue è stato posto su una speciale carta da filtro ed essiccato a temperatura ambiente per 3 ore, le concentrazioni di Phe e Tyr sono state misurate da spot di sangue essiccato mediante spettrometria di massa tandem. Per determinare la reattività al farmaco è stata utilizzata la riduzione della concentrazione del Phe ematico dopo la sua somministrazione e sono stati definiti “responder” coloro che hanno avuto una diminuzione di >30% dopo 24 ore e “non responder” coloro che hanno avuto una minore diminuzione.

Outcome: Valutare il rapporto tra Phe e Tyr nel valutare la reattività alla Sapropterina nei pazienti con iperfenilalaninemia.

Risultati: Dopo 3 giorni di maggiore assunzione di proteine con la dieta, le concentrazioni di Phe nel sangue hanno raggiunto una fase di plateau, il rapporto tra Phe/Tyr è aumentato costantemente per 3 giorni e successivamente ha raggiunto una fase di plateau. I rapporti tra Phe e Tyr nei "responder" e "non responder" erano diversi durante il periodo di osservazione. Nel gruppo "responder" il rapporto è diminuito in media del 67% (P= 0,001) e del 45% (P= 0,001) rispetto alle concentrazioni basali a 8 e 24 ore dalla somministrazione, mentre nel gruppo non responder si ha avuto una diminuzione solo 8 ore dopo la somministrazione per poi già a 24 ore aumentare.

Conclusioni: Dallo studio è stato possibile osservare che il rapporto tra Phe e Tyr è diminuito nei pazienti che hanno assunto Sapropterina in combinazione a una maggiore assunzione di proteine, questo sta a significare che il trattamento con Sapropterina è utile per diminuire le concentrazioni di Phe e andare a diminuire il rapporto tra Phe e Tyr. Essa è un importante aminoacido che si ottiene oltre che dagli alimenti anche dal Phe, infatti in condizioni di PKU abbiamo un aumento della Phe e una diminuzione della Tyr che può portare a numerosi deficit neurologici. quindi questo studio voleva indagare se l'assunzione di Sapropterina riusciva a regolare il rapporto tra questi due aminoacidi evitando deficit causati dalla PKU.

- Van, Wegberg., AMJ, MacDonald., A, Ahring.,K, Bélanger-Quintana., A, Blau., N, Bosch., AM, Burlina.,A, Campistol., J, Feillet., F, Gizewska., M, Huijbregts., SC, Kearney., S, Leuzzi., V, Maillot., F, Muntau., AC, van Rijn., M, Trefz., F, Walter., JH, van Spronsen FJ. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Disegno di studio: Linee guida.

Obiettivo: Questa linea guida è stata sviluppata con l'obiettivo di ottimizzare e standardizzare la cura della PKU in Europa. E' destinata a medici metabolici, infermieri, dietisti, ostetriche, assistenti sociali e altre figure di supporto al trattamento di pazienti con PKU.

Protocollo d'intervento: Lo screening neonatale (NBS) è considerato obbligo nazionale anche nei paesi in cui è noto che la popolazione non presenti un'alta frequenza di PKU. Deve essere effettuato tra le 24/ 72 ore dopo la nascita per garantire un tempestivo intervento in quanto è stato dimostrato che ogni 4 settimane di ritardo causa una diminuzione del QI di 4 punti, portando a danni neurologici precoci. Si ritiene che il trattamento debba essere iniziato nei primi 10 giorni dalla nascita. Viene raccomandato che i pazienti con concentrazioni di Phe tra i 300 e 600 $\mu\text{mol/L}$ vengano trattati per i primi 12 anni di vita per avere un buon controllo metabolico essenziale per prevenire il deterioramento cognitivo causato dalla PKU. Per i pazienti >12 anni di età con livelli di Phe <600 $\mu\text{mol/L}$ viene raccomandato il follow-up. I problemi se non trattati includono: problemi di attenzione, diminuzione della memoria verbale, difficoltà sociali ed emotive, complicanze neurologiche come leucoencefalopatia, paraparesi spastica, riflessi vivaci, tremore, parkinsonismo, sintomi psichiatrici. Quindi l'obiettivo primario del trattamento è il normale funzionamento neurocognitivo e psicosociale; le concentrazioni di Phe devono essere monitorate continuamente, in modo che rimangano entro i range di riferimento. I pazienti vengono tenuti sotto controllo tramite prelievi e visite ambulatoriali, nel primo anno di vita il monitoraggio deve essere frequente in modo che i genitori vengano istruiti in modo da ottenere un buon controllo metabolico. Ad ogni visita ambulatoriale devono essere eseguiti: una anamnesi medica e dietetica, una valutazione dell'antropometria che include l'indice di massa corporea e un esame fisico e neurologico. Tutti i pazienti devono essere trattati in un centro metabolico specializzato con un medico e dietista specializzato infatti lo stato nutrizionale nei pazienti con PKU è molto importante, la maggior parte deve seguire una dieta a basso contenuto di proteine con fonti proteiche animali limitate o assenti. La fonte principale di micronutrienti viene dagli aminoacidi L privi di Phe. Una delle complicanze di chi soffre di PKU è la carenza di vitamine/ minerali (ferro, zinco, selenio, vitamina B12). Il follow-up nutrizionale richiede il monitoraggio dell'antropometria, BMI, segni che indichino carenza di nutrienti e la compliance alla dieta. Molto importante è la tolleranza individuale alla Phe che nella dieta è influenzata da vari fattori: gravità della PKU, dosaggio e distribuzione degli integratori. Generalmente la tolleranza/ il fabbisogno di Phe per kg di peso corporeo vanno da 55 mg/kg/die a 0-3 mesi di vita a 27 mg/kg/die a 12 mesi, dopo l'anno c'è un lento declino

e va monitorata periodicamente. Nei bambini con diagnosi di PKU, è ben noto che le concentrazioni di Phe oscillano durante la malattia specialmente nei primi anni di vita. Condizioni come le infezioni vanno a compromettere la capacità dell'intestino tenue di assorbire gli aminoacidi L, portando a una perdita di azoto, un maggiore fabbisogno di energia e il catabolismo delle proteine muscolari che porta a un aumento delle concentrazioni di Phe. Quindi è importante somministrare in queste condizioni integratori di aminoacidi L privi di Phe e bevande ad alto contenuto di carboidrati per aiutare a ridurre la perdita delle proteine muscolari.

- MacDonald A, van Wegberg., AMJ, Ahring., K, Beblo., S, Bélanger-Quintana., A, Burlina.,A, Campistol., J, Coşkun.,T, Feillet., F, Gizewska., M, Huijbregts., SC, Leuzzi., V, Maillot., F, Muntau., AC, Rocha., JC, Romani., C, Trefz., F, van Spronsen FJ (2022). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Disegno di studio: Linee guida del trattamento dietetico da accompagnare alla linea guida sulla PKU.

Obiettivo: Questa linea guida ha come obiettivo il trattamento dietetico per le persone con diagnosi di PKU per supportare dietisti, nutrizionisti e altre figure sanitarie nell'avviamento e nel mantenimento del trattamento dietetico.

Protocollo d'intervento: Gli obiettivi principali nella gestione dietetica sono 3:

- 1) Prevenire l'accumulo di Phe in eccesso nel sangue, controllando l'assunzione di proteine/Phe.
- 2) Sostituzione delle proteine naturali con proteine prive di Phe, dette proteine sintetiche
- 3) Raggiungimento della crescita e dello stato nutrizionale normale, con una dieta che contenga tutti i nutrienti e vitamine.

Per prevenire l'accumulo di Phe nel sangue e mantenerla entro i livelli target delle linee guida Europee i pazienti con diagnosi di PKU devono limitare l'assunzione di cibi ad alto contenuto proteico come: carne, pollo, pesce, uova, formaggi derivati da latte animale, noci, semi, avena ,segale, frumento, soia, legumi/lenticchie, aspartame

(dolcificante). La tolleranza al Phe è la quantità che può essere ingerita da un individuo con PKU mantenendo però la sua concentrazione entro i livelli: da 120 a 360 $\mu\text{mol/L}$ nei bambini fino a 12 anni mentre >12 anni la sua concentrazione va da 120 a 600 $\mu\text{mol/L}$. La quantità varia da individuo a individuo a seconda della gravità, dell'aderenza alla dieta, della terapia farmacologica (se assumono Sapropterina). La maggior parte dei pazienti tollera meno di 500 mg/die di Phe, ma ci si aspetta che i pazienti che assumono Sapropterina riescano a raddoppiare e ad assumere più proteine. La tolleranza viene stabilita durante l'infanzia tramite la quantità di latte materno o di latte artificiale in base ai livelli di Phe nel sangue. La somministrazione di sostituti proteici, solitamente a base di integratori di aminoacidi privi di Phe, è essenziale per promuovere una crescita normale e prevenire le carenze nutrizionali. Solitamente la dose viene determinata prendendo in considerazione il peso corporeo e l'età, e vengono somministrati in piccole dosi dalle 3 alle 4 volte al giorno insieme alle proteine naturali o a una fonte di carboidrati.

Quindi una dieta equilibrata per una persona che soffre di PKU consiste in:

- Monitoraggio frequente dei livelli di Phe.
- Assunzione di cibi a basso contenuto proteico.
- Assunzione di frutta e verdura contenenti < 75 mg/ 100 g di Phe almeno 5 volte al giorno.
- Assunzione di sostituti proteici nell'arco della giornata

3.2 Sintesi dei risultati

Tabella 1: sintesi dei risultati degli studi

Interventi assistenziali evidenziati dagli studi	Efficacia del trattamento	Studi
<p>Somministrazione Sapropterina Dicloridrato nei pazienti < 4 anni di età</p>	<p>Alla fine dello studio, dopo 26 settimane l'aumento della tolleranza di Phe nella dieta (mg/kg/die) era più alta nel gruppo trattato con la Sapropterina (80 mg/kg/die rispetto a 50,1 mg/kg/die con una differenza tra i due gruppi di 30.5 mg/kg/die e con IC: 95%, $p < 0,001$). Le concentrazioni ematiche di Phe mantenute entro l'intervallo 120-360µmol/L si sono mantenute maggiormente nel gruppo trattato con la Sapropterina (9/27) rispetto al gruppo trattato solamente con la dieta (3/29).</p>	<p>Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C, Leuzzi V, Rutsch F, Sivri HS, Vijay S, Bal MO, Gramer G, Pazdírková R, Cleary M, Lotz-Havla AS, Munafo A, Mould DR, Moreau-Stucker F, Rogoff D. (2017)</p>

	Tutti i pazienti dello studio hanno mantenuto i livelli di Phe nel sangue entro l'intervallo di riferimento delle linee guida (120-360 $\mu\text{mol/L}$) durante il periodo di estensione dello studio. Gli eventi avversi più comuni sono stati: diminuzione e aumento dei livelli di aminoacidi, vomito e rinite.	Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, Leuzzi V, Sivri HS, Gramer G, Pazdírková R, Cleary M, Lotz-Havla AS, Lane P, Alvarez I, Rutsch F. (2021)
Somministrazione Sapropterina Dicloridrato nei pazienti pediatrici per preservare le funzioni neurocognitive	I test neurocognitivi somministrati durante lo studio hanno dimostrato che i partecipanti avevano un QI non diverso rispetto alla media della popolazione (100) e dopo aver iniziato la terapia con Sapropterina nessun paziente ha avuto un punteggio <85, indicando che nessun bambino dello studio sembrava essere a rischio di ritardo dello sviluppo.	Longo N, Siriwardena K, Feigenbaum A, Dimmock D, Burton BK, Stockler S, Waisbren S, Lang W, Jurecki E, Zhang C, Prasad S. (2015)
	I livelli di Phe medi sono stati mantenuti entro i 120-360 $\mu\text{mol/L}$. Il funzionamento intellettuale è stato preservato per tutta la durata dello studio ed è rimasto al di sopra della media della popolazione (101).	Susan Waisbren, Barbara K. Burton, Annette Feigenbaum, Laura L. Konczal, Joshua Lilienstein, Shawn E.

		McCandless, Richard Rowell, Amarilis Sanchez-Valle, Kaleigh B. Whitehall, Nicola Longo (2021)
Sapropterina vs Placebo	I pazienti trattati con placebo avevano una Phe ematica leggermente superiore rispetto ai pazienti randomizzati con Sapropterina (790 vs 680 $\mu\text{mol/L}$). Le analisi hanno dimostrato un miglioramento degli effetti del trattamento nella scala ADHD RS (- 6.2 $P= 0.034$) nei pazienti < 18 anni trattati con Sapropterina con sintomi ADHD rispetto al gruppo trattato con placebo.	Siriwardena, J. Phillips, A. Sanchez-Valle, S. Waisbren, J. Gillis, S. Prasad, M. Merilainen, W. Lang, C. Zhang, S. Yu, S. Stahl, (2015)
	Nel gruppo con elevata concentrazione di Phe nel sangue in trattamento con Sapropterina (> 600 $\mu\text{mol/L}$) vi è stata una diminuzione della concentrazione di Phe (da -312,28 a -138,34 $P= < 0,00001$).	Qu J, Yang T, Wang E, Li M, Chen C, Ma L, Zhou Y, (2019)
Sapropterina e valutazione dello stato di vitamine e minerali	E' stata riscontrata che la prealbumina è diminuita nel 34,6% dei pazienti al di sotto dei 18 anni, con una buona aderenza al trattamento insieme alle proteine totali (proteine totali: 7 g/dL e prealbumina: 22 mg/dL). Al contrario il fosforo e la	Vanesa Crujeiras, Luis Aldámiz-Echevarría, Jaime Dalmau, Isidro Vitoria, Fernando Andrade, Iria

(B6, B12, folati e ferro).	vitamina B12 sono risultati più bassi nei pazienti con bassa aderenza al trattamento (fosforo: 3.3 mg/dL e B12: 628 pg/mL).	Roca, Rosaura Leis, Ana Fernandez-Marmiesse, María L. Couce (2015)
	Dallo studio è emerso che coloro che rispondevano al trattamento con la Sapropterina avevano una quantità di ferro, folati, B12 e della vitamina B6 nella dieta e del siero più bassi dopo 1 anni rispetto al basale (ferro da 43.2 a 13.1 mcg/dl), (folato da 46.7 a 15.9 ng/ml), (vitamina B12 da 47.1 a 22.2 pg/ml) e (vitamina B6 38.63 a 12.3 ng/ml).	Brantley KD, Douglas TD, Singh RH (2018)
Rapporto tra Phe e Tyr	Nel gruppo “responder” il rapporto è diminuito in media del 67% (P= 0,001) e del 45% (P= 0,001) rispetto alle concentrazioni basali a 8 e 24 ore dalla somministrazione, mentre nel gruppo non responder si ha avuto una diminuzione solo 8 ore dopo la somministrazione per poi già a 24 ore aumentare.	Lampret BR, Tansek MZ, Groselj B, Sikonja J, Battelino T, Groselj U (2022)
Valutazione e trattamento dei pazienti affetti da PKU.	Viene raccomandato che i pazienti con concentrazioni di Phe tra i 300 e 600 µmol/L vengano trattati per i primi 12 anni di vita per avere un buon controllo metabolico essenziale per prevenire il deterioramento cognitivo causato dalla PKU.	van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Gizewska

		M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. (2017)
Trattamento dietetico nei pazienti che soffrono di PKU.	<p>Gli obiettivi principali nella gestione dietetica sono 3:</p> <p>1) Prevenire l'accumulo di Phe in eccesso nel sangue, controllando l'assunzione di proteine/Phe.</p> <p>2) Sostituzione delle proteine naturali con proteine prive di Phe, dette proteine sintetiche.</p> <p>3) Raggiungimento della crescita e dello stato nutrizionale normale, con una dieta che contenga tutti i nutrienti e vitamine.</p>	MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Rocha JC, Romani C, Trefz F, van Spronsen FJ (2022)

CAPITOLO 4 - Discussione e conclusione

4.1 Discussione dei risultati

Gli 11 articoli presi in considerazione per la revisione risultano essere omogenei per quanto riguarda la popolazione selezionata e il setting ma eterogenei per i trattamenti, il cui scopo è quello di intervenire sulla sintomatologia e sul trattamento della PKU nei bambini per cercare di migliorare la qualità della vita e prevenire eventuali deficit causati dalla malattia stessa. Per quanto riguarda l'area geografica sono stati esaminati studi da diverse parti con il rischio di avere un diverso approccio alla PKU, diverse linee guida da seguire e diversi trattamenti. Gli studi sono stati condotti in: Austria, Belgio, Slovacchia, Repubblica Ceca, Germania, Paesi Bassi, Turchia, Regno Unito, Italia, Spagna e Cina. Il setting di sperimentazione risulta essere omogeneo in tutti gli studi in quanto il trattamento viene attuato in ambito ospedaliero.

I risultati degli studi selezionati riguardano i seguenti ambiti: somministrazione di Sapropterina Dicloridrato nei pazienti <4 anni di età, somministrazione di Sapropterina Dicloridrato per preservare le funzioni cognitive nei pazienti pediatrici, Sapropterina Dicloridrato vs Placebo, valutazione dello stato di minerali e vitamine, rapporto tra Phe e Tyr, valutazione dei segni e sintomi dei pazienti con diagnosi di PKU e valutazione del trattamento dietetico.

Negli studi che riguardano la somministrazione di Sapropterina Dicloridrato nei pazienti <4 anni di età (Muntau AC, et al., 2017; Muntau AC, et al., 2021) viene dichiarato che l'aumento della tolleranza di Phe nella dieta era più alta nel gruppo trattato con Sapropterina e le concentrazioni ematiche sono rimaste nell'intervallo di riferimento (120-360 $\mu\text{mol/L}$) sempre nel gruppo trattato con Sapropterina. Durante lo studio sono stati valutati la massa corporea, il peso, l'altezza che sono risultati nella norma. Per quanto riguarda gli effetti avversi, sono stati riscontrati in quasi tutti i pazienti, tra i più comuni ci sono: piressia, tosse, nasofaringite, vomito, diarrea e dolori addominali. E' stato riscontrato quindi che l'utilizzo della Sapropterina in combinazione con una dieta Phe-restricted ha portato a miglioramenti nei pazienti <4 anni di età.

Negli studi (Longo N, et al., 2015; Susan Waisbren, et al., 2021) l'obiettivo principale era quello di valutare l'efficacia a lungo termine della Sapropterina nel riuscire a preservare le funzioni neurocognitive. Dall'analisi di questi studi si è potuto riscontrare

che i test neurocognitivi che sono stati effettuati sui pazienti in trattamento con Sapropterina hanno dimostrato che i partecipanti avevano un QI non diverso dal resto della popolazione (100) e che dopo aver iniziato il trattamento con il farmaco nessun paziente aveva un punteggio <85 dimostrando che nessun bambino è a rischio di ritardo di sviluppo. Tutti i pazienti hanno avuto almeno un evento avverso durante lo studio, non vi sono stati decessi o eventi avversi gravi che hanno portato all'interruzione della terapia con Sapropterina. Gli eventi avversi più comuni sono stati: infezioni del tratto respiratorio superiore, dolore, vomito addominale e diarrea. In conclusione l'utilizzo della Sapropterina è stata ben tollerata dai pazienti.

Negli studi riguardanti la Sapropterina vs Placebo (Siriwardena J, et al., 2015; Qu J, et al., 2019), l'obiettivo era quello di valutare l'effetto della Sapropterina sui sintomi dell'ADHD e la risposta al farmaco rispetto ai pazienti trattati con solo placebo. È stato evidenziato che i pazienti trattati con placebo avevano una Phe ematica leggermente superiore rispetto ai pazienti randomizzati con Sapropterina (790 vs 680 $\mu\text{mol/L}$). Le analisi hanno dimostrato un miglioramento degli effetti del trattamento nella scala ADHD RS (- 6.2 P= 0.034) nei pazienti < 18 anni trattati con Sapropterina con sintomi ADHD rispetto al gruppo trattato con placebo. Tre eventi avversi gravi (aumento del livello di aminoacidi, commozione cerebrale e fascite necrotizzante) si sono verificati durante lo studio, tutti erano nel gruppo placebo. È stato dunque evidenziato che i pazienti trattati con Sapropterina hanno avuto un miglioramento dei sintomi dell'ADHD.

Nel valutare lo stato di vitamine e minerali (Vanesa C, et al., 2015; Brantley KD, et al., 2018) è stato visto che coloro che soffrono di PKU/iperfenilalaninemia riscontrano una diminuzione dei livelli di prealbumina (marker molto sensibile per valutare lo stato di malnutrizione) e di selenio indicando che coloro che seguono una dieta Phe-restricted sono a rischio di carenze forse dovuto a una maggiore aderenza al trattamento. Inoltre coloro che assumevano Sapropterina hanno avuto una diminuzione della vitamina B6 e B12, dei folati e del ferro.

Lo studio Lampret BR, et al., nel valutare il rapporto tra Phe e Tyr ha evidenziato che l'utilizzo di Sapropterina ha diminuito il rapporto tra questi due importanti aminoacidi andando ad evitare deficit correlati alla malattia, in quanto in condizioni di PKU si ha

un aumento di Phe e una diminuzione di Tyr che potrebbe portare a disordini neurologici.

Infine nelle linee guida van Wegberg AMJ, et al., 2017; Donald A, et al., viene affermato che per una corretta gestione del trattamento di pazienti con PKU le concentrazioni di Phe devono essere monitorate attentamente in modo da rimanere nei range di riferimento per avere un normale funzionamento neurocognitivo e psicosociale e che la terapia dietetica può aiutare in questo. Il follow-up nutrizionale è molto importante per capire se vi sono carenze nutrizionali e se vi è una buona aderenza alla dieta.

4.2 Implicazioni per la pratica

Le indagini genetiche sono sempre più diffuse in ambito sanitario, ciò comporta che gli operatori sanitari debbano avere sempre più conoscenze e competenze necessarie a garantire la qualità dell'assistenza sanitaria per migliorare il trattamento dei pazienti con malattie genetiche. La gestione dei pazienti specialmente pediatrici con diagnosi di PKU ha ancora molta strada da fare, gli infermieri in quanto professionisti sanitari sono il primo contatto diretto che hanno i pazienti e i loro *caregiver*, e hanno un ruolo fondamentale nella loro cura. Fondamentale quindi è la conoscenza della medicina molecolare e delle linee guida per attuare una presa in carico globale del paziente. Le competenze che vengono richieste riguardano: l'identificazione dei pazienti che sono a rischio di sviluppare malattie genetiche o coloro che ne sono già affetti, la personalizzazione dell'assistenza, lo studio della patologia e dei sintomi, la capacità di fornire informazioni necessarie riguardo i test di screening, la capacità di intervenire a livello psicosociale e soprattutto la gestione dei *caregiver* al fine di aiutare e consigliare ai genitori (nel caso di pazienti pediatrici) diverse opzioni di trattamento disponibili, come convivere con la malattia e aiutarli nella gestione quotidiana della malattia. Va ricordato che l'infermiere non attua la gestione dei pazienti in maniera dipendente ma deve saper interfacciarsi con altri professionisti sanitari tra cui medici, genetisti, dietisti i quali hanno un bagaglio formativo differente. Ecco che allora ogni infermiere deve essere preparato a riconoscere le varie malattie genetiche, la prevenzione, la diagnosi e a selezionare e monitorare il trattamento più adeguato.

4.3 Implicazioni per la ricerca

Dall'analisi degli studi, i ricercatori invitano ad effettuare ulteriori test clinici con campioni di popolazione più grandi per aumentare l'affidabilità dei dati, aumentare i periodi di follow-up per conoscere gli effetti della Sapropterina a lungo termine e a introdurre dati riguardanti la qualità della vita e lo stato nutrizionale, per avere una visione globale dello stato dei pazienti.

Un ulteriore limite riscontrato negli studi è quello di voler aumentare il monitoraggio clinico nei pazienti per quanto riguarda le carenze nutrizionali, in quanto si è visto che pazienti aderenti al trattamento riscontrano varie carenze a livello di minerali e vitamine. Infine in alcuni studi è stato notato come le visite cliniche potrebbero aver aumentato l'attenzione dei pazienti alla dieta andando quindi a riportare dati non veritieri. In uno studio in particolare alcuni dati riguardanti delle valutazioni sui sintomi dell'ADHD sono stati riferiti dai genitori i quali non avendo competenze mediche, potrebbero aver valutato in maniera differente rispetto ad una valutazione effettuata da un operatore sanitario.

4.4 Conclusioni

L'obiettivo di questa revisione della letteratura era quello di indagare se l'utilizzo della Sapropterina Dicloridrato per via orale nel trattamento della PKU nei pazienti pediatrici in combinazione con la dieta riducesse i livelli di Phe nel sangue e permettesse di prevenire eventuali disturbi della crescita legati alla malattia stessa. Le evidenze hanno dimostrato come l'utilizzo della Sapropterina nei pazienti pediatrici andasse a migliorare e a diminuire le concentrazioni di Phe nel sangue e le mantenesse entro i range di riferimento. E' stato dimostrato inoltre come la combinazione Sapropterina e dieta Phe-restricted sia utile per migliorare le concentrazioni di Phe e in alcuni casi aumentare l'introito di Phe nella dieta. La Sapropterina è risultata utile per prevenire eventuali deficit neurologici di crescita andando a migliorare la qualità della vita. Dagli studi è stato verificato anche il profilo della sicurezza e degli effetti a lungo termine, studiando il peso, l'altezza e i vari parametri vitali dei pazienti, dimostrando come la Sapropterina non influisce sulla crescita. Infine, è stato studiato il rapporto tra il farmaco e le concentrazioni di minerali e vitamine e si è potuto notare come pazienti aderenti alla terapia avessero una diminuzione di alcuni micronutrienti, andando a porre come risultato finale dello studio il monitoraggio clinico per

evidenziare le carenze nutrizionali. Viene dunque indicato il monitoraggio continuo a lungo termine dei pazienti che seguono una dieta per garantire un adeguato stato di micronutrienti, con la raccomandazione di un multivitaminico /integratore minerale se clinicamente indicato.

Bibliografia

Amy, Cunningham., Heather, Bausell., Mary, Brown., Maggie, Chapman., Kari, DeFouw., Sharon, Ernst., Julie, McClure., Helen, McCune., Donna, O'Steen., Amy, Pender., Jill, Skrabal., Ann, Wessel., Elaina, Jurecki., Renée, Shediach., Suyash, Prasad., Jane, Gillis., Stephen, Cederbaum. (2012). Recommendations for the use of sapropterin in phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 106, 269-276.

anx_138199_it.pdf,s.d.(2017).https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/anx_138199_it.pdf.

Ashe, K., Kelso, W., Farrand, S., Panetta, J., Fazio, T., De Jong. G., Walterfang, M. (2019). Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Frontiers in Psychiatry*. 10(10).

Basil Zureigat, MSN, RN, Danielle Gould, PhD, APRN, FNP-C, and Memnun Seven, PhD, RN. (2022). Educational Interventions to Improve Nurses' Competency in Genetics and Genomics: A Scoping Review. *The Journal of Continuing Education in Nursing*. 01(01).

Bernstein, L., Burns, C., Sailer-Hammons, M., Kurtz, A., Rohr, F., (2017). Multiclinic Observations on the Simplified Diet in PKU. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 13(10).

Brantley, KD., Douglas, TD., Singh, RH. (2018). One-year follow-up of B vitamin and Iron status in patients with phenylketonuria provided tetrahydrobiopterin (BH4). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 30(10).

Escribá, R., Ferrer-Lorente, R., Raya, Á. (2021). Inborn errors of metabolism: Lessons from iPSC models. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*.22(12).

Kruszka, P., Regier, D., (2019). Inborn Errors of Metabolism: From Preconception to Adulthood. *American family physician*.1(01).

Lampret, BR., Tansek, MZ., Groselj, B., Sikonja, J., Battelino, T., Groselj, U. (2022) Data on phenylalanine-tyrosine ratios in assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia. *Data in Brief*.4(2).

Levy HL. (2021). Robert Guthrie and the Trials and Tribulations of Newborn Screening. *International Journal of Neonatal Screening*. 19(01).

Longo, N., Siriwardena, K., Feigenbaum, A., Dimmock, D., Burton, BK., Stockler, S., Waisbren, S., Lang, W., Jurecki, E., Zhang, C., Prasad, S. (2015). Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. *Genetics in Medicine*. 17(5).

MacDonald A, van Wegberg., AMJ, Ahring., K, Beblo., S, Bélanger-Quintana., A, Burlina.,A, Campistol., J, Coşkun.,T, Feillet., F, Gizewska., M, Huijbregts., SC, Leuzzi., V, Maillot., F, Muntau., AC, Rocha., JC, Romani., C, Trefz., F, van Spronsen FJ (2022). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.30(6).

MacDonald, A., Ahring, K., Dokoupil, K., Gokmen-Ozel, H., Lammardo, A., Motzfeldt, K., Bélanger-Quintana, A. (2011). Adjusting diet with sapropterin in phenylketonuria: What factors should be considered? *British Journal of Nutrition*, 175-182.

Majstorović, D., Barišić, A., Štifanić, M., Dobrača, I., Vraneković, J. (2021). The Importance of Genomic Literacy and Education in Nursing. *Frontiers in Genetics*.14(12).

Muntau, AC., Burlina, A., Eyskens, F., Freisinger, P., De Laet, C., Leuzzi, V., Rutsch, F., Sivri, HS., Vijay, S., Bal, MO., Gramer, G., Pazdírková, R., Cleary, M., Lotz-Havla, AS., Munafo, A., Mould, DR., Moreau-Stucker, F., Rogoff, D.(2017). Efficacy,safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases* .9(3).

Muntau, AC., Burlina, A., Eyskens, F., Freisinger, P., Leuzzi, V., Sivri, HS., Gramer, G., Pazdírková, R., Cleary, M., Lotz-Havla, AS., Lane, P., Alvarez, I., Rutsch, F.(2021).Long-term efficacy and safety of sapropterin in patients who initiated sapropterin at < 4 years of age with phenylketonuria: results of the 3-year extension of the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.3(8).

Murakami, K., Kutsunugi, S., Tsujino, K., Stone, TE., Ito, M., Iida, K. (2020). Developing competencies in genetics nursing: Education intervention for perinatal and pediatric nurses. *Nursing & Health Sciences*.22(6).

Potter, BK., Khangura, SD., Tingley, K., Chakraborty, P., Little, J., (2016). Translating rare-disease therapies into improved care for patients and families: what are the right outcomes, designs, and engagement approaches in health-systems research? *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*.18(2).

Qu, J., Yang, T., Wang, E., Li, M., Chen, C., Ma, L., Zhou, Y., Cui, Y. (2019) Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*.

Rocha, JC., MacDonald, A.(2016).Dietary intervention in the management of phenylketonuria: current perspectives. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*.1(12).

Rodella, G. (2019-2020). Screening neonatale allargato per le malattie metaboliche ereditarie. Valutazione dei casi diagnostici. Ruolo della tipizzazione genetica nella conferma diagnostica e nella correlazione genotipo-fenotipo. *Università di Verona*.

Siriwardena, J, Phillips., A, Sanchez-Valle., S, Waisbren., J, Gillis., S, Prasad., M, Merilainen., W, Lang., C, Zhang., S, Yu., S, Stahl., (2015) A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive

function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria, *Molecular Genetics and Metabolism*. Volume 114,415-424.

Somaraju, UR., Merrin, M. (2015) Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. *The Cochrane database of systematic reviews*.27(3).

Susan, Waisbren., Barbara, K. Burton., Annette. Feigenbaum., Laura, L. Konczal., Joshua, Lilienstein., Shawn, E. McCandless., Richard, Rowell., Amarilis, Sanchez-Valle., Kaleigh, B. Whitehall., Nicola, Longo. (2021). Long-term preservation of intellectual functioning in sapropterin-treated infants and young children with phenylketonuria: A seven-year analysis, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 132,119-127.

van Spronsen, FJ., Blau, N., Harding, C., Burlina, A., Longo, N., Bosch, AM., (2021). Phenylketonuria. *Nature reviews Disease primers*.20(5).

Van, Wegberg., AMJ, MacDonald., A, Ahring.,K, Bélanger-Quintana., A, Blau., N, Bosch., AM, Burlina.,A, Campistol., J, Feillet., F, Gizewska., M, Huijbregts., SC, Kearney., S, Leuzzi., V, Maillot., F, Muntau., AC, van Rijn., M, Trefz., F, Walter., JH, van Spronsen FJ. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.12(10).

Vanesa,Crujeiras., Luis, Aldámiz-Echevarría., Jaime, Dalmau., Isidro, Vitoria., Fernando, Andrade., Iria, Roca., Rosaura, Leis., Ana, Fernandez-Marmiesse., María, L. Couce (2015) Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia, *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 115,145-150.

ALLEGATI

Allegato 1: tabella sintesi della ricerca degli studi

Banche dati	Parole chiave	N° documenti trovati	N° documenti selezionati	Titoli, anno e autori degli articoli selezionati
PubMed	“Sapropterin “ AND “ Phenylketon uria”	56	2	van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Feillet F, Giżewska M, Huijbregts SC, Kearney S, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, van Rijn M, Trefz F, Walter JH, van Spronsen FJ. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> .12(10).
				Qu J, Yang T, Wang E, Li M, Chen C, Ma L, Zhou Y, Cui Y. (2019). Efficacy and safety of sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> .

	“Phenylketonuria” AND “Screening”	112	2	MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Bélanger-Quintana A, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Rocha JC, Romani C, Trefz F, van Spronsen FJ. (2020) . PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> .30(6).
				Brantley KD, Douglas TD, Singh RH. (2018). One-year follow-up of B vitamin and Iron status in patients with phenylketonuria provided tetrahydrobiopterin (BH4). <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> . 30(10).
	“Pediatric “ AND “Phenylketonuria”	71	1	Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, Leuzzi V, Sivri HS, Gramer G, Pazdírková R, Cleary M, Lotz-Havla AS, Lane P, Alvarez I, Rutsch F.. (2021). Long-term efficacy and safety of sapropterin in patients who initiated sapropterin at < 4 years of age with phenylketonuria: results of the 3-year extension of the SPARK open-label, multicentre, randomised phase IIIb trial. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i> .3(8).

	<p>“Sapropterin” AND “Placebo”</p>	22	1	<p>Siriwardena, J. Phillips, A. Sanchez-Valle, S. Waisbren, J. Gillis, S. Prasad, M. Merilainen, W. Lang, C. Zhang, S. Yu, S. Stahl (2015). A randomized, placebo-controlled, double-blind study of sapropterin to treat ADHD symptoms and executive function impairment in children and adults with sapropterin-responsive phenylketonuria, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i>, 415-424.</p>
	<p>“Sapropterin” AND “Infant”</p>	13	2	<p>Longo N, Siriwardena K, Feigenbaum A, Dimmock D, Burton BK, Stockler S, Waisbren S, Lang W, Jurecki E, Zhang C, Prasad S. (2015). Long-term developmental progression in infants and young children taking sapropterin for phenylketonuria: a two-year analysis of safety and efficacy. <i>Genetics in Medicine</i>.17(5).</p> <p>Muntau AC, Burlina A, Eyskens F, Freisinger P, De Laet C, Leuzzi V, Rutsch F, Sivri HS, Vijay S, Bal MO, Gramer G, Pazdírková R, Cleary M, Lotz-Havla AS, Munafo A, Mould DR, Moreau-Stucker F, Rogoff D. (2017). Efficacy, safety and population pharmacokinetics of sapropterin in PKU patients <4 years: results from the SPARK open-label, multicentre, randomized phase IIIb trial. <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>. 9(3).</p>

	“Sapropterin” AND “Diet”	37	1	Vanesa Crujeiras, Luis Aldámiz-Echevarría, Jaime Dalmau, Isidro Vitoria, Fernando Andrade, Iria Roca, Rosaura Leis, Ana Fernandez-Marmiesse, María L. Couce,(2015). Vitamin and mineral status in patients with hyperphenylalaninemia, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> , 145-150.
Google Scholar	“Phenylalanine” AND “Tyrosine”	5.930	1	Lampret BR, Tansek MZ, Groselj B, Sikonja J, Battelino T, Groselj U. (2022). Data on phenylalanine-to-tyrosine ratios in assessment of tetrahydrobiopterin (BH4)-responsiveness in patients with hyperphenylalaninemia. <i>Data in Brief</i> . 4(2).
Scopus	“Intellectua” AND “Sapropterin”	35	1	Susan Waisbren, Barbara K. Burton, Annette Feigenbaum, Laura L. Konczal, Joshua Lilienstein, Shawn E. McCandless, Richard Rowell, Amarilis Sanchez-Valle, Kaleigh B. Whitehall, Nicola Longo, (2021). Long-term preservation of intellectual functioning in sapropterin-treated infants and young children with phenylketonuria: A seven-year analysis, <i>Molecular Genetics and Metabolism</i> ,119-127.

Allegato 2: flow chart di selezione degli studi

