

BH4 bij PKU patienten

Wie heeft er baat bij?

Karen Anjema

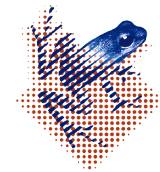
Kinderarts in opleiding

Beatrix kinderziekenhuis

Universitair Medisch Centrum Groningen



university of
groningen

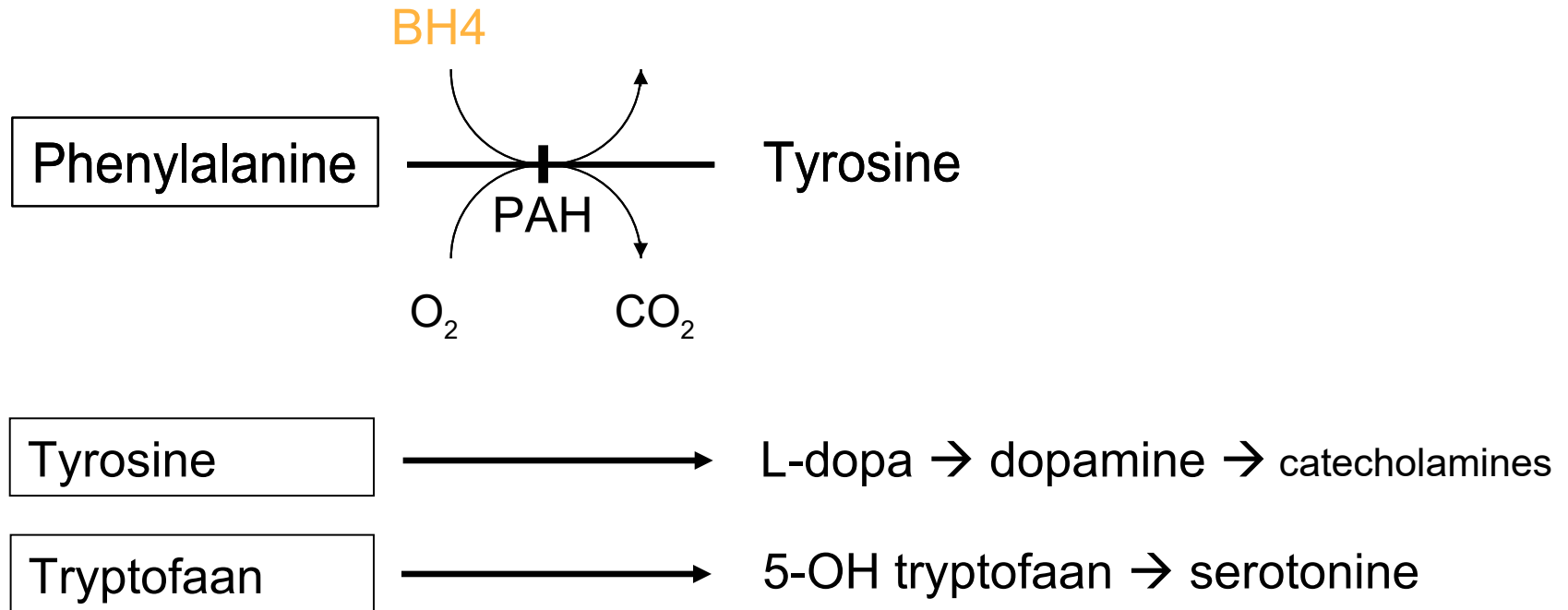


umcg

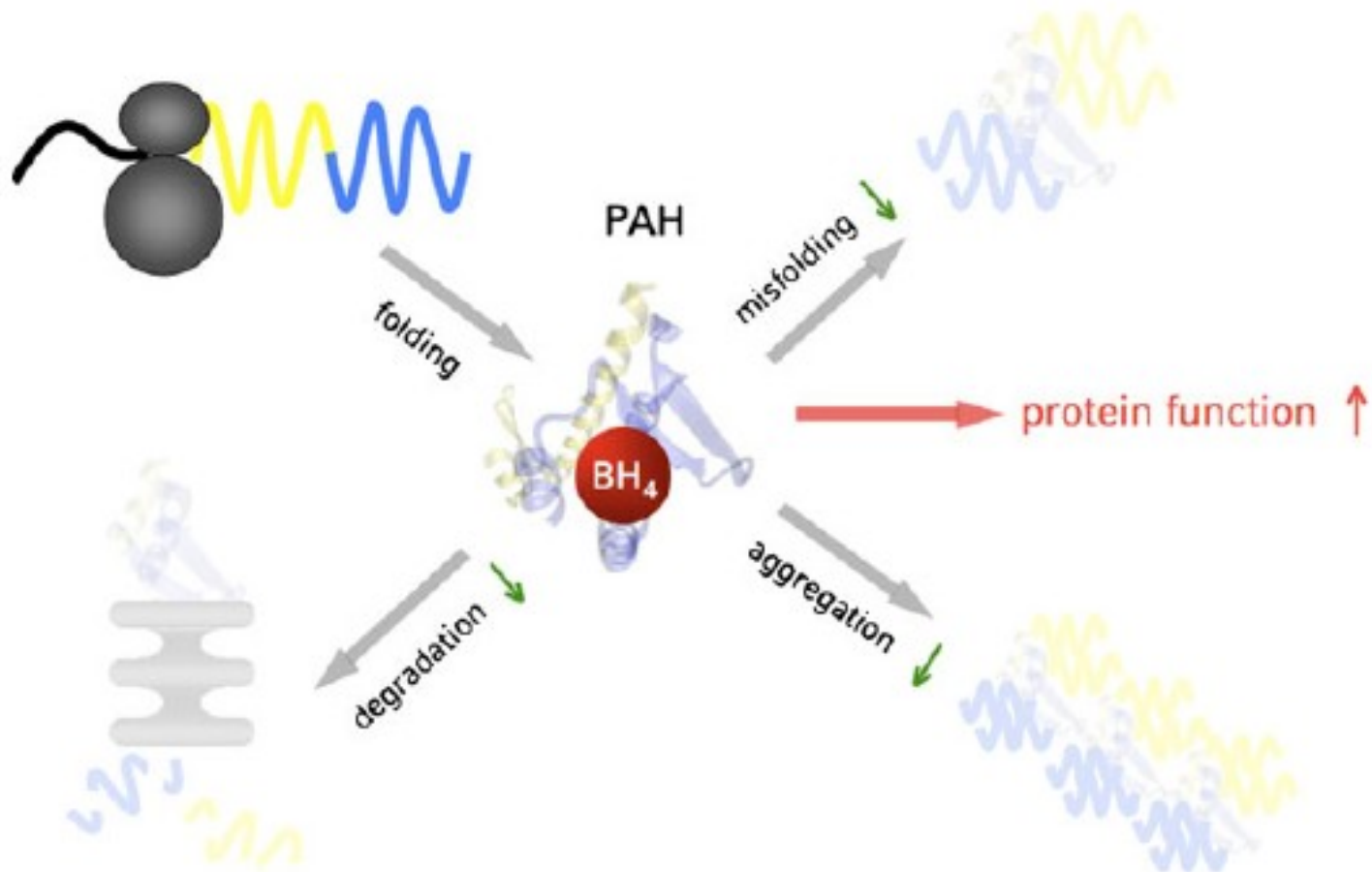
BH4

- Wat doet het?
- Geschiedenis
- BH4 test
- BH4 voorspellen met genafwijking
- Europese guideline
- Werkzaamheid op brein?
- Toekomst
- Conclusie

BH4



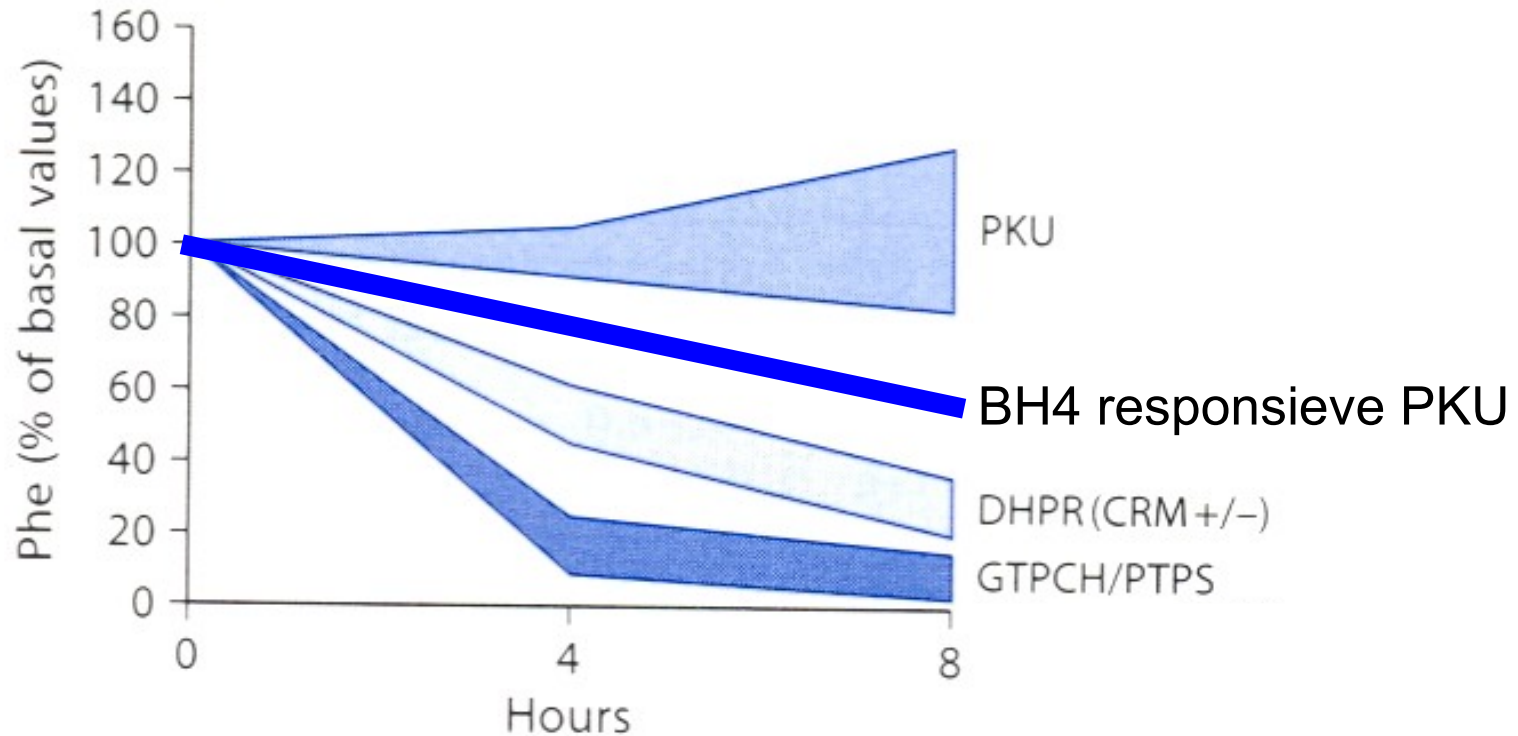
BH4



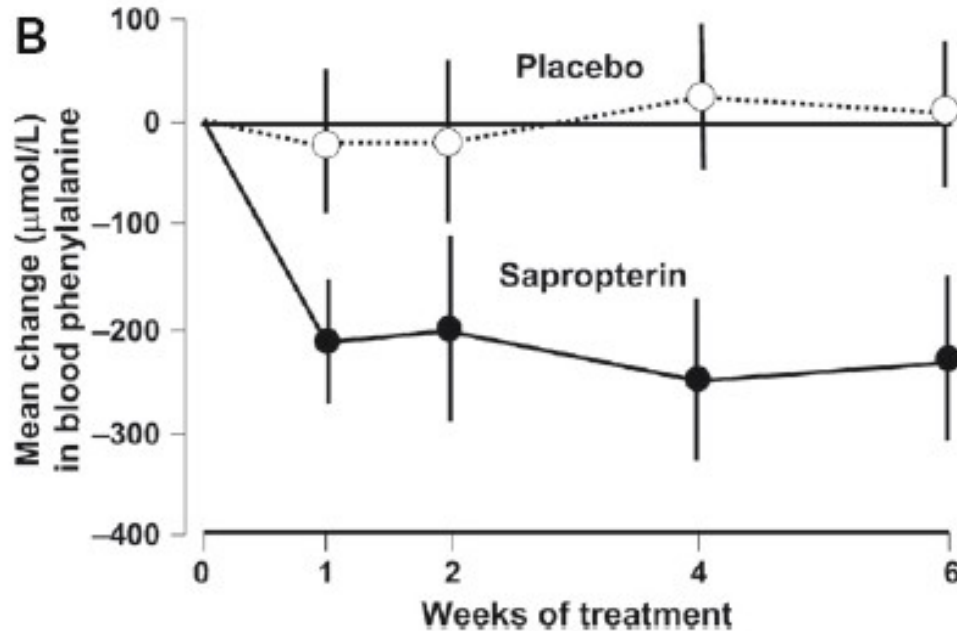
BH4 - geschiedenis

- Eind 2008 werd Kuvan goedgekeurd
- Synthetische versie van BH4
- Hiervoor bestond een instabielere vorm
- Gebruik bij ziekten met BH4 tekort
- In 1999 eerste publicatie BH4 bij PKU

BH4 - geschiedenis



BH4 - geschiedenis



10 mg/kg BH4, gedurende 6 weken

- 20 – 58% patiënten BH4 responsief
- Vooral in patienten met mildere vorm



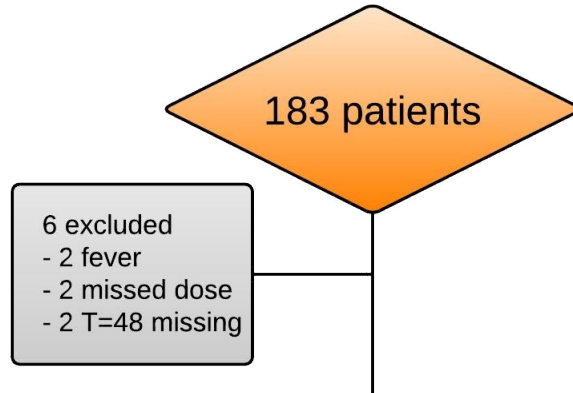
BH4 test

- 48 uurs BH4 test



Positief bij 30% of meer daling van fenylalanine

Resultaten



87%

BH4 voorspellen met genafwijking

- Genotype bekend bij 119 patienten
- Indelen in categoriën:
 - 2 nul mutaties
 - 1 nul mutatie + 1 eerder beschreven responsief
 - 2 eerder beschreven responsief
 - 1 of 2 mutaties waarvan het onduidelijk is
 - 1 of 2 nieuwe mutaties

BH4 voorspellen met genafwijking



40 patient
2 null mutations



BH4 voorspellen met genafwijking

- 2 nul mutaties: geen respons op BH4
- 1 nul mutatie + 1 eerder beschreven responsief: grotendeels wel responsief
- 2 eerder beschreven responsief: allemaal responsief

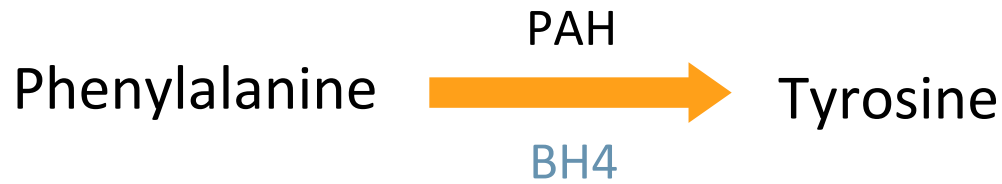
Europese richtlijn

- Bevat definitie van BH4 responsiviteit
 - $\geq 100\%$ toename tolerantie natuurlijk eiwit
 - 75% van Phe waarden binnen streefwaarden zonder afname van eiwit in dieet
- Strenger dan tot nu toe in Nederland aangehouden
 - $\geq 50\%$ toename tolerantie natuurlijk eiwit
 - Toename $\geq 4\text{g}$ eiwit

Europese richtlijn

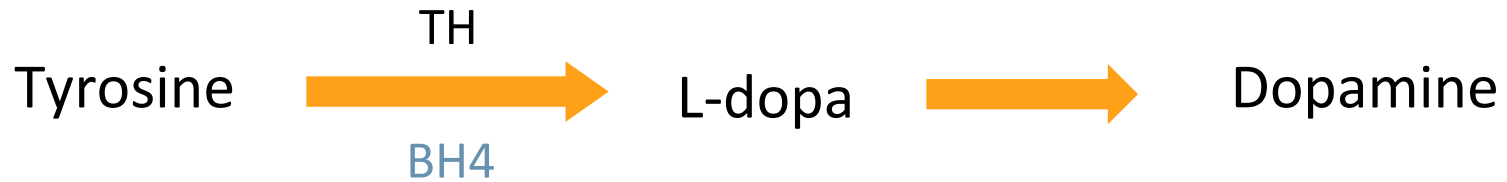
- Heranalyse van data toont:
 - Voorspelbaarheid van de 48u test lager
 - Aanpassen van de test leidt tot verbetering, maar zeker ook meer gemiste patienten

Werkzaamheid op het brein



Lever

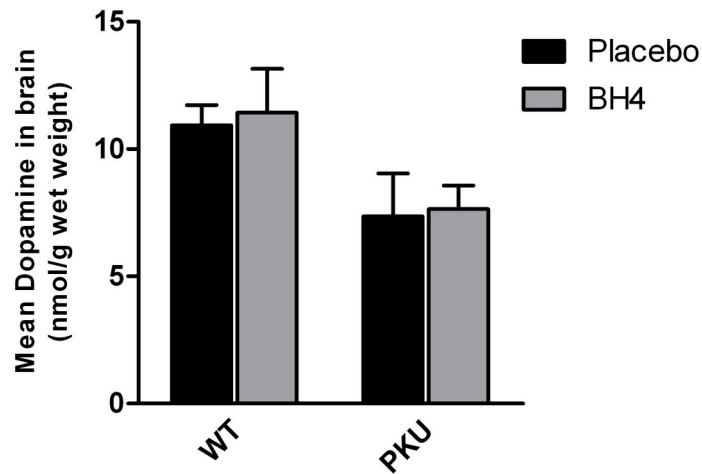
Brein



Werkzaamheid op het brein

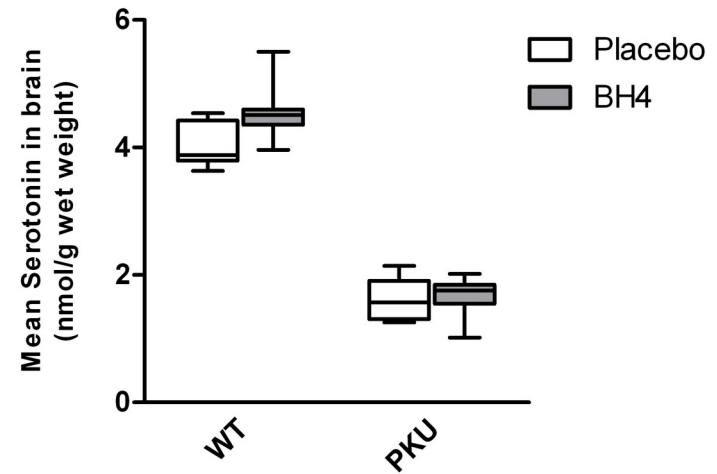
- Dopamine

- Lager in PKU muis
- Geen effect BH4



- Serotonine

- Lager in PKU muis
- **Hoger in BH4 groep niet-PKU muis**



Toekomst

- Databank van genotypes en BH4 groeit
- Onderzoek naar langere BH4 test
Worden hierbij meer echte responders gevonden?
- Meer onderzoek naar BH4 en brein
- Sepiapterin, voorloper van BH4:
Stabieler en mogelijk beter transport over membranen
- Andere PAH co-factoren/chaperones

Conclusie

- 2 nul mutaties: BH4 test overbodig
- 48u test geeft voorspelling, maar behandel-trial blijft het belangrijkste
- Eerste onderzoeken tonen geen effect van BH4 op brein PKU muis: omstandigheden?

Mede dank aan!

Annet Bosch

Nienke ter Horst

Floris Hofstede

Ems Carbasius - Weber

Carolien Boelen

Ada van der Herberg



Francjan van Spronsen

Greet van Rijn

Maaïke de Vries

Mirian Janssen

Renske Janssen - Regelink

Heidi Zweers – van Essen

Estela Rubio - Gozalbo

Liesbeth van der Ploeg



university of
 groningen



umcg

“PKU team Groningen”

Groningen PKU team:

Roeland Evers

Danique van Vliet

Martijn de Groot

Els van der Goot

Vibeke Bruinenberg

Wiggert van Ginkel

Greet van Rijn

Esther van Dam

Iris Rodenburg

Annemiek van Wegberg

Rianne Jahja

Supervisors:

Francjan J. van Spronsen

Eddy A. van der Zee

UMCG lab:

M. Rebecca Heiner-Fokkema



university of
groningen



umcg

