

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences

**Behandlung der Phenylketonurie:
Eine kritische Gegenüberstellung der Ernährungs- und medika-
mentösen Therapie**

Bachelorarbeit
im Studiengang Ökotrophologie

Vorgelegt von: Sophie-Marie Dettmann

Matrikelnummer: XXXXXXXXXX

Tag der Abgabe: 19. März 2020

Erstgutachter: Prof. Dr. Jürgen Lorenz (HAW Hamburg)

Zweitgutachter: Prof. Dr. Joachim Westenhöfer (HAW Hamburg)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Bachelorarbeit begleitet, motiviert und unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Jürgen Lorenz und Herrn Prof. Dr. Joachim Westenhöfer, die meine Bachelorarbeit betreut und begutachtet haben. Für die hilfreichen Anregungen und konstruktiven Anmerkungen bei der Erstellung dieser Arbeit und des Fragebogens möchte ich mich herzlich bedanken.

Zudem bedanke ich mich bei allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen meiner Befragung für ihre Informationsbereitschaft.

Auch an die Korrekturleser/-innen dieser Arbeit geht ein großes Dankeschön.

Ein besonderer Dank gilt meiner besten Freundin und meinem Freund für die mentale Unterstützung und Geduld während dieser Zeit.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Mutter bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht hat und immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Sophie-Marie Dettmann

Hamburg, 19. März 2020

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aminosäure
BH4	Tetrahydrobiopterin
DXA	dual energy X-ray absorptiometry
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GMP	Glykomakropeptid
IQ	Intelligenzquotient
MRT	Magnetresonanztomographie
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PAL	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase
PEG	Polyethylenglykol
PEGPAL	Pegvaliase
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
REMS	Risk Evaluation and Mitigation Strategy
SCID	schwerer kombinierter Immundefekt
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stoffwechselwege ausgehend vom Phenylalanin (Quelle: in Anlehnung an P. Burgard, U. Wendel, 2014, S. 268)	11
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Pegvaliase (Quelle: BioMarin International Limited, 2019,S.12)	23
Abbildung 3: Beispiel eines Therapieplans mit Palynziq (Quelle: BioMarin Pharmaceutical Inc, 2019, https://www.palynziq.com/starting-palynziq)	25
Abbildung 4: Bildungsabschluss	32
Abbildung 5: Formen der PKU.....	32
Abbildung 6: Empfindung der phe-armen Diät als Herausforderung	33
Abbildung 7: Art der Schwierigkeiten bei der Einnahme der Aminosäurenmischung	34
Abbildung 8: Informationsquelle über Palynziq.....	35
Abbildung 9: Formel Chi-Quadrat (Lucerne University of applied sciences and arts, https://www.empirical-methods.hslu.ch/entscheidbaum/zusammenhaenge/pearson-chi-quadrat/)	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapeutische Zielwerte der Phenylkonzentration im Blut (Quelle: van Wegberg et al., 2017, S.9-11)	14
Tabelle 2: Häufigkeit laborchemischer und klinischer Untersuchungen (Quelle: Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen, 2010)	16
Tabelle 3: Einteilung von Lebensmittel nach Eiweißgehalt nach dem Ampelprinzip (Quelle: in Anlehnung an Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik, 2019)...	17
Tabelle 4: Beispielhafter Tagesplan eines erwachsenen PKU-Betroffenen mit einer Tagestoleranz von 700 mg Phe.....	19
Tabelle 5: Wohnort	31
Tabelle 6: Einhaltung der phe-armen Diät.....	33
Tabelle 7: Einnahme der Aminosäuremischung	34
Tabelle 8: Bevorzugung einer medikamentösen Therapie gegenüber der Diättherapie	35
Tabelle 9: Kreuztabelle Einhaltung der Diät und Bereitschaft Palynziq einzunehmen.....	36

Inhalt

Danksagung.....	1
Abkürzungsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	7
2. Phenylketonurie	9
2.1. Geschichtlicher Hintergrund	9
2.2. Prävalenz	9
2.3. Klassifikation.....	10
2.4. Genetik und Vererbung.....	10
2.5. Pathomechanismus	10
2.6. Symptome.....	12
2.7. Diagnostik.....	13
2.8. Therapiekonzepte	13
3. Ernährungstherapie	15
3.1. Prinzip der Therapie.....	15
3.2. Durchführung der Therapie	16
3.3. Beispielhafter Tagesplan.....	18
3.4. Kritische Bewertung	20
4. Medikamentöse Therapie.....	21
4.1. Prinzip der Therapie.....	21
4.2. Durchführung der Therapie mit Palynziq.....	24
4.3. Nebenwirkungen.....	26
5. Befragung der Betroffenen.....	28
5.1. Methodischer Vorgang.....	28
5.1.1. Entwicklung und Zielsetzung.....	28
5.1.2. Zielgruppe	28
5.1.3. Struktur des Fragebogens	29
5.2. Quantitative Auswertung des Fragebogens.....	30
5.2.1. Demographische Daten	30
5.2.2. Ernährungstherapie	32
5.2.3. Symptome	34
5.2.4. Medikamentöse Therapie Palynziq.....	35
5.2.5. Überprüfung auf Zusammenhang.....	36
5.3. Qualitative Auswertung	38

5.3.1. Einhaltung der Diät	38
5.3.2. Herausforderungen in der Phe-armen Diätführung	39
5.3.3. Einnahme Palynziq	40
6. Diskussion und Fazit	41
Zusammenfassung	44
Abstract.....	45
Literaturverzeichnis.....	46
Anhang.....	50
Eidesstattliche Erklärung.....	71

1. Einleitung

Phenylketonurie (PKU) ist eine erblich bedingte Stoffwechselstörung, bei der eine Aktivitätsminderung des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) vorliegt und deshalb die Aminosäure Phenylalanin (Phe) nicht weiter verstoffwechselt werden kann. Infolge dessen reichert sich diese Aminosäure im Blut an, was wiederum zu Schädigungen des Gehirns sowie Entwicklungsstörungen führt. Deswegen muss die Behandlung der PKU so früh wie möglich angefangen werden, damit Folgeschäden vermieden werden können. Die Behandlung der PKU hat das Ziel, die normale Entwicklung des Kindes zu ermöglichen. Das wird durch eine strenge Begrenzung der Phenylalanin-Zufuhr über die Nahrung erreicht. Zurzeit stellt diese Ernährungstherapie die einzige Möglichkeit dar, alle PKU-Patienten zu behandeln. Diese muss ein Leben lang von den Betroffenen durchgeführt werden. Da Phe als Aminosäure einen Bestandteil von Eiweiß darstellt, besteht die Ernährungstherapie aus einer streng eiweißarmen Ernährung mit speziellen diätetischen Lebensmitteln. Zusätzlich muss mehrmals am Tag eine sogenannte Aminosäurenmischung, welche mit Vitaminen und Mineralstoffen angereichert ist, eingenommen werden. Dies ist wichtig damit die PKU-Patienten optimal mit Nährstoffen versorgt sind und so eine normale Entwicklung möglich ist. Diese Diätführung ist allerdings sehr aufwendig und anstrengend, weshalb sie von vielen Erwachsenen nicht mehr oder nicht konsequent genug durchgeführt wird (Burgard & Wendel, 2014, S. 266-273). Für genau diese Patienten gibt es ein neues Medikament namens Palynziq, welches in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) seit 2018 zugelassen wurde (U.S. Food and Drug Administration, 2018). Bei diesem Medikament wird das benötigte Enzym von den Patienten selbst subkutan injiziert. Dies hat zur Folge, dass das Phenylalanin verstoffwechselt werden kann und die Phe-Werte im Blut sinken. Aufgrund der sinkenden Phe-Werte wird es den Patienten ermöglicht, ihre streng eiweißarme Diät deutlich zu lockern oder sich weitestgehend „normal“ zu ernähren. Jedoch enthält dieses Medikament eine Menge, teilweise starke Nebenwirkungen (BioMarin International Limited, 2019). Dadurch liegt der Verdacht nahe, dass viele PKU-Patienten die streng eiweißarme Diät bevorzugen.

In meiner Bachelorarbeit möchte ich die beiden Behandlungsmethoden gegenüberstellen. Dafür werde ich zu Beginn meiner Arbeit genauer auf das Krankheitsbild

Phenylketonurie eingehen. Dazu zählen die Prävalenz, Pathogenese, Diagnostik und Symptomatik.

Im zweiten Teil meiner Bachelorarbeit gehe ich genauer auf die aktuelle Behandlungsform der Ernährungstherapie und deren kritischen Bewertung ein.

Im dritten Teil möchte ich genauer auf das Medikament Palynziq und dessen Wirkmechanismus eingehen. Die Durchführung und die Nebenwirkungen werden auch näher beleuchtet.

Abschließend befasse ich mich mit der Auswertung der Befragung von PKU-Patienten. In dieser Befragung möchte ich herausfinden, wie aufgeschlossen diese gegenüber dem Medikament Palynziq sind und welche Behandlungsmethode sie bevorzugen.

2. Phenylketonurie

2.1. Geschichtlicher Hintergrund

Phenylketonurie ist eine seltene, autosomal rezessive angeborene Stoffwechselstörung. Die Erkenntnisse, die im Bereich PKU gesammelt wurden, gelten als Meilensteine für das Verständnis von angeborenen Stoffwechselstörungen (Lagler, 2010, S. 185). Im Jahr 1943 entdeckte der norwegische Chemiker und Arzt Asbjørn Følling die Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure im Harn bei schwachsinnigen Kindern. Følling brachte diese Stoffwechselanomalie in Verbindung mit der Imbezillität der Kinder (Følling, 2009, S. 169). Der Mediziner George A. Jervis wies 1947 nach, dass die Symptome aufgrund eines Mangels bzw. einer Mangelfunktion des Enzyms Phenylalaninhydroxylase entstehen. Schließlich gelang es dem Kinderarzt Horst Bickel im Jahr 1953 die erste PKU Patientin mit Hilfe einer Phenylalaninarmen Diät erfolgreich zu behandeln (Bickel H., Gerrard J., Hickmans E., 1953, S. 182-183). Diese diätetische Behandlungsmethode wird auch noch heute bei PKU Patienten angewendet. Zehn Jahre später wurde von Robert Guthrie der erste Früherkennungstest entwickelt (Guthrie, 1961, S. 863). Dieser Test auf PKU wurde zwischen 1964 und 1969 flächendeckend in Deutschland etabliert. In den Früherkennungstest wurden mit der Zeit immer mehr Erkrankungen aufgenommen. Somit war dieser Test ein Vorreiter des heutzutage angewendeten erweiterten Neugeborenen-screenings (Universitätsklinikum Heidelberg, 2018, S. 4-5).

2.2. Prävalenz

Die Prävalenz der Phenylketonurie ist in allen Teilen der Welt unterschiedlich. So liegt die Prävalenz in Europa bei 1:10.000 Lebendgeburten. In Europa kommt es in Irland und der Türkei häufigsten zu Ausprägung der PKU. Hier liegt die Rate bei etwa 1:5.000 Lebendgeburten (Böhles, Angeborene Stoffwechselerkrankungen, 2012, S. 213). Deutschland dagegen besitzt eine Prävalenz von etwa 1:8.000 (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening e.V., 2004, S. 16). Finnland stellt mit einer Prävalenz mit 1:100.000 eine Ausnahme in Europa dar (Schaaf & Zschacke, 2013, S. 236). Die PKU bildet den häufigsten genetischen Defekt im Aminosäurestoffwechsel (Muntau, Beblo, & Koletzko, 2000).

2.3. Klassifikation

Die PKU lässt sich in 3 unterschiedliche Gruppen klassifizieren. Um Patienten in diese Gruppe einzuteilen, werden die Parameter Plasmaphenylalanin, also Phe-Werte im Blut und die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase (PAH) bestimmt.

- Typ 1 ist die klassische PKU, hier liegt das Plasmaphenylalanin vor Beginn der Behandlung, also unmittelbar nach der Geburt bei >20 mg/dl. Bei der klassischen PKU liegt die Restaktivität des Enzyms PAH bei $<1\%$.
- Typ 2: Die milde PKU liegt vor, wenn das Plasmaphenylalanin bei >10 mg/dl und die Aktivität der PAH bei 1-3% liegt.
- Typ 3: Bei der persistierenden Hyperphenylalaninämie liegt das Plasmaphenylalanin bei <10 mg/dl und die Aktivität der PAH liegt bei 3-10%.
- Bei der atypischen PKU liegt ein BH4-Mangel vor, sodass die Aktivität der PAH normal ist, aber die das Plasmaphenylalanin bei 2,5 bis >20 mg/dl liegen kann (Muntau, Beblo, & Koletzko, 2000, S. 181).

Bei gesunden Menschen liegt der normale Plasmaphenylalanin-Wert bei 0,6-2 mg/dl (Böhles, Störungen des Aminosäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, 2018, S. 993).

2.4. Genetik und Vererbung

Die PKU wird autosomal-rezessiv vererbt. Beide Elternteile müssen jeweils Träger des defekten Gens sein, damit die Krankheit auftreten kann. Sind beide Elternteile Träger so liegt die Wahrscheinlichkeit, dass das Kind PKU bekommt bei 25%. Zwar ist eine pränatale Diagnostik theoretisch möglich, jedoch ist sie aufgrund der guten Behandlungsmöglichkeit sehr umstritten. Das PAH Gen liegt auf Chromosom 12, wobei mittlerweile über 400 Mutationen auf diesem Gen bekannt sind, welche zu unterschiedlichen Aktivitätsminderung der PAH in der Leber führt (Muntau, Beblo, & Koletzko, 2000, S. 181).

2.5. Pathomechanismus

Phenylalanin ist eine essenzielle Aminosäure, welche sowohl in tierischen als auch in pflanzlichen Eiweißen vorkommt. Laut der WHO beträgt der Tagesbedarf eines

gesunden Erwachsenen an Phenylalanin 25 mg/Körpergewicht (World Health Organization, 2007, S. 141-143). Bei gesunden Menschen wird das Phenylalanin mithilfe des Enzyms Phenylalaninhydroxylase und dem Coenzym Tetrahydrobiopterin (BH₄) zu Tyrosin oxidiert und dann weiter abgebaut (Bertz, 1974, S. 177). Tyrosin, eine nicht essenzielle Aminosäure, stellt die Ausgangssubstanz für die Biosynthese von Dopamin, Melanin, die Synthese der Schilddrüsenhormone (Thyroxin) und der Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin dar.

Bei der PKU führt der Gendefekt des Enzyms Phenylalaninhydroxylase zu einer mangelnden Verstoffwechslung der Aminosäure Phenylalanin in die nicht-essentielle Aminosäure Tyrosin (Jacobs, 2015, S. 228). Dabei führen hohe Blutphenylalankonzentrationen zur Bildung von Phenyllaktat, Phenylpyruvat und Phenylacetat. Diese werden mit dem Urin ausgeschieden und geben der Stoffwechselstörung ihren Namen. In hohen Konzentrationen wirkt Phenylalanin neurotoxisch, wodurch es zu irreversiblen Schädigungen des Gehirns mit Folge der geistlichen Retardierung führen kann (Burgard & Wendel, 2014, S. 268). Die genaue Pathogenese ist hierbei noch nicht geklärt. Tyrosin wird aufgrund der mangelnden Verstoffwechslung von Phenylalanin bei der PKU zur essentiellen Aminosäure bei Betroffenen (Muntau, Beblo, & Koletzko, 2000, S. 180).

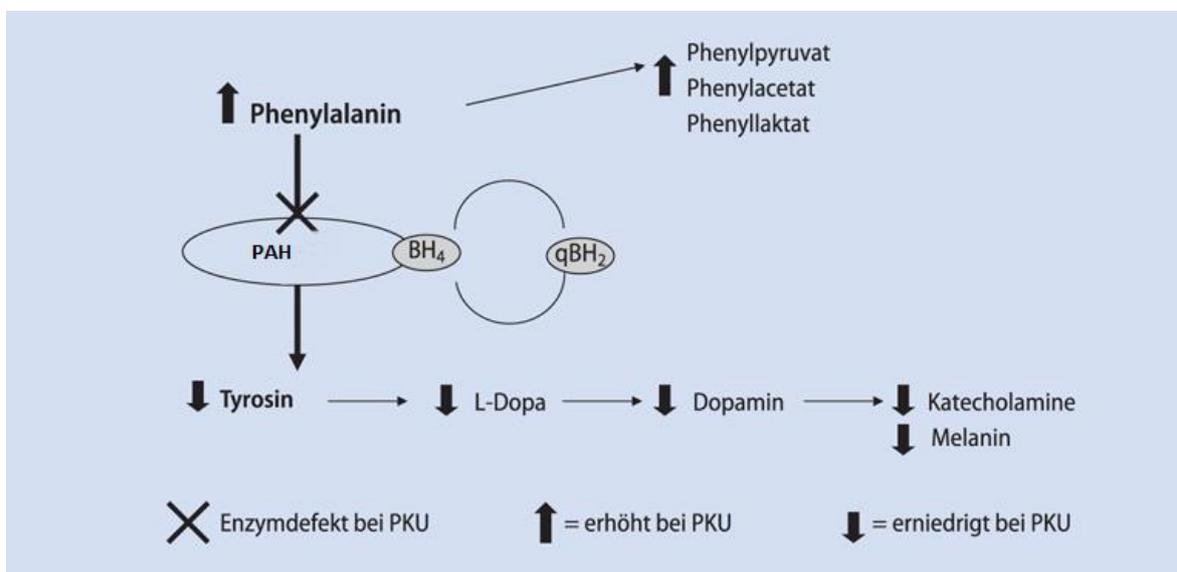


Abbildung 1: Stoffwechselwege ausgehend vom Phenylalanin (Quelle: in Anlehnung an P. Burgard, U. Wendel, 2014, S. 268)

2.6. Symptome

Nur bei unbehandelter PKU und auch spätbehandelter PKU kommen Symptome vor. Dabei bestimmen die Phe-Werte im Blut das Ausmaß bzw. die Ausprägung der Symptome (Jacobs, 2015, S. 229). Erst ab dem 3. Lebensmonat machen sich die ersten Symptome bemerkbar. Diese äußern sich vor allem im Zurückbleiben der psychomotorischen Entwicklung bei hohen Phe-Werten im Blut. Wird die PKU nicht behandelt führt dies bei etwa der Hälfte der Betroffenen zu Idiotie (IQ unter 35) und bei der anderen Hälfte zumindest zu Imbezillität (IQ unter 50). Es gibt einige wenige Ausnahmen, bei denen die Betroffenen einen IQ von 70 und mehr erreichen. Nur sehr selten kann ohne Behandlung eine normale Intelligenz erreicht werden. Unbehandelte PKU-Betroffene entwickeln oft ein unspezifisches neurologisches Krankheitsbild. Dazu zählen:

- muskuläre Hypertonie
- Hyperreflexie der tiefen Sehnenreflexe
- Diplegie (doppelseitige Lähmung)
- Athestosen (Bewegungsstörung)
- Hyperaktivität

(Harms & Wendel, 2003, S. 342).

Außerdem können bei etwa 25% der unbehandelten PKU Betroffenen zerebrale Krampfanfälle beobachtet werden, davon können aber nur bei 75%-90% der Fälle Veränderung im Elektroenzephalogramm (EEG) nachgewiesen werden. Schizophrenie ähnliche Manifestationen und depressive Krankheitsbilder sind auch bei der PKU bekannt (Muntau, Beblo, & Koletzko, 2000, S. 182). Bei hohen Phenylalaninwerten im Blut können außerdem aggressive, autistische und psychotische Verhaltensstörungen beobachtet werden (Harms & Wendel, 2003, S. 342). Betroffene die eine PKU Typ 2 (milde PKU) oder Typ 3 (persistierende Hyperphenylalaninämie) haben, tragen ein deutlich geringeres Risiko einer geistigen Behinderung. PKU-Betroffene haben oft blaue oder hellere Augen und blondes oder helleres Haar als ihre Eltern, da die Melaninsynthese gestört ist und somit weniger Pigmente gebildet werden. Sind die Phenylalaninwerte im Blut hoch leiden die Patienten überdurchschnittlich häufig an ekzematösen Hautveränderungen. Außerdem entsteht bei hohen

Phenylalaninwerten Phenyllessigsäure, welche mit Urin und Schweiß ausgeschieden wird und somit einen „mäuseurinartiger“ Geruch entsteht. (Muntau, Beblo, & Koletzko, 2000, S. 182).

2.7. Diagnostik

Die PKU wird mittels des Neugeborenen Screenings diagnostiziert. Das Neugeborenen Screening verfolgt das Ziel seltene angeborene Erkrankungen wie Stoffwechsel- und Hormonstörungen, Mukoviszidose und schwere kombinierte Immundefekte (SCID) frühzeitig zu erkennen und behandeln (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening e.V., 2019). Werden diese nicht behandelt so führen diese Erkrankungen zu Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung oder können in Letalität enden (Universitätsklinikum Heidelberg, 2018, S. 4-9). Das Neugeborenen Screening wird 36 bis 72 Stunden nach der Geburt durchgeführt. Dabei wird dem Neugeborenen „einige Tropfen Blut aus der Ferse [entnommen und] auf eine Trockenblutkarte gebracht und an ein Screeninglabor gesendet.“ (Jacobs, 2015, S. 229). Das Labor ermittelt die Probe mittels Tandem-Massenspektrometrie auf die Phenylalaninkonzentration und den Phenylalanin/Tyrosin Quotienten (Böhles, Angeborene Stoffwechselerkrankungen, 2012, S. 220). Wird das Zeitfenster von 36 bis 72 Stunden nach der Geburt verpasst, so steigt die Gefahr von falsch-positiven und falsch-negativen Befunden (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening e.V., 2017, S. 43). Wenn bei einem Neugeborenen die Phenylalaninkonzentration bei über 2 mg/dl liegt, muss dieser für weitere Abklärungen erneut gemessen werden. Ist dieser Wert bei der zweiten Messung auch erhöht, so gilt die Diagnose als gesichert. Um einen BH4-Mangel auszuschließen, wird BH4 oral verabreicht und dabei der Verlauf der Phe-Werte beobachtet. Dabei kann auch eine mögliche BH4-Sensitivität bei PKU-Betroffenen festgestellt werden (Jacobs, 2015, S. 229-230)

2.8. Therapiekonzepte

Die Therapie sollte sofort nach der Geburt angefangen werden, um die Phe-Werte so schnell wie möglich in den therapeutischen Bereich zu bringen, damit Schäden

vermieden werden können. Die PKU wird mit einer streng eiweißreduzierten Ernährung therapiert oder, falls eine BH4-Sensitivität besteht, mit BH4 und einer gelockerten Ernährungstherapie behandelt. Dabei sind unbedingt die therapeutischen Ziel-Phe-Werte einzuhalten, damit Folgeschäden vermieden werden. Die erwünschten Ziel-Phe-Werte richten sich nach Alter und besondere Lebensumstände der Betroffenen, wie in der nachfolgenden Tabelle deutlich wird (van Wegberg et al, 2017, S. 9-11).

Altersgruppe	Erwünschte Phe-Werte
0-12	2,0 – 6,0 mg/dl
Älter als 12	2,0 – 10,0 mg/dl
Frauen mit Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft	2,0 – 6,0 mg/dl
Gesunde Erwachsene ohne PKU	0,6-2,0 mg/dl

Tabelle 1: Therapeutische Zielwerte der Phenylkonzentration im Blut (Quelle: van Wegberg et al., 2017, S.9-11)

Die am häufigsten angewendete Therapie ist die Ernährungstherapie. Diese wird vor allem bei der klassischen PKU eingesetzt. Die Ernährungstherapie besteht aus der streng eiweißarmen bzw. phenylalaninarmen Diät und der Supplementierung der Aminosäuren sowie Vitamine und Mineralstoffe. Das Ziel dieser Therapie ist die normale Entwicklung der Betroffenen sowie eine ausreichend gesicherte Nährstoffversorgung. Deswegen muss die Phe Zufuhr über die Nahrung stark eingeschränkt werden, damit die Phe-Blutwerte im therapeutischen Bereich bleiben (Böhles, Störungen des Aminosäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, 2018, S. 992)

Eine medikamentöse Therapie war bis jetzt nur für einen geringen Teil der PKU-Patienten möglich, hauptsächlich Betroffene der milden PKU, die eine BH4-Sensitivität besitzen (Böhles, Störungen des Aminosäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, 2018, S. 992). Durch das Medikament Kuvan mit dem Wirkstoff BH4 (Tetrahydrobiopterin) kann ein Absenken der Phe-Werte im Blut erreicht werden. BH4 ist ein Koenzym von der PHA. Mit Verabreichung von BH4 kann die Aktivität der fehlerhaften PHA erhöht werden, wodurch der Phe-Wert sinkt. Als Folge

dessen kann die Toleranz der Phenylalaninzufuhr gesteigert werden, welches für Betroffene mit einer höheren Lebensqualität einhergeht (BioMarin Pharmaceutical Inc., 2020).

Das Medikament Palynziq ist erst seit 2019 in Europa zugelassen. Dabei wird das Enzym subkutan injiziert. Das bewirkt, dass das Phenylalanin nun verstoffwechselt werden kann, weshalb der Phe-Wert sinkt. Aufgrund dessen kann die Phenylalaninzufuhr deutlich gesteigert werden oder es muss gar keine Diät mehr gehalten werden (European Medicines Agency, 2019).

Weitere Behandlungsmöglichkeiten, wie die Gen-Therapie befinden sich derzeit noch im Forschungsstadium (Homology Medicines, Inc, 2019).

3. Ernährungstherapie

3.1. Prinzip der Therapie

Das Prinzip der Ernährungstherapie besteht darin, die Phe-Zufuhr stark zu beschränken. Da Phe als Bestandteil von Eiweiß in besonders eiweißhaltigen Lebensmitteln in großen Mengen vorkommt, muss eine sehr strenge eiweißarmen Diät geführt werden. Lebensmittel, die viel Phenylalanin beinhalten, sind tierische Produkte wie Fleisch, Fisch, Käse, Eier, Milch. Auch pflanzliche Lebensmittel wie Nüsse, Hülsenfrüchte und Getreide beinhalten viel Phenylalanin. Diese Lebensmittel fallen in der Phe-armen Diät vollständig vom Speiseplan weg (Böhles, Störungen des Aminosäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, 2018, S. 993). Die fehlenden Nährstoffe müssen supplementiert werden. Das sind neben den Vitaminen und Mineralstoffen auch sämtliche Aminosäuren. Unter anderem auch die Aminosäure Tyrosin, welche aufgrund der mangelnden PAH Aktivität zur essentiellen AS bei Betroffenen wird (Lückerath & Müller, 2014, S. 199). Um die Ziel-Phe-Werte nicht zu überschreiten, muss bei jedem einzelnen Patienten seine individuelle Phe-Toleranz regelmäßig ausgelotet werden. Dabei richtet sich die Phe-Toleranz unter anderem an der Restaktivität vom Enzym PAH, die bei jedem unterschiedlich sein kann, an das Alter und Gewicht. Die regelmäßige Kontrolle beim behandelndem Stoffwechselspezialisten und der Diätassistentin ist auch wichtig. Hier wird unter anderem überprüft, ob sich der Patient altersgerecht entwickelt und es kann auf individuelle

Probleme oder Fragen der PKU eingegangen werden. Die regelmäßige Blutentnahme zuhause, dient dazu die Phe-Werte zu kontrollieren und bei Bedarf die Diät in Absprache mit der Diätassistentin anzupassen. Diese Kontrolltermine, sowie die Blutentnahme zuhause finden in regelmäßigen Abständen statt, dabei richtet sich die Häufigkeit nach dem Alter der Patienten (Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen, 2010).

Alter in Jahren	Laboruntersuchungen (Phe-/ Tyr- Werte)	Klinische Untersuchungen
Unter 1	Alle 1-2 Wochen	Alle 3 Monate
1-9	Alle 2-4 Wochen	Alle 3-6 Monate
10-15	Alle 4 Wochen	Alle 6 Monate
Über 15	Alle 2-3 Monate	Alle 6-12 Monate

Tabelle 2: Häufigkeit laborchemischer und klinischer Untersuchungen (Quelle: Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen, 2010)

3.2. Durchführung der Therapie

Wie schon oben dargestellt wurde, sollte die Behandlung der PKU mit der phenylalaninarmen Diät so früh wie möglich begonnen werden und ein Leben lang eingehalten werden (van Wegberg et al, 2017, S. 7-9). Direkt nach der Diagnosestellung über PKU, wird die individuelle Phe-Toleranz bestimmt. Daraufhin wird ein Diätplan, der sich an die Phe-Toleranz der PKU-Patienten richtet, erstellt.

Da die Phe-Toleranz oft nur sehr gering ist, müssen die Betroffenen 60-90% ihres Proteinbedarfs mit einem Eiweißersatzpräparat, welches frei von Phenylalanin ist, decken. In diesem Präparat liegen alle Aminosäuren frei vor, deshalb werden diese auch Aminosäuremischung bezeichnet. Außerdem sind Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente zugesetzt, um Mangelsituationen zu vermeiden (Müller, 2007, S. 294-295). Bei Neugeborenen wird zuerst immer eine Phe-freie Aminosäuremischung, die sich an der Muttermilch orientiert, verabreicht und anschließend kann mit Muttermilch gestillt werden. Dabei werden die Phe-Werte engmaschig kontrolliert, damit sichergestellt wird, dass diese nicht die Grenzen überschreiten. Sollte der Wert zu hoch sein, so wird mehr von der Aminosäuremischung verabreicht,

sodass das Neugeborene als Folge darauf weniger Muttermilch trinkt und damit weniger Phe zu sich nimmt. Ab dem fünften Lebensmonat wird die Beikost eingeführt. Hierbei werden Obst- und Gemüsebreie, sowie eiweißarme Getreidebreie verabreicht. Erst wenn die Kinder beginnen die gleiche Nahrung wie ihre Eltern zu sich zu nehmen, werden die Unterschiede zwischen der PKU Diät und der gängigen Kinderernährung besonders deutlich (Jacobs, 2015, S. 232). Auf Lebensmittel, die besonders Proteinreich, also folglich auch sehr Phe-reich sind, muss vollständig verzichtet werden. Viele Lebensmittel, dürfen nur eingeschränkt verzehrt werden, wenn diese abgewogen und berechnet wurden. Es gibt nur wenige bis kaum Lebensmittel, die bedenkenlos bei der PKU-Diät gegessen werden dürfen. Auf Lebensmittel und Getränke, die mit dem Süßstoff Aspartam gesüßt sind, muss besonders Acht gegeben werden, da Phenylalanin ein Bestandteil von Aspartam ist (Jacobs, 2015, S. 233-234). Die verschiedene Eignung der Lebensmittel in der PKU-Diät wurden der Einfachheit halber in eine Tabelle nach dem Ampelsystem eingeteilt.

<u>Grüne Gruppe</u> kein oder wenig phe (<50 Phe)	<u>Gelbe Gruppe</u> mit Berechnung (<200 Phe)	<u>Rote Gruppe</u> Verzichten / berechnet in geringen Mengen (>200 Phe)
Obst (z.B. Apfel, Birne, Wassermelone)	Kartoffeln	Fleisch und Fleischprodukte
Eiweißarme Gemüse (z.B. Gurke, Tomaten)	Bestimmte Gemüsesorten (z.B. Mais, Brokkoli, Rucola)	Fisch
Fette	Reis	Eier
Zucker, Honig, Süßigkeiten ohne Gelatine	Sahne, Crème fraiche, Schmand	Milch/-produkte sowie Käse
Getränke (z.B. Wasser, Tee, Kaffee, Saft)	Light-Lebensmittel/-Getränke, gesüßt mit Aspartam	Nüsse, Hülsenfrüchte und Soja
Eiweißarmes Brot, Nudeln, Mehl etc.	Einige Glutenfreie Lebensmittel	Getreide und Getreideprodukte

Tabelle 3: Einteilung von Lebensmittel nach Eiweißgehalt nach dem Ampelprinzip (Quelle: in Anlehnung an Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik, 2019)

Dabei bedeutet die Grüne Gruppe, dass diese Lebensmittel gar kein oder nur wenig Phe besitzen. Diese Lebensmittel müssen meist nicht berechnet werden und sind daher gut geeignet für die PKU-Diät. In der gelben Gruppe sind Lebensmittel vertreten, die einen mittleren Phe-Gehalt aufweisen. Diese Lebensmittel sind, je nach der individuellen Toleranz, nur in bestimmten Mengen geeignet. Die Lebensmittel aus der roten Gruppe weisen einen hohen Phe-Gehalt auf, weswegen diese entweder gar nicht oder nur in sehr geringen Mengen geeignet sind (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik, 2109, S. 8-9).

3.3. Beispielhafter Tagesplan

Möchte man die empfohlene Phe-arme Diät konsequent befolgen, ist es unumgänglich die verzehrten Lebensmittel abzuwiegen und nach ihrem Phe-Gehalt zu berechnen. Der Phe-Gehalt der Lebensmittel auf 100g bezogen, lässt sich aus einer speziellen PKU-Tabelle entnehmen und auf die jeweilige verzehrte Menge umrechnen. So liegt der Phe-Gehalt bei gegarten Kartoffeln bei 91mg Phe auf 100g. Werden beispielsweise nur 80g gegarte Kartoffel verzehrt, liegt der Phe-Gehalt dementsprechend bei 73 mg Phe (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik, 2109, S. 44). Dabei ist darauf zu achten, nicht über die eigene Phe-Toleranz zu kommen, da sonst der Phe-Wert im Blut steigt. Es ist wichtig, die Einnahme der Aminosäuremischung gleichmäßig in 3 bis 5 Portionen über den Tag aufzuteilen. Außerdem sollte sie möglichst zu den Mahlzeiten eingenommen werden, da so einige Nährstoffe, wie z.B. fettlösliche Vitamine, besser aufgenommen werden können. Es gibt aber auch Aminosäuremischungen, die mit Fett und Kohlenhydraten angereichert sind und somit als Zwischenmahlzeit eingenommen werden können (Müller, 2007, S. 295). Neuere Eiweißersatzpräparate basieren auf Glykomakropeptide (GMP). GMP ist ein Molkeprotein und entsteht bei der Käseherstellung. Es besitzt von Natur aus einen sehr geringen Phe-Gehalt und ist auch mit zusätzlichen Nährstoffen angereichert. Wird ein GMP-Präparat eingenommen, so muss der Phe-Gehalt in die tägliche Toleranz mit einberechnet werden (VitaFlo Deutschland GmbH, o.A.).

Nachfolgend ist ein beispielhafter Tagesplan eines erwachsenen PKU-Betroffenen, der eine Phe-Toleranz von 700 mg Phe pro Tag besitzt, abgebildet.

Mahlzeit	Menge	Lebensmittel	Phe-Gehalt in mg
Frühstück	72 g	Eiweißarmes Brötchen	20 mg
	19 g	Frischkäse	57 mg
	28 g	Tomate	8 mg
	1 Port.	Aminosäuremischung	0 mg
Zwischenmahlzeit	1 Stück	Banane	Ca 37 mg
	1 Port.	Aminosäuremischung	0 mg
Mittagessen (Gemüsepfanne mit Nudeln)	110 g	Zucchini	91mg
	98 g	Paprika	51 mg
	75 g	Mais	150 mg
	50 g	Porree	33 mg
	33 g	Creme fraiche	37 mg
	80 g	Eiweißarme Nudeln (roh)	18 mg
			Aminosäuremischung
Zwischenmahlzeit	1 Stück	Apfel	Ca 10 mg
	Ggf. 1 Portion	Aminosäuremischung	0 mg
Abendessen	2 Stück	Selbstgemachter Gemüsepufer eiweißarm	165 mg
	20g	Mayo	6 mg
	10g	Creme fraiche	14 mg
	3g	Knoblauch	5 mg
	1 Port.	Aminosäuremischung	0 mg

Tabelle 4: Beispielhafter Tagesplan eines erwachsenen PKU-Betroffenen mit einer Tagestoleranz von 700 mg Phe

3.4. Kritische Bewertung

Die PKU-Diät wird als eine lebenslange Diät empfohlen (van Wegberg et al, 2017, S. 7-9). Allerdings konnte bei den erwachsenen PKU-Betroffenen beobachtet werden, dass diese sich in folgende Gruppen, hinsichtlich ihrer Diätführung, einteilen lassen. So gibt es nur wenige erwachsene Patienten, die sich streng an die Diät halten, sodass ihre Phe-Werte langfristig stabil innerhalb der Zielwerte liegen. Die Mehrheit der Betroffenen befolgt die PKU Diät seit dem späten Jugendalter nur noch teilweise, deshalb liegen die Phe-Werte teilweise deutlich über den empfohlenen Zielwerten. Außerdem gibt es eine weitere, kleinere Gruppe, welche die Diät vollständig aufgegeben haben und sich ohne irgendwelche Einschränkungen ernähren. Für die meisten Betroffenen wird die PKU-Diät im Alltag und Berufsleben als einschränkend empfunden. Außerdem nehmen einige Betroffene keinen Unterschied zwischen hohen oder niedrigen Phe-Werten wahr, weshalb der Nutzen von der Einhaltung dieser angezweifelt wird (Burgard & Wendel, 2014, S. 271).

Ein weiterer Punkt ist, dass es sogar bei einer strengen Diätführung zu Problemen kommen kann. So kann eine unzureichende Phe-Zufuhr zu einer Proteinkatabolie führen, bei der endogenes Phenylalanin freigesetzt wird und als Folge dessen der Phenylalanin-Blutspiegel steigen lässt. Dabei können Gedeihstörungen, Hautausschlag, megaloblastärer Anämie, Durchfall, osteolytische Knochenveränderungen und Krampfanfälle auftreten (Böhles, Angeborene Stoffwechselerkrankungen, 2012, S. 222). Dieser Katabolismus kann aufgrund von Infektionen auftreten, bei denen der Betroffene sich erbricht und/oder die Nahrung, aufgrund von Appetitlosigkeit und Übelkeit verweigert (Müller, 2007, S. 295). Außerdem können auch Mangelerscheinungen auftreten. So lässt sich häufig bei PKU-Betroffenen ein Eisenmangel nachweisen. Das liegt an der „Adjuvanswirkung von tierischem Protein bei der [die] Resorption von Eisen stark eingeschränkt ist“ (Böhles, Störungen des Aminosäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, 2018, S. 995). Auch der Carnitinspiegel kann kritisch, aufgrund der eingeschränkten Eisenverfügbarkeit und der nicht vorhandenen Fleischaufnahme, sein. Außerdem weisen ungefähr ein Drittel der Betroffenen ungenügende Seelenbestände auf.

Allgemeine Probleme, die viele Betroffene kennen sind z.B. der schlechte Geruch und/oder Geschmack der Aminosäuremischung. Betroffene, die von Anfang an ihre

Diät sehr streng eingehalten und die Aminosäuremischung immer regelmäßig eingenommen haben, sind meist auf den Geschmack geprägt. Durch häufige Diätfehler kann eine geschmackliche Umorientierung stattgefunden haben, weshalb dann die Aminosäuremischung eher abgelehnt wird. (Böhles, Störungen des Aminosäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, 2018, S. 995). Zwar haben früh und streng behandelte Patienten erwartungsgemäß eine normale Schulkarriere, dennoch konnte bei dieser Patientengruppe eine Tendenz zu depressiven Verstimmungen, Ängstlichkeit und sozialer Zurückgezogenheit berichtet werden. Dies kann durch die psychische Belastung einer chronischen Erkrankung oder als Folge eines metabolischen Ungleichgewichts hervorgerufen werden.

Klinisch gesehen konnte bei fast allen Erwachsenen mit PKU, die eine gelockerte Diät führen, im MRT abnormale Befunde mit Auffälligkeiten der weißen Substanz im Gehirn festgestellt werden. Diese konnten sich aber nach 3-6 Monaten strenger Diätführung mit Phe-werten unter 10 mg/dl zurückbilden. Es ist noch ungeklärt, welche Auswirkungen diese Auffälligkeit langfristig auf das Gehirn hat. Trotz der Einhaltung der eiweißarmen Diät konnte bei Erwachsenen PKU-Betroffenen durch eine Knochendichtemessung mittels DXA im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Femurs eine verringerte Knochendichte festgestellt werden. Dabei konnte durch eine Messung der verschiedenen Knochenmarker ein gesteigerter Knochenumsatz mit erhöhter Knochenresorption festgestellt werden. Dies lässt sich auf eine erhöhte Osteoklastenaktivität zurückführen. Dabei scheint es sich, auch bei einer ausreichender Versorgung mit Vitaminen und Mineralstoffen, um intrinsische Vorgänge zu handeln, die die Osteopenie-Neigung begünstigen (Burgard & Wendel, 2014, S. 270).

4. Medikamentöse Therapie

4.1. Prinzip der Therapie

Das Medikament Palynziq ist seit Mai 2018 in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) (U.S. Food and Drug Administration, 2018) und nun auch seit Juli 2019 in Europa von der European Medicine Agency (EMA) zugelassen (European Medicines Agency, 2019). Es wird bei jugendlichen ab 16 Jahren und erwachsenen PKU-Betroffenen angewendet, welche ihre Blutwerte mit den herkömmlichen Therapien (eiweißarme Diät und/oder BH4) nicht konstant innerhalb

der Zielwerte halten können. Palynziq besitzt einen „Orphan Drug“ Status, was bedeutet, dass es sich um ein Arzneimittel für seltene Krankheiten handelt. Der Wirkstoff Pegvaliase ist in vorgefüllten Einwegspritzen, welche subkutan injiziert werden müssen, erhältlich. Pegvaliase bewirkt durch einen alternativen Weg für den Abbau von Phe bei den meisten Patienten eine deutliche Steigerung der Toleranz von Phenylalanin und damit von natürlichem Nahrungsprotein. Dadurch kann der Anteil von Medizinischen Nahrungsprotein durch die Aminosäuremischung deutlich reduziert werden, bei gleichzeitig konstant niedrigen Phe-Werten. Durch die niedrigen Phe-Werte und der Steigerung der Toleranz steigt nicht nur die Lebensqualität der Betroffenen, sondern es verringern sich auch sämtliche Symptome, die mit der PKU verbundenen Schwierigkeiten im Alltag, wie z.B. Angst- oder Aufmerksamkeitsstörungen, welche mit hohen Phe-Werten einhergehen. Pegvaliase bietet damit die Möglichkeit die strenge eiweißarme Diät erheblich zu lockern oder sogar zu beenden (European Medicines Agency, 2019).

4.2. Wirkungsmechanismus

Pegvaliase ist die erste Enzymsubstitutionstherapie. Sie unterscheidet sich von einer Enzymersatztherapie indem nicht das gleiche Enzym ersetzt wird, sondern das defekte Enzym bei der PKU wird durch ein anderes substituiert. Dadurch sollen sich die Phe-Werte von Jugendlichen und Erwachsenen reduzieren. Pegvaliase selbst besteht aus einem rekombiniertem Phenylalanin-Ammoniak-Lyase-Enzym (PAL-Enzym), welches aus dem Cyanobakterium *Anabaena variabilis* isoliert wurde. Dabei wurde das PAL-Enzym mit Polyethylenglykol (PEG) konjugiert (aneinandergelknüpft). Das isolierte Protein wurde PEGyliert (PEGPAL), damit die Immunantwort auf PAL reduziert und die pharmakologische Stabilität optimiert wird. Dabei ist die Wahl des PEG in Bezug auf Struktur und Größe genauso wie die Methode des PEGylierens ein entscheidender Faktor für die Wirksamkeit des therapeutischen Enzyms. PEG legt sich wie eine Schicht um die Enzymoberfläche und schützt es so vor einer Verformung der Enzymstruktur z.B. durch Hitze. In Pflanzen, Hefen und Mikroorganismen tritt PAL auf und zeigt dort einen alternativen Stoffwechselweg von Phenylalanin auf. PAL ist in Pflanzen hauptsächlich in die Abwehrmechanismen eingebunden, wohingegen es bei Mikroorganismen eine katabolische Rolle spielt

und dadurch die Verstoffwechslung von Phe ermöglicht wird (BioMarin International Limited, 2019, S. 10-11). Die untere Abbildung 2 zeigt die beiden möglichen Stoffwechselwege von Phenylalanin. In der oberen Hälfte erkennt man die normale Verstoffwechslung von Phenylalanin zu Tyrosin mithilfe des Enzyms PAH und des Kofaktors BH₄. In der unteren Hälfte wird der alternative Weg dargestellt, also so wie das Phenylalanin mithilfe von PEGPAL zu Ammoniak und Trans-Zimt-Säure abgebaut wird.

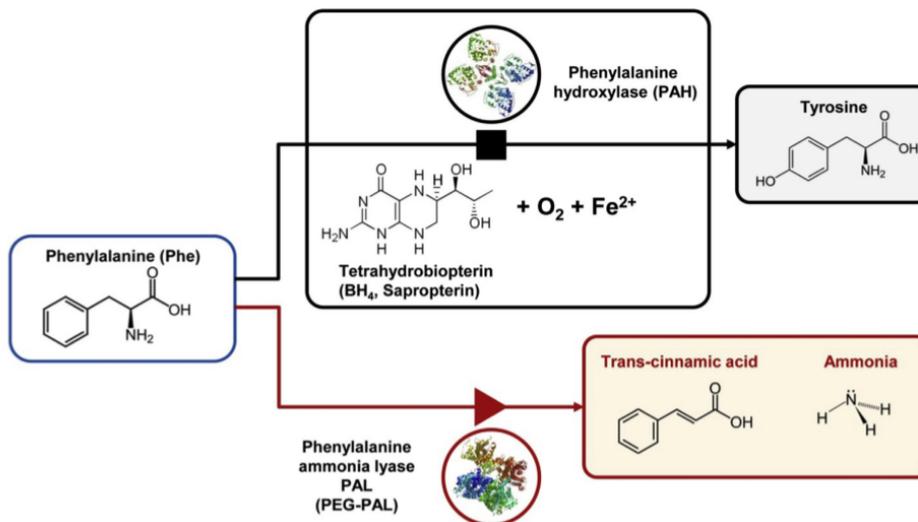


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Pegvaliase (Quelle: BioMarin International Limited, 2019, S. 12)

Bei dem Medikament Palynziq ersetzt das PAL den Mechanismus der PAH, wodurch, wie bei den Pflanzen, Hefen und Mikroorganismen, ein alternativer Weg für den Abbau von Phe bereitgestellt wird. Dabei entfernt das PAL als Lyase das Amin und ein Proton von Phenylalanin, es bildet sich Ammoniak und Trans-Zimt-säure entsteht. Diese wird in Benzolsäure umgewandelt, die in der Leber mit Glycine konjugiert und schließlich als Benzylglycin ausgeschieden wird. Das entstandene Ammoniak wird über den Harnstoffzyklus verstoffwechselt und als Harnstoff ausgeschieden. Bei diesem Prozess wird kein Tyrosin aus Phenylalanin hergestellt. Eine Supplementierung mit Tyrosin scheint nicht notwendig zu sein, da Tyrosin über die normale Nahrung in ausreichender Menge aufgenommen werden kann (BioMarin International Limited, 2019, S. 12).

4.2. Durchführung der Therapie mit Palynziq

Das Medikament Palynziq ist nur unter strenger ärztlicher Aufsicht und Kontrolle erhältlich. So ist es in den USA nur über ein eingeschränktes Programm namens Palynziq REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) erhältlich. REMS dient als Strategie zur Bewältigung bekannter oder potenziell schwerwiegender Risiken, die mit Palynziq verbunden sind. Dies wird von der FDA verlangt, um sicherzustellen, dass die Vorteile von Palynziq gegenüber den Risiken überwiegen. Da Palynziq eine Anaphylaxie auslösen kann ist es nur über dieses Programm erhältlich (BioMarin, 2018).

Palynziq muss von den PKU-Patienten selbst subkutan injiziert werden. Der Wirkstoff ist in vorgefüllten Einwegspritzen erhältlich. Dabei gibt es drei verschiedene Dosagen, die beachtet werden müssen. Die Spritzen mit den unterschiedlichen Dosagen sind farblich vom Hersteller markiert. So gibt es eine weiße Spritze mit der Dosage 2,5 mg des Wirkstoffes Pegvaliase, eine grüne Spritze mit 10 mg Pegvaliase und eine blaue Spritze mit 20 mg Pegvaliase. Diese werden in der Menge und Häufigkeit langsam gesteigert, sodass alle Patienten zuerst eine Induktions- und Titrationsphase durchlaufen müssen, bevor sie in Erhaltungsphase und dann schließlich die maximale Menge und Häufigkeit des Medikaments einnehmen dürfen (BioMarin Pharmaceutical Inc, 2019)

- Induktion: Es wird mit einer Anfangsdosis von 2,5 mg Pegvaliase einmal pro Woche für vier Wochen gestartet.
- Titration: In dieser Phase wird die Dosis und Häufigkeit abhängig von der Verträglichkeit langsam gesteigert bis die Erhaltungsdosis erreicht ist. Hierbei sollte sich der Phe-Wert auf 1,4 bis 6,8 mg/dl abgesenkt haben.
- Erhaltung: Diese Dosis wird individuell für jeden Betroffenen ausgelotet, sodass die Phe-Werte möglichst im unteren Zielbereich liegen und stabil gehalten werden können. In dieser Phase wird die individuelle Erhaltungsdosis einmal täglich von den Patienten injiziert (U.S. Food and Drug Administration, 2018, S. 3).



Abbildung 3: Beispiel eines Therapieplans mit Palynziq (Quelle: BioMarin Pharmaceutical Inc, 2019, <https://www.palynziq.com/starting-palynziq>)

Vor möglichen Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Pegvaliase sollen Patienten während der Induktions- und Titrationsphase eine Prämedikation in Form eines H1-Rezeptor-Antagonisten, eines H2-Rezeptor-Antagonisten und eines Antipyretikums einnehmen. Die Erstverabreichung von Palynziq sollte nur von oder unter Aufsicht eines medizinischen Fachpersonals stattfinden. Dabei sollte der Patient für mindestens eine Stunde auf z.B. Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet werden. Bevor der Patient Pegvaliase sich selbst injiziert muss er und sein Betreuer geschult werden. In dieser Schulung nicht nur die Selbstverabreichung des Medikamentes gelernt, sondern auch die Anzeichen und Symptome einer systematischen Überempfindlichkeitsreaktion richtig zu erkennen und handeln. Dabei wird der notfallmäßige Umgang und die Anwendung des Epinephrin Pens (Adrenalin) erläutert, welche die Patienten immer bei sich tragen müssen. Sobald die Patienten selbst in der Lage sind Pegvaliase zu injizieren, sollte in den ersten 6 Monaten für mindestens 60 Minuten ein Beobachter anwesend sein, um im Notfall das Adrenalin

verabreichen oder Hilfe rufe zu können (BioMarin International Limited, 2019, S. 25-26). Für die Selbstinjektion eignen sich folgende Körperstellen: vordere Mitte der Oberschenkel oder der untere Teil des Bauches. Sollte eine zweite Spritze des Wirkstoffs verabreicht werden, so sollte diese mindestens 5 cm von der ersten Injektionsstelle entfernt sein. (U.S. Food and Drug Administration, 2018). Dabei sollte nicht in Leberflecken, Narben, Muttermale, Prellungen, Ausschläge oder Bereiche injiziert werden. Auch Bereiche der Haut die hart, empfindlich, rot, beschädigt, verbrannt, entzündet oder tätowiert sind sollten ausgelassen werden (BioMarin International Limited, 2019, S. 26).

4.3. Nebenwirkungen

Wie schon vorher erwähnt, wird zuerst mit einer Induktions- und Titrationsphase begonnen. Dies ist wichtig damit allergische Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden können. Da PEGylierte Proteine das Potenzial haben, eine Immunantwort auszulösen, muss während der Behandlung mit Palynziq zu jeder Zeit mit akuter systemischer Überempfindlichkeitsreaktionen, Angioödem (Schwellung unter der Haut in Bereichen wie Gesicht, Hals, Arme und Beine) und Serumkrankheit (allergische Reaktion durch tierisches Eiweiß oder Serum) gerechnet werden. Außerdem kann die Überempfindlichkeit gegenüber andere PEGylierte injizierbare Arzneimittel erhöht sein (BioMarin International Limited, 2019, S. 73-75). In klinischen Studien traten bei 16 von 285 (6%) Patienten akute systemische Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Diese wurden mit Adrenalin, Kortikosteroiden, Antihistaminika und/oder Sauerstoff behandelt (BioMarin International Limited, 2019, S. 292). Bei 7 von den 285 (2%) Patienten trat die Serumkrankheit auf, welche bei drei der Patienten eine schwere Form annahm. 9% der Patienten (26 von 285) erfuhren in klinischen Studien mit Palynziq eine Anaphylaxie, wobei alle Anaphylaxie-Episoden ohne weitere gesundheitliche Folgen für die Patienten endete. Aufgrund der Möglichkeit, dass jederzeit eine akute systemische Überempfindlichkeitsreaktion auftreten kann, muss den Patienten ein Adrenalininjektionsprodukt, wie dem Epinephrin Pen, verschrieben werden, welches die Patienten immer bei sich tragen müssen. Sollte eine schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktion auftreten oder zum wiederholten Mal eine leichte bis mittelschwere Reaktion, muss Palynziq dauerhaft abgesetzt werden. Nach einer ersten und leichten Überempfindlichkeitsreaktion, muss der behandelnde Arzt Risiken

und Nutzen des Medikamentes für den Patienten sorgfältig abwägen. Bei knapp der Hälfte (44%) der Patienten in der Studie trat eine Hypophenylalaninämie auf. Das bedeutet, die Phe-Werte waren in zwei aufeinanderfolgenden Messungen bei unter 0,5 mg/dl. Folglich musste die Proteinaufnahme aus der Nahrung erhöht werden. Falls die Hypophenylalaninämie bei normaler, ausreichender, natürlicher Proteinaufnahme aus der Nahrung immer noch bestand, wurde die Dosis reduziert. Nachfolgend wird der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen beim Start (Induktionsphase) und bei der Erhöhung (Titrationsphase) ihrer Palynziq-Dosis in klinischen Studien häufige Nebenwirkungen auftraten (N=285), angegeben (European Medicines Agency, o.A., S. 5-7):

- 88% hatten Reaktionen an der Injektionsstelle wie Rötung, Juckreiz, Schmerz, Blutergüsse, Ausschlag, Schwellung, Empfindlichkeit
- 74% hatten Gelenkschmerzen
- 53% hatten Überempfindlichkeitsreaktionen
- 35 % hatten Kopfschmerzen
- 21% hatten Hautreaktionen, die sich auf der Haut ausbreiten und mindestens 14 Tage andauern, wie Juckreiz, Hautausschlag, Rötung
- 20% hatten Juckreiz
- 18% hatten Übelkeit
- 14% hatten Bauchschmerzen Mund- und Rachenschmerzen
- 13% hatten Mund- und Rachenschmerzen Erbrechen
- 13% hatten starke Müdigkeit
- 13% hatten Erbrechen
- 9% hatten Husten
- 9% hatten Durchfall.

Während die meisten Patienten (74%), die Palynziq einnahmen, irgendeine Form von Gelenkschmerzen hatten, verschwanden die Episoden im Durchschnitt innerhalb von 2 Wochen. Die meisten Gelenkschmerzattacken dauerten 3 Tage oder weniger und können mit anderen Medikamenten wie Kortison behandelt werden. Zwar litten fast alle Patienten, die Palynziq einnahmen unter einer oder mehreren Nebenwirkungen, jedoch können diese gut durch andere Medikamente beherrscht

werden. Während der Studie brachen 11% der Patienten die Einnahme von Palynziq aufgrund der Nebenwirkungen ab (BioMarin Pharmaceutical Inc, 2019).

5. Befragung der Betroffenen

Um herauszufinden, welche Einstellung erwachsene PKU-Betroffene gegenüber der Ernährungstherapie und der medikamentösen Therapie mit Palynziq haben, wird ein Fragebogen als Umfrageinstrument, im Rahmen dieser Bachelorarbeit, entwickelt und ausgewertet.

5.1. Methodischer Vorgang

5.1.1. Entwicklung und Zielsetzung

Mithilfe des Fragebogens soll ermittelt werden, wie gut die Betroffenen mit der Ernährungstherapie zurechtkommen und wo Schwierigkeiten bestehen. Außerdem soll die Aufgeschlossenheit gegenüber Palynziq ermittelt werden. Des Weiteren soll folgende Hypothese überprüft werden: erwachsene PKU-Betroffene die Schwierigkeiten in ihrer Diätführung haben oder sie gar nicht einhalten, sind dem Medikament Palynziq, trotz seiner Nebenwirkungen, aufgeschlossener gegenüber als PKU-Betroffene, die keine Schwierigkeiten mit der eiweißarmen Diät haben. Die Daten wurden mithilfe eines selbstentwickelten Online-Fragebogen über Umfrageonline.com erhoben. Der Pretest hat ergeben, dass die Beantwortung des Onlinefragebogens ca. 15 Minuten dauert.

5.1.2. Zielgruppe

Der Fragebogen richtet sich an frühbehandelte PKU Betroffene aus Deutschland, die das 18. Lebensjahr erreicht haben. Das Alter der Zielgruppe wurde bewusst auf mindestens 18 gesetzt, weil davon ausgegangen werden kann, dass diese sich selbst oder weitestgehend selbst um die praktische Umsetzung der Diät kümmern und wissen, wo persönliche Schwierigkeiten bestehen. Die Umsetzung der eiweißarmen Diät ist im Alter bis ca. 18 Jahren oft noch Elternabhängig, da diese die Kinder hinsichtlich der Ernährung meist kontrollieren. Durch den selbständigeren Umgang mit der Diät kann angenommen werden, dass erwachsene PKU-Betroffene reflektierter das eigene Ernährungsverhalten wiedergeben und sich differenzierter

mit neuen Therapiemöglichkeiten auseinandersetzen können. Die Teilnehmer der Befragung wurden über die deutschsprachige Facebookgruppe für Phenylketonurie „PKU – na und? (Austausch für Betroffene und Angehörige)“, welche fast 1.500 Mitglieder zählt, rekrutiert. Daher wurde als Ziel eine Teilnehmeranzahl von ca. 40-50 Teilnehmern angestrebt. Insgesamt konnten 61 Teilnehmer für den Online Fragebogen gewonnen werden. 16 Teilnehmer mussten exkludiert werden, da diese während der ersten drei Fragen, also den Demographischen Fragen, die Umfrage abgebrochen haben und somit keine verwertbaren Daten zustande kamen. Deshalb reduzierte sich die Teilnehmeranzahl auf 45. Während der Beantwortung der Fragen, hat ein Teilnehmer die Umfrage abgebrochen, sodass die letzte Frage nur noch von 44 Teilnehmern beantwortet wurde.

5.1.3. Struktur des Fragebogens

Der Fragebogen wurde in vier Oberkategorien eingeteilt. Innerhalb dieser Kategorien bauen die Fragen aufeinander auf und sind zum Teil voneinander abhängig. So wird der Teilnehmer, je nachdem wie er geantwortet hat, zu weiteren Fragen zu diesem Thema geleitet oder zu einem neuen Thema übergeleitet. Die Oberkategorien sind folgende:

- Demographische Daten (6 Fragen)
- Ernährungstherapie (5 – 8 Fragen, je nach Beantwortung der Teilnehmer)
- Symptome (2 Fragen)
- Medikamentöse Therapie Palynziq (5-7 Fragen, je nach Beantwortung der Teilnehmer)

Der Fragebogen bestand aus drei unterschiedliche Fragetypen: offene, halboffene und geschlossene Fragen. Es wurden überwiegend geschlossene Fragen eingesetzt. Diese bestanden Zahleneingaben wie Alter, Gewicht und Größe, und Einfachnennungen wie Geschlecht und Form der PKU. Außerdem wurde die geradzahlige Likertskala eingesetzt, um eine mittlere, neutrale Ausprägung zu vermeiden. Halboffene Fragen wurden mit einer Einfachnennung und einem Kommentarfeld versehen. Bei offenen Fragen gab es ein freies Textfeld, in dem die Teilnehmer ihre persönliche Sicht auf die Herausforderung der Phenylalaninarmen Diät beschreiben konnten.

5.2. Quantitative Auswertung des Fragebogens

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit der Software IBM SPSS Statistics 26 durchgeführt. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde sowohl IBM SPSS Statistics 26 als auch Microsoft Excel Office 365 verwendet. Die Reihenfolge des Auswertungsteils orientiert sich an dem Ablauf des Online-Fragebogens. Der Online-Fragebogen befindet sich als Screenshot im Anhang.

5.2.1. Demographische Daten

Charakterisierung der Teilnehmer:

Bei der Umfrage wurden 45 Fragebögen ausgewertet. Davon wurden 42 Fragebögen von Frauen und 3 Fragebögen von Männern ausgefüllt. Der Mittelwert des Alters lag bei $31,4 \pm 6,8$ Jahren, wobei der jüngste Teilnehmer 22 Jahre alt und der älteste 50 Jahre alt ist. Bei der Umfrage waren die Männer mit $81 \pm 1,7$ kg leichter als der männliche Durchschnitt der Bevölkerung mit 85 kg. Außerdem waren sie im Mittel mit 174 ± 7 cm ein wenig kleiner als der männliche Durchschnitt mit 179 cm. Die Frauen aus der Umfrage waren im Mittel $162 \pm 8,8$ cm groß und damit kleiner als der weibliche Durchschnitt der Bevölkerung mit 166 cm. Das durchschnittliche Körpergewicht der Frauen aus der Umfrage lag bei 68 kg und damit dem Durchschnitt der weiblichen Bevölkerung (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2017).

Wohnort:

Die untenstehende Tabelle zeigt die Verteilung der Teilnehmer nach Bundesland. Aus Bayern mit einer Häufigkeit von 20 % kamen die meisten Teilnehmer der Umfrage. Baden-Württemberg und Nordrhein-Westfalen waren mit jeweils 14,3 % auch häufig vertreten. Aus Berlin und Mecklenburg-Vorpommern nahmen keine PKU-Betroffene an der Umfrage teil. Es fehlten 10 Antworten.

Bundesland	Häufigkeiten	Prozent in %
Baden-Württemberg	5	14,3
Bayern	7	20
Brandenburg	1	2,9
Bremen	1	2,9
Hamburg	1	2,9
Hessen	3	8,6
Niedersachsen	3	8,6
Nordrhein-Westfalen	5	14,3
Rheinland-Pfalz	1	2,9
Saarland	2	5,7
Sachsen	2	5,7
Sachsen-Anhalt	1	2,9
Schlesweig-Holstein	2	5,7
Thüringen	1	2,9
Gesamt	35	100

Tabelle 5: Wohnort

Bildungsabschluss:

Die meisten Teilnehmer besitzen einen Hochschulabschluss oder die Allgemeine-Hochschulreife. Der Hauptschulabschluss ist mit 4,4% am wenigsten Vertreten.

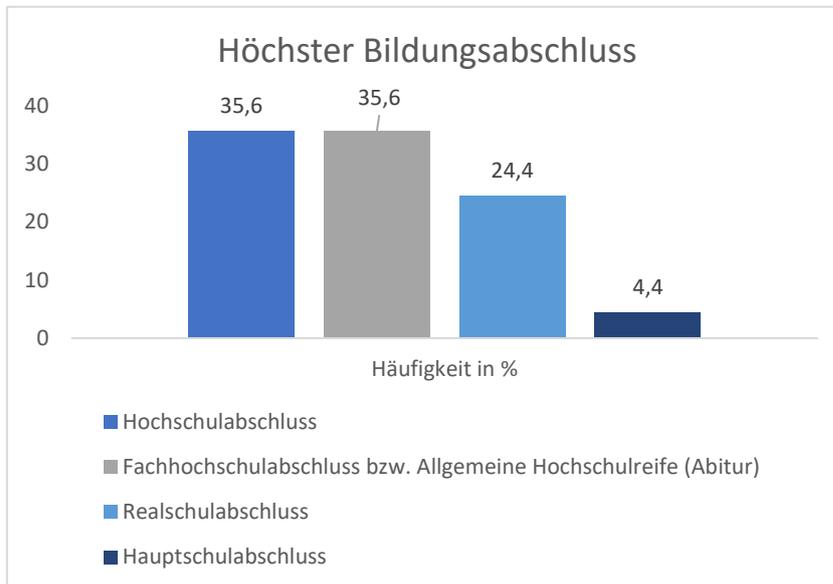


Abbildung 4: Bildungsabschluss

5.2.2. Ernährungstherapie

Form der Phenylketonurie:

Bei fast allen Teilnehmern der Umfrage (97,8%) handelt es sich um die klassische PKU. Nur ein Teilnehmer (2,2%) gab an, an der milden PKU zu leiden. Die anderen Formen der PKU waren unter den Teilnehmern gar nicht vertreten.

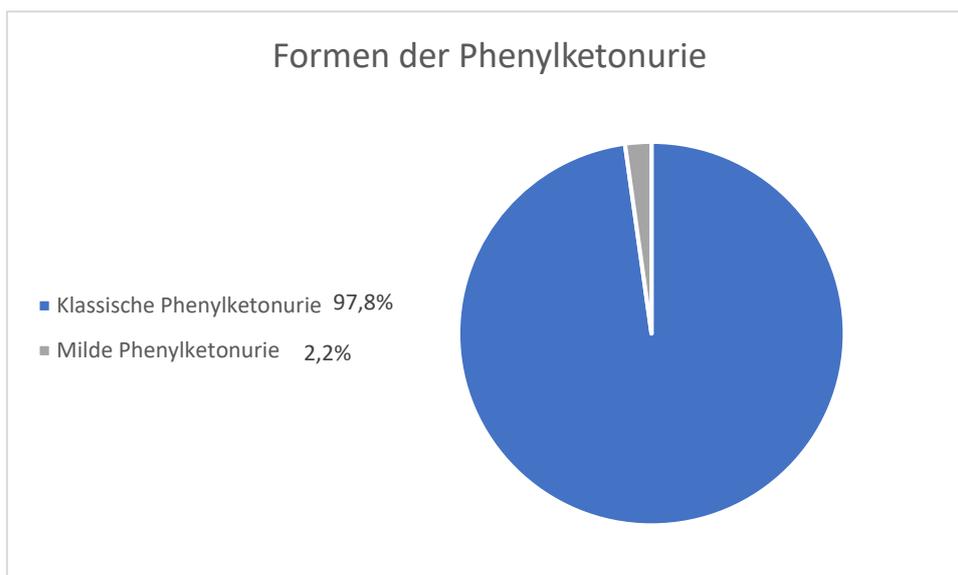


Abbildung 5: Formen der PKU

Einhaltung der Phenylalaninarmen Diät:

Die meisten Befragten 77,8% halten ihre Diät eher oder voll ein. Dennoch hält rund ein Viertel (22,2%) ihre Diät eher nicht oder gar nicht ein.

Antwortmöglichkeiten	Häufigkeiten	Prozent in %
Trifft voll zu	21	46,7
Trifft eher zu	14	31,1
Trifft eher nicht zu	9	20
Trifft nicht zu	1	2,2
Gesamt	45	100

Tabelle 6: Einhaltung der phe-armen Diät

Von den 10 Teilnehmern, die ihre Diät eher nicht oder gar nicht einhalten, ernähren sich die meisten Teilnehmer überwiegend vegetarisch mit gelegentlichem Fleischverzehr. Die Phenylalanin-arme Diät wurde von der Mehrheit der Teilnehmer immer als herausfordernd empfunden. Lediglich 31,1% empfanden sie selten als herausfordernd.

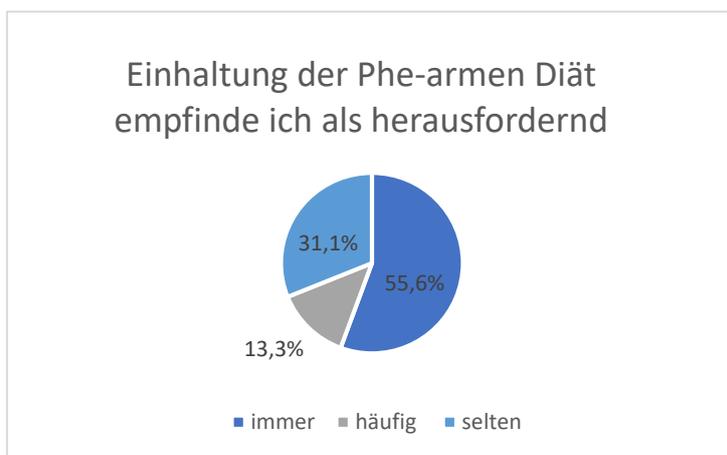


Abbildung 6: Empfindung der phe-armen Diät als Herausforderung

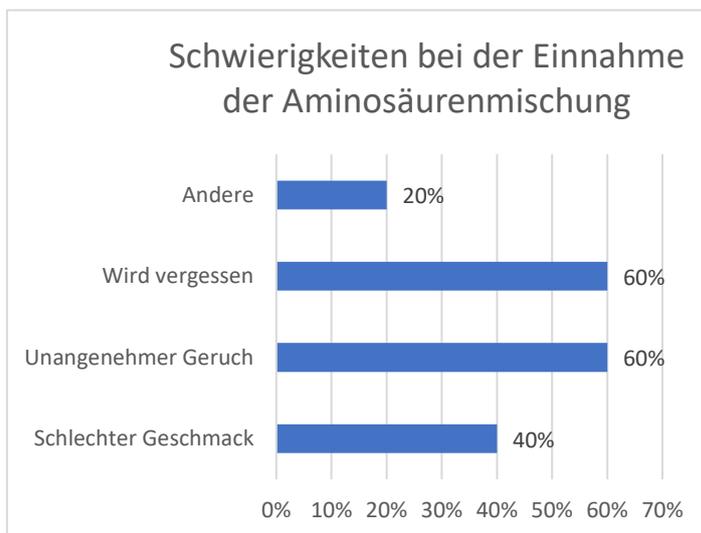
Einnahme der Aminosäurenmischung:

Von den Befragten stimmten 88,8% der Aussage eher oder voll zu, gut mit der Einnahme der Aminosäurenmischung zurecht zu kommen. Lediglich 11,1% stimmten der Aussage eher nicht oder gar nicht zu.

Antwortmöglichkeiten	Häufigkeiten	Prozente in %
Stimme voll zu	20	44,4
Stimme eher zu	20	44,4
Stimme eher nicht zu	4	8,9
Stimme nicht zu	1	2,2
Gesamt	45	100

Tabelle 7: Einnahme der Aminosäuremischung

Die Gründe für die Schwierigkeiten bei der Einnahme der Aminosäurenmischung



waren vor allem der unangenehme Geruch und das Vergessen der Einnahme. Andere Faktoren, die den Befragten Schwierigkeiten bereiten sind der schlechte Geschmack, sowie der bewusste Verzicht auf die Einnahme der Aminosäurenmischung.

Abbildung 7: Art der Schwierigkeiten bei der Einnahme der Aminosäurenmischung

5.2.3. Symptome

Das Symptom Müdigkeit wurde am häufigsten beschrieben. Es kommt im Mittel einmal in zwei Wochen vor. Auch Reizbarkeit wurde häufig beschrieben, so kam das Symptom durchschnittlich einmal im Monat vor. Konzentrationsschwäche wurde am häufigsten beschrieben. Depressionen, Angst und Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwäche kam im Mittel seltener vor. Das Symptom Tremor trat bei den meis-

ten (80%) der Befragten nie auf. Ob diese Symptome nur von der PKU hervorgerufen wird oder durch andere Faktoren ist kritisch zu betrachten. Bei lediglich 20% der Befragten wurde eine verminderte Knochendichte oder eine Osteoporose diagnostiziert.

5.2.4. Medikamentöse Therapie Palynziq

71,2 % der Befragten würden eine medikamentöse Therapie der klassischen Diättherapie eher oder ganz vorziehen. Davon wären 81,3% bereit oder eher bereit sich das Medikament selbst zu injizieren.

Antwortmöglichkeiten	Häufigkeit	Prozent in %
Trifft voll zu	16	35,6
Trifft eher zu	16	35,6
Trifft eher nicht zu	9	20
Trifft nicht zu	4	8,9
Gesamt	45	100

Tabelle 8: Bevorzugung einer medikamentösen Therapie gegenüber der Diättherapie

Die Mehrheit der Befragten 88,9% hat von dem Medikament Palynziq etwas gehört. Über die Hälfte der Befragten haben die Informationen durch das Internet oder von anderen Patienten erhalten. Außerdem haben rund ein Drittel von ihrem Arzt und ein Fünftel von ihrer Diätassistentin davon erfahren. Andere Wege wie die Befragten von Palynziq erfahren haben waren hauptsächlich PKU-Veranstaltungen wie die ESPKU.

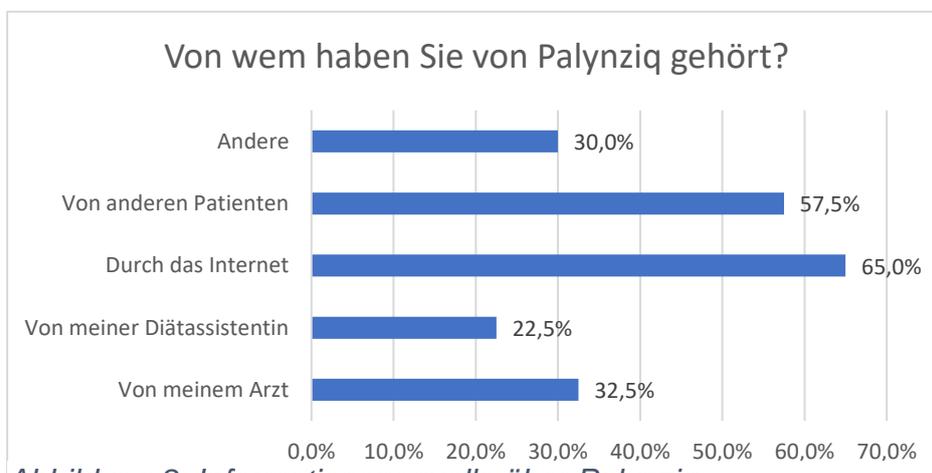


Abbildung 8: Informationsquelle über Palynziq

Außerdem hat eine Diätassistentin an der Umfrage teilgenommen, die sich aufgrund ihres Berufs mit Palynziq auseinandergesetzt hat. Obwohl sich viele der Befragten mit dem Medikament auseinandergesetzt haben, fühlten sich fast die Hälfte (46,7%) nicht gut über Palynziq informiert. Um allen Teilnehmern die Chance zu ermöglichen die nachfolgenden Fragen zu beantworten und alle auf den gleichen Wissenstand zu bringen, wurde in kurzer Infotext über Palynziq eingefügt. Nachdem lesen des Infotextes waren rund die Hälfte (51,1%) der Befragten eher oder sehr aufgeschlossen dem Medikament gegenüber. Allerdings würden nur 29,5% es in Erwägung ziehen dieses Medikament zu nehmen. Hierbei fehlte eine Antwort. Auf die Gründe, wieso 70,5% der Befragten Palynziq nicht nehmen würden, wird in Kapitel 5.3.3. eingegangen.

5.2.5. Überprüfung auf Zusammenhang

Abschließend zur statistischen Auswertung soll überprüft werden, ob es einen Zusammenhang von der Einhaltung der Phe-armen Diät und der Bereitschaft Palynziq zu nehmen gibt. Hierfür wird der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Bei diesem Test wird zuerst die beobachtete Häufigkeit mit der erwarteten Häufigkeit verglichen. Aufgrund dessen wird dann die Stärke und Richtung des Zusammenhangs berechnet.

Bereitschaft Palynziq zu nehmen:	Ja	Nein	Summe
Einhaltung der Diät:			
Trifft voll zu	6 (6,2)	15 (14,8)	21
Trifft eher zu	4 (3,8)	9 (9,1)	13
Trifft eher nicht zu	2 (2,6)	7 (6,3)	9
Trifft nicht zu	1 (0,3)	0 (0,7)	1
Summe	13	31	44

Tabelle 9: Kreuztabelle Einhaltung der Diät und Bereitschaft Palynziq einzunehmen

In der Kreuztabelle stellen die Zahlen, die in jeder Zelle links stehen, die Beobachtungswerte dar. Die Zahlen in der Klammer daneben sind die berechneten Erwartungswerte. Die Erwartungswerte lassen sich folgendermaßen berechnen: die jeweilige Spaltensumme wird mit der jeweiligen Zeilensumme multipliziert und dann durch die Gesamtsumme dividiert. Anschließend wird folgende Formel verwendet um Chi-Quadrat zu berechnen:

$$\chi^2 = \sum_{j=1}^k \frac{(f_{b_j} - f_{e_j})^2}{f_{e_j}}$$

Abbildung 9: Formel Chi-Quadrat (Lucerne University of applied sciences and arts, <https://www.empirical-methods.hslu.ch/entscheidbaum/zusammenhaenge/pearson-chi-quadrat/>)

Dabei bedeutet:

k= Anzahl der Zellen

fb= Beobachtungswert einer Zelle

fe= Erwartungswert einer Zelle

Um Chi-Quadrat richtig zu interpretieren muss der Freiheitsgrad bestimmt werden. Dieser errechnet sich durch die Zeilenanzahl minus 1 multipliziert mit der Spaltenanzahl minus 1. Der Freiheitsgrad beträgt in dieser Kreuztabelle drei. Liegt der ermittelte Chi-Quadrat Wert über dem kritischen Wert bei einem Freiheitsgrad von 3 und der Signifikanz von $p=0,05$ so besteht ein signifikanter Zusammenhang (Lucerne University of Applied Sciences and Arts, o.A.). In diesem Fall lag der Chi-Quadrat Wert mit 2,67 unter dem kritischen Wert von 7,8, somit konnte kein signifikanter Zusammenhang, zwischen der Einhaltung der Phe-armen Diät und der Bereitschaft Palynziq zu nehmen, festgestellt werden.

5.3. Qualitative Auswertung

Die qualitative Auswertung bezieht sich auf die offenen Fragen in der Umfrage und wird in Anlehnung an die qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring durchgeführt. Die inhaltliche Strukturierung ist laut Mayring in 3 Schritten unterteilt:

1. „Definition der Kategorien: Es wird genau definiert, welche Textbestandteile unter eine Kategorie fallen.“
2. „Ankerbeispiele: Es werden konkrete Textstellen angeführt, die unter eine Kategorie fallen und als Beispiele für diese Kategorie gelten sollen.“
3. „Kodierregeln: Es werden dort, wo Abgrenzungsprobleme zwischen Kategorien bestehen, Regeln formuliert, um eindeutige Zuordnungen zu ermöglichen.“ (Mayring, 2008, S. 83).

Als erstes wurden also die Antworten der Teilnehmer in Kategorien eingeteilt. Dabei haben sich folgende Kategorien ergeben: finanzielle Aspekte, geschmackliche Aspekte, Bequemlichkeit, Infragestellen des Nutzens, soziale Aspekte, Aufwand und Nebenwirkungen. Die Ankerbeispiele für die jeweiligen Kategorien wurden so gewählt, dass sie möglichst viele Merkmale der Kategorie widerspiegeln. Ergaben sich Abgrenzungsprobleme der Aussage zwischen zwei Kategorien, so wurde diese nach der Stärke bewertet und dann zu der Kategorie geordnet, zu der sie am besten passte.

5.3.1. Einhaltung der Diät

Bei der Frage, warum die Teilnehmer keine Diät einhalten, konnten die drei Kategorien Bequemlichkeit, Infragestellen des Nutzens und finanzielle Aspekte gebildet werden. Die Frage wurde von den 10 Teilnehmern, die unter 5.2.2. angaben, ihre Diät nicht oder eher nicht einzuhalten.

Bequemlichkeit:

Die Befragten berichteten von den Anstrengungen die die Phe-arme Diät mit sich bringt.

Zitat: „Zeitmangel, Lust auf normale/verbotene Lebensmittel, normales Essen passt besser in Alltag, wenig Aufwand, Organisation und Planung bei normalem Essen, Bequemlichkeit.“

Infragestellen des Nutzens:

Drei der Befragten gaben an, keinen Unterschied in ihrer Gesundheit zwischen einer Phe-armen Diät und der normalen Ernährung zu spüren.

Zitat: „Ich habe diese [Diät] mit 18 Jahren beendet und seitdem nur wieder in der Schwangerschaft aufgenommen. Ich konnte keinen Unterschied feststellen.“

Finanzielle Aspekte:

Auch finanzielle Aspekte stellen Gründe dar, um die Phe-arme Diät nicht konsequent genug einzuhalten.

Zitat: „ (...) eine finanzielle Sache, da die [diätetischen/eiweißarmen] Lebensmittel sehr teuer sind.“

5.3.2. Herausforderungen in der Phe-armen Diätführung

Bei der Fragestellung, wo die Befragten größten Herausforderungen in der Phe-armen Diätführung sehen, waren die Kategorien soziale und geschmackliche Aspekte am meisten vertreten. Auch die Kategorie Aufwand war vertreten. Diese Frage haben alle 45 Teilnehmer der Umfrage beantwortet.

Soziale Aspekte:

Von vielen Befragten wurden Schwierigkeiten bei der Essenplanung bei anstehenden Urlauben oder beim Auswärtsessen beschrieben.

Zitat: „ In unserer Gesellschaft dreht sich vieles ums Essen. Spieleabend, Ausgehen mit Freunden etc. ist mit mehr (vor-)Arbeit belastet. Urlaube müssen gut organisiert werden. Die Spontaneität bleibt aus, da mein Essensplan schon vorab steht.“

Geschmackliche Aspekte:

Eiweißhaltige Lebensmittel wurden von den Befragten als besonders schmackhaft beschrieben, sodass der Verzicht auf diese schwer fällt. Außerdem seien die eiweißarmen diätetischen Lebensmittel nicht so lecker.

Zitat: „ Dass entsprechende Lebensmittel nicht annähernd so gut wie die „normalen“ Lebensmittel schmecken und dass auf die leckersten Lebensmittel wie Fleisch oder Milchprodukte, z.B. Käse, verzichtet werden muss.“

Aufwand:

Als besonders aufwendig wird die genaue Diätführung beschrieben, bei der die verzehrten Lebensmittel genaustens abgewogen und berechnet werden müssen. Zitat: „(...) *Genaueres abwiegen, berechnen und notieren der Produkte, damit man keine neurologischen Störungen bekommt oder andere schlimmere Folgen, die dadurch entstehen, wenn man seine Diät nicht einhält.*“

5.3.3. Einnahme Palynziq

Von den Befragten gaben 70,5 % an, es nicht in Erwägung zu ziehen Palynziq einzunehmen (siehe 5.2.9.). Als Grund konnten nur Kategorien gebildet werden: Nebenwirkungen und finanzielle Aspekte.

Nebenwirkungen:

Fast alle der Befragten gaben die Nebenwirkungen als Grund an. Die Nebenwirkungen seien zu hoch und es gäbe zu viele. Außerdem seien die Langezeitauswirkungen unklar.

Zitat: „ *zu unerforscht, Langzeitauswirkungen nicht bekannt, viel Stress mit Injektionen, Angst vor Allergieschock, Unhandlich, keine Verbesserung der Lebensqualität.*“

Finanzielle Aspekte:

Einer der Befragten erwähnte die Kosten für das Gesundheitssystem
Zitat: „(...) *Von den Kosten für das Gesundheitssystem mal ganz abgesehen.*“

6. Diskussion und Fazit

Im Rahmen dieser Bachelorarbeit wurde das Thema die Behandlung der Phenylketonurie dargestellt. Dabei wurde die möglichen Therapien aufgezeigt und die Ernährungstherapie, welche zurzeit die gängigste Behandlung der PKU ist, gegenüber der neuen medikamentösen Therapie mit Palynziq gestellt. Es wurden das Prinzip und die Durchführung der beiden Therapien erklärt. Am Ende wurden die beiden Therapien kritisch betrachtet. Dabei ging es hauptsächlich um die Lebensqualität und die gesundheitlichen Nebenwirkungen. Nachfolgend werden die Ergebnisse dargestellt.

Die Ernährungstherapie ist schon lange eine erprobte Form der Therapie und galt bis vor kurzem als einzige Therapie. Sie beinhaltet aber sehr starke Einschränkungen in der Ernährung und folglich hat dies Auswirkung auf das soziale Leben. Da diese Therapie lebenslang durchgeführt werden muss, ist zu erwarten, dass die viele PKU Betroffene im erwachsenen Alter eine lockere bis gar keine Diät durchführen. Dadurch können gesundheitliche Schäden entstehen, die unter anderem als abnormale Befunde im MRT zu sehen sind. Außerdem können trotz Einhaltung der Diät Mangelerscheinungen und eine verminderte Knochendichte entstehen. Aus diesem Grund stellt die medikamentöse Therapie, die eine Lockerung bis Beendigung der Diät mit sich bringt, eine echte Erleichterung im Leben von PKU Patienten dar.

Bei der medikamentösen Therapie handelt es sich um das Medikament Palynziq, welches erst seit kurzem auf dem Markt ist. Wie andere Medikamente hat auch Palynziq Nebenwirkungen, die teilweise sehr stark ausfallen können. Als stärkste Nebenwirkung sei die Anaphylaxie zu erwähnen, die nur in sehr seltenen Fällen auftritt. Aus diesem Grund kann angenommen werden, dass PKU-Patientin, die gut mit ihrer Diät klarkommen, nicht bereit sind dieses Medikament zu nehmen.

In meiner Umfrage wollte ich herausfinden, ob ein Zusammenhang zwischen der Einhaltung der Diät und der Bereitschaft Palynziq zu nehmen besteht. Außerdem wollte ich untersuchen wo Schwierigkeiten und Herausforderungen in der Phe-armen Diät liegen. Die Ergebnisse der Umfrage waren folgende: insgesamt wird die Diät von 78% komplett oder fast komplett eingehalten, nur 22% halten diese eher

weniger bis gar nicht ein. Trotzdem empfand über die Hälfte der Befragten die Einhaltung der Diät als immer herausfordernd. Viele empfanden soziale Aspekte wie Restaurantbesuche, Familienfeiern, Urlaubsplanung als herausfordernd. Die ständige Disziplin und der Verzicht von normalen Lebensmitteln, vor allem wenn diese probiert wurden, fällt auch vielen Befragten schwer. Außerdem stellen die eiweißarmen Lebensmittel für einige eine finanzielle Belastung dar, da diese sehr teuer sind. Von den Befragten würden daher gerne 71,2% eine medikamentöse Therapie gegenüber der klassischen Ernährungstherapie vorziehen. Jedoch würden es 70% nicht in Erwägung ziehen Palynziq zu nehmen. Die Gründe gegen die Einnahme von Palynziq waren hauptsächlich die Nebenwirkungen. Es konnte auch kein statistischer Zusammenhang zwischen der Einhaltung der Diät und der Bereitschaft Palynziq zu nehmen festgestellt werden. Die Ergebnisse meiner Umfrage passen gut zu der deutschen Studie von Krämer. In der Studie wurde die Akzeptanz gegenüber Palynziq von PKU-Patienten untersucht. Insgesamt wurden 51 PKU-Patienten aus Ulm inkludiert. In dieser Studie bevorzugten 73% die Ernährungstherapie. Auch hier waren die Gründe für die Ablehnung gegenüber Palynziq hauptsächlich die Nebenwirkungen (Krämer, 2020).

Die größte Limitation meiner Umfrage besteht in der geringen Teilnehmeranzahl. Außerdem kann angenommen werden, dass in der Facebookgruppe vor allem PKU Betroffene aktiv sind, die besser mit der phe-armen Diät zurechtkommen. Denn die Betroffenen, die gar keine Diät mehr halten sind unter Umständen nicht an diesem Austausch in der Facebookgruppe interessiert. Außerdem werden nur PKU-Betroffene erreicht, die Facebook besitzen und der Gruppe beigetreten sind. Um repräsentativere Ergebnisse zu erhalten, müsste die Umfrage mit einer höheren Teilnehmeranzahl durchgeführt werden und die Teilnehmer über verschiedenen Kanäle rekrutiert werden. Das könnte neben Facebook über die deutsche Interessengemeinschaft für PKU und die betreuenden Stoffwechsellaboren laufen.

Abschließend lässt sich sagen, dass der Wunsch nach medikamentösen Therapiemöglichkeiten unter den Betroffenen vorhanden ist. Insbesondere aufgrund der Tatsache, dass die Ernährungstherapie für Erwachsene schwierig einzuhalten ist und selbst bei einer Einhaltung der Diät gesundheitliche Konsequenzen auftreten können. Allerdings schrecken die Nebenwirkungen des aktuellen Medikaments Palynziq viele PKU-Betroffene ab. Daher sollte nach weiteren Therapiemöglichkeiten mit weniger Nebenwirkungen und gesundheitlichen Konsequenzen geforscht werden.

Zusammenfassung

Hintergrund

PKU-Betroffene müssen eine lebenslange streng eiweißarme Diät führen. Diese ist allerdings sehr aufwendig und anstrengend, weshalb sie von vielen Erwachsenen nicht mehr oder nicht konsequent genug durchgeführt wird. Für genau diese Patienten gibt es ein neues Medikament namens Palynziq, welches allerdings teilweise starke Nebenwirkungen aufweist. Dadurch kann vermutet werden, dass viele PKU-Betroffene die Diät bevorzugen. Ziel war es beide Behandlungsmethoden gegenüberzustellen und zu kritisch zu bewerten aufgrund der gesundheitlichen Konsequenzen bzw. Nebenwirkungen. Eine Umfrage wurde durchgeführt, um herauszufinden, wie aufgeschlossenen PKU Patienten gegenüber Palynziq sind und ob ein Zusammenhang zwischen der Einhaltung der Diät und der Bereitschaft Palynziq auszuprobieren besteht.

Methoden

Für die Umfrage wurde ein Online Fragebogen entwickelt, welcher offene, halboffene und geschlossene Fragen beinhaltet. Insgesamt konnten 45 PKU-Betroffene für die Umfrage rekrutiert werden. Die Auswertung der Umfrage wurde mit „IBM Statistics SPSS 26“ durchgeführt. Die offenen Fragen wurden in Anlehnung an die „qualitative Inhaltsanalyse“ ausgewertet.

Resultate

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Einhaltung der Diät und der Bereitschaft Palynziq zu nehmen festgestellt werden. Die Mehrheit lehnte die Therapie mit Palynziq aufgrund der Nebenwirkungen ab. Auch die eiweißarme Diät ist für viele Betroffene keine ideale Lösung da sie als sehr herausfordernd beschrieben wird. Außerdem konnten unter der eiweißarmen Diät Mangelerscheinungen oder eine verminderte Knochendichte festgestellt werden

Konklusion

Der Wunsch einer medikamentösen Therapie ist bei vielen Betroffenen vorhanden. Es sollte nach weiteren Therapiemöglichkeiten für PKU-Betroffene geforscht werden, die keine Nebenwirkungen oder Gesundheitliche Konsequenzen mit sich bringen.

Abstract

Background

People with PKU must follow a strict low protein diet for the rest of their lives. However, this is very costly and strenuous, which is why many adults no longer follow it or do not follow it consistently enough. For exactly these patients there is a new drug called Palynziq, which, however, sometimes has strong side effects. Therefore it can be assumed that many PKU patients prefer the diet. The aim was to compare both treatment methods and to evaluate them critically because of the health consequences and side effects too. A survey was conducted to find out how open-minded PKU patients are towards Palynziq and if there is a connection between adherence to the diet and willingness to try Palynziq.

Methods

An online questionnaire was developed for the survey, which contains open, half-open and closed questions. A total of 45 PKU patients could be recruited for the survey. The survey was analyzed using IBM Statistics SPSS 26. The open questions were evaluated using "qualitative content analysis".

Results

No correlation between adherence to the diet and willingness to take Palynzig could be found. The majority refused the therapy with Palynzig because of the side effects. Even the low protein diet is not an ideal solution for many patients as it is described as very challenging. In addition, deficiency symptoms or a reduced bone density could be observed under the low protein diet

Conclusion

The desire for drug therapy is present in many patients. Research should be conducted into further treatment options for PKU Patients that do not have any side effects or health consequences.

Literaturverzeichnis

- BioMarin Pharmaceutical Inc. (2020). *How KUVAN Works*. Von <https://www.kuvan.com/about-kuvan/how-kuvan-works/> abgerufen: 15.03.20
- Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diätetik. (2109). *Aminosäurentabelle für die Ernährung bei angeborenen Störungen des Aminosäurenstoffwechsels*. o.A.: o.A.
- Bertz, A. (1974). Krankheit als Folge eines Enzymausfalls- "Wenn eins fehlt". In A. Bertz, *Enzyme Gewinnung-Analyse-Regulation* (S. 177-178). Weinheim: Verlag Chemie GmbH.
- Bickel H., Gerrard J., Hickmans E. (1953). Influence of phenlalanine intake on Phenylketonuria. *The Lancet*, 262 (6790), S. 812-813.
- BioMarin. (2018). *Palynziq REMS*. Von <https://www.palynziqrems.com/#Main> abgerufen: 12.03.20
- BioMarin International Limited. (2019). *Modul 1 Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*. Von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/471/> abgerufen: 15.03.20
- BioMarin International Limited. (2019). *Modul 2, Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete, S. 9-12*. Von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/471/#dossier> abgerufen: 15.03.20
- BioMarin International Limited. (2019). *Modul 3 A Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung*. Von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/471/> abgerufen: 15.03.20
- BioMarin International Limited. (2019). *Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*. Von <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/471/> abgerufen: 15.03.20
- BioMarin Pharmaceutical Inc. (2019). *What you can expect with PALYNZIQ*. Von <https://www.palynziq.com/starting-palynziq> abgerufen: 10.03.20
- Blau, N., van Spronsen, F., & Levy, H. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 376 (9750), S. 1417-1427.
- Böhles, H. (2012). Angeborene Stoffwechselerkrankungen. In T. Reinehr, A. van Teeffelen-Heithoff, M. Kersting, & K. Widhalm, *Pädiatrische Ernährungsmedizin* (S. 218-223). Stuttgart: Schattauer GmbH.
- Böhles, H. (2018). Störungen des Aminosäure-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. In H. Biesalski, S. Bischoff, M. Pirlich, & A. Weimann, *Ernährungsmedizin* (S. 992-995). Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- Burgard, P., & Wendel, U. (2014). Hyperphenylalaninämie/Phenylketonurie (PKU). In S. vom Dahl, F. Lammert, K. Ullrich, & U. Wendel, *Angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen* (S. 266-274). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.

- Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. (2004). *Nationaler Screeningreport*, S.16. Von <https://www.screening-dgns.de/reports.php> abgerufen: 20.02.20
- Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. (2017). *Richtlinien zur Organisation und Durchführung des Erweiterten Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland*, S. 43. Von <https://www.screening-dgns.de/richtlinien.php> abgerufen: 20.02.20
- Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. (2019). *Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose*. Von <https://www.screening-dgns.de/richtlinien.php> abgerufen: 20.02.20
- Die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen. (2010). *Therapie von Patienten mit Phenylketonurie*. Von <http://www.aps-med.de/site/p41.asp> abgerufen: 17.02.20
- European Medicines Agency. (o.A.). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Von https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf. abgerufen: 15.03.20
- European Medicines Agency. (2019). *Palynziq*. Von <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/palynziq> abgerufen: 15.03.20
- European Medicines Agency. (o.A.). *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels*. Von https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/palynziq-epar-product-information_de.pdf abgerufen: 15.03.20
- Fölling, A. (2009). Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie*, 227 (1- 4), S. 168-181.
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (2017). *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht*. Von http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_FORMPROC?TARGET=&PAGE=_XWD_2&OPINDEX=1&HANDLER=XS_ROTATE_ADVANCED&DATACUBE=_XWD_30&D.000=PAGE&D.002=DOWN&D.003=DOWN&D.100=ACROSS abgerufen: 12.03.20
- Guthrie, R. (1961). Blood Screening for Phenylketonuria. *JAMA*, 178 (8), S. 863.
- Harms, E., & Wendel, U. (2003). Störungen des Stoffwechsels von Aminosäuren und organischen Säuren. In M. Lentze, J. Schaub, F. Schulte, & J. Spranger, *Pädiatrie Grundlagen und Praxis 2. Auflage* (S. 341-344). Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- Homology Medicines, Inc. (2019). *Homology Medicines Announces FDA Clearance of Investigational New Drug Application for HMI-102 Gene Therapy Candidate for PKU*. Von <https://www.homologymedicines.com/news-story/homology-medicines-announces-fda->

- clearance-of-investigational-new-drug-
appl?fbclid=IwAR01puAeWGqbX3J4groKNOvZs4DaGHZgBzsSYaUq4W9N0NHHDO1IDseX9
Rs abgerufen: 12.02.20
- Jacobs, P. (2015). Phenylketonurie. In C. Römer-Lüthi, & S. Theobald, *Ernährungstherapie* (S. 227-232). Berne: Haupt.
- Krämer, J. (2020). Case-control study about the acceptance of Pegvaliase in Phenylketonuria. *Molecular genetics and metabolism reports - Vol. 22, p. 100557.*
- Lagler, F. (2010). Angeborene Stoffwechselstörung mit Behandlung durch Eiweißmodifizierte Diäten. In M. Ledochowski, *Klinische Ernährungsmedizin* (S. 785-795). Wien: Springer-Verlag.
- Lucerne University of Applied Sciences and Arts. (o.A.). *Pearson-Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest*. Von <https://www.empirical-methods.hslu.ch/entscheidbaum/zusammenhaenge/pearson-chi-quadrat/> abgerufen:16.03.20
- Lückerath, E., & Müller, S. (2014). Aminosäuredefinierte Diäten. In *Diätetik und Ernährungsberatung* (S. 196-198). Stuttgart: Karl F. Haug Verlag.
- Mayring, P. (2008). Spezielle qualitative Techniken. In *Qualitative Inhaltsanalyse Grundlagen und Techniken 10. Auflage* (S. 82-83). Weinheim und Basel: Beltz Verlag.
- Müller, M. (2007). Störungen des Phenylalaninstoffwechsels. In *Ernährungsmedizinische Praxis* (S. 293-295). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Muntau, A., Beblo, S., & Koletzko, B. (2000). Phenylketonurie & Hyperphenylalaninämie. *Monatsschrift Kinderheilkunde 148*, S. 179-188.
- Schaaf, C., & Zschacke, J. (2013). Stoffwechselkrankheiten. In *Basiswissen Humangenetik* (S. 236). Berlin Heidelberg: Springer.
- U.S. Food and Drug Administration. (2018). *Medication Guide*. Von https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761079s000lbl.pdf. abgerufen: 12.03.20
- U.S. Food and Drug Administration. (2018). *FDA approves a new treatment for PKU, a rare and serious genetic disease*. Von <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pku-rare-and-serious-genetic-disease> abgerufen: 20.02.20
- Universitätsklinikum Heidelberg. (2018). *Fachinformation Neugeborenencreening, S. 4-9*. Von <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/zentrum-fuer-kinder-und-jugendmedizin/i-allgemeine-paediatrie-neuropaediatrie-stoffwechsel-gastroenterologie-nephrologie/ueber-uns/dietmar-hopp->

stoffwechselfzentrum/einsenderinformationen/neugeborenenenscreening/fachinf
abgerufen

van Wegberg et al. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12:162.

Vitaflo Deutschland GmbH. (o.A.). *PKU sphere*. Von

<https://www.vitafriendspku.com/de/products/pku-spheretm/> abgerufen: 14.03.20

World Health Organization. (2007). *Protein and amino acid requirements in human nutrition*, S141-143. Von

https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/WHO_TRS_935/en/
abgerufen: 10.02.20

Anhang

Fragebogen:

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palynziq (Pegvaliase)

0 %

Liebe Teilnehmer!

Vielen Dank für Ihr Interesse an dieser Umfrage teilzunehmen.

Diese Umfrage richtet sich an alle PKU-Betroffene, welche mindestens 18 Jahre alt sind und in Deutschland leben. Die Beantwortung der Umfrage wird ca. 5-10 min in Anspruch nehmen.

Zur Teilnahme:

Bei der Beantwortung der Fragen gibt es keine richtigen oder falschen Antworten. Es zählt Ihre persönliche Meinung und Erfahrungen!

Ihre Daten:

Die Befragung erfolgt anonym. Ihre Antworten können nicht Ihrer Person zugeordnet werden.

Die Daten werden nur zum Zweck dieser Bachelorarbeit gespeichert und vertraulich behandelt.

Sobald die Bachelorarbeit beendet ist, werden alle Daten gelöscht.

Sollten Sie Fragen haben, können Sie sich gerne an mich wenden. Email: Sophie-Marie.Dettmann@haw-hamburg.de

Mit einem Klick auf "Weiter" erklären Sie sich damit einverstanden und gelangen zum Fragebogen.

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palynziq (Pegvaliase)

6 %

Wie alt sind Sie?

Welchem Geschlecht ordnen Sie sich zu? *

- Männlich
- Weiblich
- Divers

Zurück

Weiter

12 %

In welchem Bundesland leben Sie?

Bitte wählen... 

Welcher ist Ihr höchster Bildungsabschluss? *

- Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss
- Fachhochschulabschluss bzw. Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
- Hochschulabschluss

Zurück

Weiter

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palynziq (Pegvaliase)

18 %

Bitte geben Sie Ihre Körpergröße in cm an *

Körpergröße: cm

Bitte geben Sie Ihr Gewicht in kg an *

Gewicht: kg

Zurück

Weiter

(Text ändern)

Um welche Form der Phenylketonurie handelt es sich bei Ihnen? *

- Klassische PKU
- Milde PKU
- Milde HPA
- Atypische PKU

Halten Sie die Phenylalaninarme Diät ein? *

- Trifft voll zu
- Trifft eher zu
- Trifft eher nicht zu
- Trifft nicht zu

Wie ernähren Sie sich sonst? *

- Mischkost mit Fleisch, Fisch, Milch(-produkten) etc.
- Vegetarisch
- Vegan
- Sonstiges:

Warum halten Sie die Phenylalaninarme Diät nicht konsequent ein? *

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie PalyzIQ (Pegvaliase)

35 %

Mit der Einnahme der Aminosäurenmischung komme ich gut zurecht *

- Stimme voll zu
- Stimme eher zu
- Stimme eher nicht zu
- Stimme nicht zu

Zurück

Weiter

(Text ändern)

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie PalyzIQ (Pegvaliase)

41 %

Was bereitet Ihnen Schwierigkeiten bei der Einnahme der Aminosäurenmischung? (Mehrfachnennung möglich) *

- Schlechter Geschmack
- Unangenehmer Geruch
- Wird vergessen
- Sonstiges:

Ich empfinde die Einhaltung der Phenylalaninarmen Diät als schwierig und/oder herausfordernd *

- Immer
- Häufig
- Selten
- Nie

Wo sehen Sie die größte Herausforderung in der Phenylalaninarmen Diätführung? *

Wie häufig leiden Sie unter den folgenden Symptomen *

	jeden Tag/ fast jeden Tag	Mehrmals in der Woche	1-2 mal pro Woche	einmal in zwei Wochen	einmal im Monat	Seltener	Nie
Depression	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Angst	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwäche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reizbarkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Müdigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tremor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wurde bei Ihnen eine verminderte Knochendichte oder Osteoporose festgestellt?

- ja
- nein

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palynziq (Pegvaliase)

59 %

Würden Sie gerne eine medikamentöse Therapie der klassischen Diättherapie bevorzugen? *

- Trifft zu
- Trifft eher zu
- Trifft eher nicht zu
- Trifft nicht zu

Zurück

Weiter

(Text ändern)

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palynziq (Pegvaliase)

65 %

Würde für Sie eine medikamentöse Therapie auch dann in Frage kommen, wenn Sie diese selbst injizieren müssten? *

- Trifft zu
- Trifft eher zu
- Trifft eher nicht zu
- Trifft nicht zu

Zurück

Weiter

(Text ändern)

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palynziq (Pegvaliase)

71 %

Haben Sie schon einmal von dem Medikament Palynziq (Pegvaliase) gehört? *

- ja
- nein

Zurück

Weiter

(Text ändern)

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palynziq (Pegvaliase)

76 %

Von wem haben Sie die Information bekommen? (Mehrfachnennung möglich) *

- Von meinem Arzt
- Von meiner Diätassistentin
- Durch das Internet
- Von anderen Patienten

Sonstiges:

Zurück

Weiter

(Text ändern)

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palyzinq (Pegvaliase)

82 %

Fühlen Sie sich gut über dieses Medikament informiert? *

- Trifft zu
- Trifft eher zu
- Trifft eher nicht zu
- Trifft nicht zu

Zurück

Weiter

(Text ändern)

Interesse von PKU-Betroffenen an der neuen medikamentösen Therapie Palyzinq (Pegvaliase)

88 %

Vielen Dank, Sie haben die Umfrage fast geschafft.

Bitte lesen Sie sich folgenden Infotext zu Palyzinq (Pegvaliase) durch.

Palyzinq (Pegvaliase) ist eine neuartige Enzyersatztherapie, die bei PKU-Betroffenen angewendet werden kann.

Die Verabreichung erfolgt mittels einer Injektion. Dabei wird sowohl die Dosis als auch die Häufigkeit langsam gesteigert, sodass diese nach der Einführungsphase täglich injiziert wird.

Das Ziel dieser Therapie ist, die nachhaltige Reduktion der Blut-Phe-Konzentration, welche eine höhere Eiweißzufuhr erlaubt.

Dadurch ist eine weitestgehend uneingeschränkte Ernährung möglich.

Häufige Nebenwirkungen, welche auftreten könnten, sind unter anderem Injektionsschwellung sowie -rötung und Juckreiz, aber auch Gelenkschmerzen.

Außerdem sind schwere allergische Reaktionen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, allgemeine Schmerzen sowie Fieber möglich.

Zurück

Weiter

(Text ändern)

Wie aufgeschlossen sind Sie Palynziq (Pegvaliase)? *

- Sehr aufgeschlossen
- Eher aufgeschlossen
- Eher nicht aufgeschlossen
- Gar nicht aufgeschlossen

Würden Sie es in Erwägung ziehen, das Medikament Palynziq (Pegvaliase) zu nehmen?

Ja

Nein, weil:

Zusätzliche Grafiken und Tabellen:

Welchem Geschlecht ordnen Sie sich zu					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Männlich	3	6,7	6,7	6,7
	Weiblich	42	93,3	93,3	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

Alter					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abwei- chung
@1.WiealtsindSie	31	22	50	31,42	6,898
Gültige Werte (Listenweise)	31				

Alter männlich					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abwei- chung
Alter männlich	3	25,00	28,00	26,6667	1,52753
Gültige Werte (Listenweise)	3				

Alter weiblich					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Alter weiblich	28	22,00	50,00	31,9286	7,06545
Gültige Werte (Listenweise)	28				

Körpermaße					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
@5.BittegebenSielhreKörpergrößeIncm	45	116	182	163,04	9,170
Gültige Werte (Listenweise)	45				

Körpermaße männlich					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Größe Männlich	3	169,00	182,00	174,0000	7,00000
Gültige Werte (Listenweise)	3				

Gewicht männlich					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Gewicht männlich	3	80,00	83,00	81,0000	1,73205
Gültige Werte (Listenweise)	3				

Körpermaße weiblich					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Größe weiblich	42	116,00	180,00	162,2619	8,85674
Gültige Werte (Listenweise)	42				

Gewicht weiblich					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.-Abweichung
Gewicht weiblich	42	18,00	126,00	68,0714	19,94675
Gültige Werte (Listenweise)	42				

In welchem Bundesland leben Sie					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Baden-Württemberg	5	11,1	14,3	14,3
	Bayern	7	15,6	20,0	34,3
	Brandenburg	1	2,2	2,9	37,1
	Bremen	1	2,2	2,9	40,0
	Hamburg	1	2,2	2,9	42,9
	Hessen	3	6,7	8,6	51,4
	Niedersachsen	3	6,7	8,6	60,0
	Nordrhein-Westfalen	5	11,1	14,3	74,3
	Rheinland-Pfalz	1	2,2	2,9	77,1
	Saarland	2	4,4	5,7	82,9
	Sachsen	2	4,4	5,7	88,6
	Sachsen-Anhalt	1	2,2	2,9	91,4
	Schleswig-Holstein	2	4,4	5,7	97,1
	Thüringen	1	2,2	2,9	100,0
	Gesamt		35	77,8	100,0
Fehlend	9	10	22,2		
Gesamt		45	100,0		

Welcher ist Ihr höchster Bildungsabschluss					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Fachhochschulabschluss bzw. Allgemeine Hochschulreife (Abitur)	16	35,6	35,6	35,6
	Hauptschulabschluss	2	4,4	4,4	40,0
	Hochschulabschluss	16	35,6	35,6	75,6
	Realschulabschluss	11	24,4	24,4	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

Um welche Form der Phenylketonurie handelt es sich bei Ihnen					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Klassische PKU	44	97,8	97,8	97,8
	Milde PKU	1	2,2	2,2	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

Halten Sie die Phenylalaninarme Diät ein					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Trifft eher nicht zu	9	20,0	20,0	20,0
	Trifft eher zu	14	31,1	31,1	51,1
	Trifft nicht zu	1	2,2	2,2	53,3
	Trifft voll zu	21	46,7	46,7	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

Wie ernähren Sie sich sonst					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Mischkost aber selten Fleisch, kein Fisch etc	1	2,2	10,0	10,0
	Mischkost mit Fleisch, Fisch, Milch(-produkten) etc.	2	4,4	20,0	30,0
	Pku Lebensmittel aber gerne auch Wurst mit auf dem Brot	1	2,2	10,0	40,0
	Überwiegend vegetarisch, hin und wieder Fleisch	1	2,2	10,0	50,0
	Vegetarisch	4	8,9	40,0	90,0
	Vegetarisch, selten etwas Fleisch	1	2,2	10,0	100,0
	Gesamt	10	22,2	100,0	
	Fehlend	9	35	77,8	
Gesamt		45	100,0		

Ich empfinde die Einhaltung der Phenylalaninarmen Diät als					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Häufig	25	55,6	55,6	55,6
	Immer	6	13,3	13,3	68,9
	Selten	14	31,1	31,1	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

.MitderEinnahmederAminosäurenmischungkommeichgutzurec					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Stimme eher nicht zu	4	8,9	8,9	8,9
	Stimme eher zu	20	44,4	44,4	53,3
	Stimme nicht zu	1	2,2	2,2	55,6
	Stimme voll zu	20	44,4	44,4	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

WurdebeilhneneineverminderteKnochendichteoderOsteopor					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	ja	9	20,0	20,0	20,0
	nein	36	80,0	80,0	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

WürdenSiegerneeinemedikamentöseTherapiederklassischen					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Trifft eher nicht zu	9	20,0	20,0	20,0
	Trifft eher zu	16	35,6	35,6	55,6
	Trifft nicht zu	4	8,9	8,9	64,4
	Trifft zu	16	35,6	35,6	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

WürdefürSieeinemedikamentöseTherapieauchdanninFrage					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Trifft eher nicht zu	5	11,1	15,6	15,6
	Trifft eher zu	10	22,2	31,3	46,9
	Trifft nicht zu	1	2,2	3,1	50,0
	Trifft zu	16	35,6	50,0	100,0
	Gesamt	32	71,1	100,0	
Fehlend	9	13	28,9		
Gesamt		45	100,0		

HabenSieschoneinmalvondemMedikamentPalynziqPegvalia					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	ja	40	88,9	88,9	88,9
	nein	5	11,1	11,1	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

FühlenSiesichgutüberdiesesMedikamentinformiert					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Trifft eher nicht zu	12	26,7	26,7	26,7
	Trifft eher zu	9	20,0	20,0	46,7
	Trifft nicht zu	9	20,0	20,0	66,7
	Trifft zu	15	33,3	33,3	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

WieaufgeschlossensindSiePalynziqPegvaliase					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	Eher aufgeschlossen	17	37,8	37,8	37,8
	Eher nicht aufgeschlossen	14	31,1	31,1	68,9
	Gar nicht aufgeschlossen	8	17,8	17,8	86,7
	Sehr aufgeschlossen	6	13,3	13,3	100,0
	Gesamt	45	100,0	100,0	

Qualitative Auswertung:

Warum halten Sie die Diät nicht ein?

10 Teilnehmer

<p>Merke so keinen unterschied Man weis auch nicht genau ob dies ab dem alter von 18 jahren einen unterschied macht bzw hilft .Und es ist schwer dagegen anzukämpfen nein zu sagen wenn man früher nur nach der diät gelebt hat.</p>
<p>Ich habe mehr als 10 Jahre normal gegessen und mir fällt es schwer zu verzichten</p>
<p>Mache viel Sport und habe keine gesundheitlichen Probleme , Phe werte nicht übermäßig hoch unter 20</p>
<p>Leider habe ich keine Konsequente Disziplin und stelle immer wieder fest wie lecker "normales" essen sein kann. Außerdem ist PKU essen auch leider eine finanzielle Sache -.-</p>
<p>Gerade schwierig, esse aber bewusst und nehme as</p>
<p>Bequemlichkeit</p>
<p>Ich habe diese mit 18 Jahren beendet und seitdem nur wieder in der Schwangerschaft aufgenommen..Ich konnte keinen Unterschied feststellen</p>
<p>Im Alltag alleine mit Kind leider nicht immer machbar. Zudem auch eine finanzielle Sache, da die Lebensmittel sehr teuer sind.</p>
<p>Im späten Jugendalter die "Lust" dran verloren und viele Lebensmittel waren/sind zu verlockend.</p>
<p>Zeitmangel, Lust auf normale/"Verbotene" Lebensmittel, normales Essen passt besser in Alltag, Wenig Aufwand, Organisation und Planung bei normalem Essen, Bequemlichkeit</p>

Wo sehen Sie die größte Herausforderung in der Phenylalaninarmen Diätführung?
45 Teilnehmer

Eigentlich habe ich mich daran gewöhnt. Es gibt wirklich Schlimmeres.
Im Kindesalter
Urlaub fahren und Auswärts essen gehen
Wenn man einmal "normales" essen gegessen hat kommt das essen wo man all die jahre essen musste ekelig vor(eigene Meinung)
Die Disziplin zu halten, Eingeschränkte Spontanität, Hochgradig gestörtes Verhältnis zu Essen
Beim Essen auswärts (Hotel, Kantine, teilweise Restaurants)
Dass entsprechende Lebensmittel nicht annähernd so gut wie die "normalen" Lebensmittel schmecken und dass auf die leckersten Lebensmittel wie Fleisch oder Milchprodukte, z. B. Käse, verzichtet werden muss.
Die größte Herausforderung ist es auf bereits gegessene Lebensmittel zu verzichten
Die größten Herausforderungen in der Diätführung sehe ich bei der Arbeit, da dort einfach meistens die Zeit/Möglichkeit/Gelegenheit fehlt. Und im sozialen Umfeld: was essen oder trinken gehen, nicht ohne Waage oder vorherige Einkalkulation in die Tagestoleranz generell dem guten Geruch und dem guten Geschmack von PHE-reichem Essen widerstehen
Genügend Einkommen zuhaben, um die teuren Lebensmittel zu kaufen.
Im Alltag in bestimmten Berufen, z.B. Pflegestufe ist es schwieriger die Diät gesund einzuhalten. (Aufgrund z.B. keine Pausen, Schichten)
Urlaub kann auch eine Herausforderung sein, jeh nach dem was das Urlaubsziel ist. Die Esskulturen sind manchmal recht fleischlasstig.

Ich weiß wie alles schmeckt, das kann sehr schwierig sein. Alles mit viel Protein schmeckt meist am besten
Beschaffung der Lebensmittel, wenig „gesundes „
Auswärts und in Gesellschaft essen
Wenn wenig Zeit ist zum kochen und wenn man unterwegs ist.
Dauerhafte Konsequenz
Diszipliniert bleiben im Alltag
Sie die eiweisarmen Produkte zu leisten. Die Standard Sachen wie Mehl, Nudeln, Brot kosten auch viel Geld
Richtig zu schätzen
Arbeitsessen
Mein Kind möchte nicht essen wenn Mama etwas anderes isst...bin froh dass es nur am Wochenende Thema ist...
In unserer Gesellschaft dreht sich vieles ums essen. Spieleabend, ausgehen mit Freunden etc ist mit mehr (vor-)Arbeit belastet. Urlaube müssen gut organisiert werden. Die Spontaneität bleibt aus da mein essensplan schon vorab steht.
Die gewünschten Blutwerte zu erreichen. Meist gelingt mir dies nicht trotz einer Diätführung.
Verzicht auf Geschmack
Nicht einfach spontan etwas zu Essen/Snacks kaufen zu können, sondern immer etwas vorbereiten zu müssen. Bei Freunden oder beim auswärts Essen nicht immer sicher sein zu können, wieviel Phe die Speisen haben.
Keine gute Vereinbarkeit mit dem Beruf, keine eigene Kontrolle des Phe-Werts z.B. zuhause, viel Belastung durch Behörden, Arztgänge, Klinikbesuche (somit weniger Zeit für Anderes)
Das ewsarme Essen unterwegs

.
Aminosäure, Bezahlbare Lebensmittel
Ständig auf normale Lebensmittel zu verzichten, besonders, wenn man mal Essen gehen will
Die ständige Disziplin zu haben
Die "normalen" leckeren Lebensmittel zu ignorieren, Dass man immer alles abwägen und berechnen muss, Und dass man immer extra kochen/backen/mitnehmen muss.
Immer die Disziplin und Motivation aufzubringen jeden tag diät zu halten
Stark bleiben, sich nicht von eiweißhaltigen Lebensmitteln verführen lassen
Das man immer für sich selbst kochen muss , keiner kocht mal für einen selbst wenn man eingeladen ist. (max. mit kompromissen)
Gerade wenn man unterwegs ist, ist es oft schwierig
Familienfeiern
Immer abwechslungsreich Essen kochen sodass es nicht schnell ansteht und das es immer interessant bleibt. Genaues abwägen berechnen und notieren der Produkte damit man keine neurologischen Störungen bekommt oder andere schlimmere Folgen die dadurch entstehen wenn man seine Diät nicht einhält.
Wenn man unterwegs ist und in einem Restaurant essen geht ist es oft sehr kompliziert. Außerdem fällt es mir sehr schwer die Aminosäurenmischung regelmäßig zu nehmen. Auch im Arbeitsalltag lässt sich die phenylalaninarme Diät oft schwer vereinbaren, vorallem wenn es schnell gehen soll
Gewichtsreduzierung (und dabei noch gute Werte haben)
-
Abwechslung an Lebensmitteln, außer Haus essen, zu wenig Pheberechnungs Apps (nur von mevalia und diese ohne updates), ärztl. Versorgung für erwachsene PKUler, keine Echtzeit/Sofort Blutergebnisse wie bei Diabetikern möglich, daher zulanges Warten auf den Phe Wert aus den Laboren
Ständig unter kontrolle für mein Sohn
Wenn Kinder nicht was anderes essen wollen als die Mama und ich kann nicht immer alles in ewa-form kochen

Im outback was Russen zu finden wenn das heimische alle ist

Würden Sie es in Erwägung ziehen, das Medikament Palynziq (Pegvaliase) zu nehmen?

31 Teilnehmer

Die Risiken/Nebenwirkungen übersteigen aus meiner Sicht den Nutzen. Wäre es mir nicht wert. Von den Kosten für das Gesundheitswesen mal ganz abgesehen

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen

mein "Leidensdruck" der Diät nicht die Risiken der neuen Therapie überwiegt

mir die Therapie aktuell noch zu unsicher ist und mit zu vielen und zu häufigen Nebenwirkungen einhergeht.

Ich zu große Angst vor den Nebenwirkungen habe. Es wäre toll, wenn es ein solches Medikament auch zukünftig ohne entsprechende Nebenwirkungen geben würde, idealer Weise mit nicht so VIELEN notwendigen Injektionen!

Die Nebenwirkungen zu umfangreich sind

Ich mir nicht vorstellen kann mich regelmäßig zu spritzen; Angst vor Nebenwirkungen

Zu viele Nebenwirkungen

Zu starke Nebenwirkungen

Viele Nebenwirkungen, Arzt hat noch abgeraten solange ich mit der Diät zurecht komme

Es wenig Erfahrungen gibt, was die dauerhafte Injektion für Folgen haben könnte

Es leider nicht für die Schwangerschaft zugelassen ist
Nebenwirkungen sind im Vergleich zum Nutzen zu hoch
Die Nebenwirkungen sind zu häufig und zu massiv. Ich kann es mir nicht leisten bei 2 kleinen Kindern durch die Nebenwirkungen nicht leistungsfähig zu sein
Mir die Nebenwirkungen zu extrem sind
Was passiert mit der Zimtsäure im Körper?
Ich bereits eine relativ hohe Toleranz habe und ich ungern täglich ein solches Medikament nehmen möchte. Der Nutzen ist mir dafür nicht groß genug.
zu unerforscht, Langzeitauswirkungen nicht bekannt, viel Stress mit Injektion, Angst vor Allergieschock, Unhandlich, keine Verbesserung der Lebensqualität
Zu starke nebenwirkung
Langer Gewöhnungszeitraum mit Nebenwirkungen möglich.
Zu viele Nebenwirkungen und noch keine Langzeitstudien
Zu viele Nebenwirkungen
Zu schwere Nebenwirkungen
Anscheinend viele/häufig Nebenwirkungen
Die möglichen Nebenwirkungen sehr abschreckend sind
Es zu riskant ist und die Nebenwirkungen sehr schlimm sind. Daher halte ich mich lieber ein und kann das Leben trotzdem genießen ohne diese Nebenwirkungen.
Wegen der vielen Nebenwirkungen. Ausserdem habe ich mich seit Geburt an daran gewöhnt nie Fleisch essen zu können und kenne den Geschmack gar

nicht, daher möchte ich auch nie "normale" Sachen, wie Fleisch und Fisch essen, da man sich daran gewöhnt, obwohl man das ja eigentlich nicht essen sollte. Man kann sich ja nicht allein auf ein Medikament verlassen, meiner Meinung nach. Daher lebe ich lieber nach meiner Diät anstatt so etwas auszuprobieren.

Es für mich persönlich zu viele Nebenwirkungen hat.

nicht vorhersehbaren Nebenwirkungen

mir sind die Nebenwirkungen noch zu massiv! Ich hab 2 Kinder und keine Zeit durch die Nebenwirkungen geschwächt zu sein. Mit weniger Nebenwirkungen würde ich es wirklich gern probieren

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, 19. März 2020
