

## **Auteurs**

E. (Esther) van Adrichem en I.L. (Iris) Rodenburg, beiden diëtist UMCG

Met dank aan Prof. dr. F.J. (Francjan) van Spronsen, kinderarts UMC Groningen, Prof. dr. A.M. (Annet) Bosch, kinderarts, Dr. M. (Mirjam) Langeveld, internist, en C. (Corrie) Timmer, diëtist, allen Amsterdam UMC, locatie AMC, voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

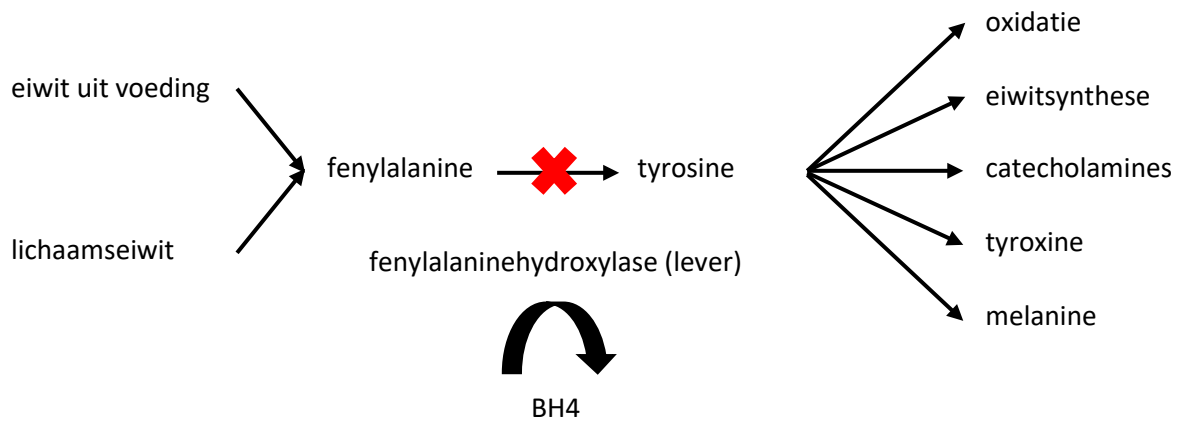
Dit hoofdstuk is mede gebaseerd op hoofdstuk 2.2 Phenylketonurie (PKU) in de eerste editie van *Dieet bij metabole ziekten* (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: Prof. dr. F.J. (Francjan) van Spronsen, kinderarts, en Dr. M. (Greet) van Rijn, diëtist, beiden UMC Groningen.

Datum: december 2023

**Disclaimer:** de hoofdstukken in dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voort te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's, auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden verveelvoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

## Fenylketonurie (PKU)



*Figuur 1. Schematische weergave van het fenylalaninemetabolisme*

## Samenvatting

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ziekte              | Fenylketonurie (PKU)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Enzym               | Fenylalaninehydroxylase (PHA). Er zijn momenteel ruim 600 mutaties bekend in het fenylalaninehydroxylasegen, waarbij een sterke variatie wordt gezien in de mate van enzymdeficiëntie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Werking             | Omzetting van het essentiële aminozuur fenylalanine in tyrosine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Incidentie          | 1 : 18.000 in Nederland ( <a href="#">RIVM</a> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Neonatale screening | Ja, sinds 1974                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kliniek             | <p>Een normale kliniek en levensverwachting voor patiënten bij wie de levenslange dieetbehandeling kort na de geboorte wordt gestart (&lt;2 weken na de geboorte). Afhankelijk van de metabole regulatie, met name in de jeugd, kunnen cognitieve stoornissen en psychosociale problematiek optreden.</p> <p>Patiënten die niet of laat gediagnosticeerd en behandeld zijn, kunnen zeer ernstige mentale retardatie, microcefalie, verminderde motorische ontwikkeling, autisme, ontwikkelingsproblemen en gedragsstoornissen ontwikkelen. (1)</p> <p>De effecten van een suboptimale behandeling van PKU op de volwassen leeftijd, met regelmatig verhoogde fenylalaninewaarden, zijn zeer divers. Dit kan klachtenvrij verlopen, maar soms ontstaan wel problemen, zoals gedragsproblemen, verminderde reactiesnelheid en MRI-afwijkingen in de witte stof met een onduidelijke klinische betekenis, mogelijk gerelateerd aan hogere fenylalanineconcentraties.</p> <p>In de zwangerschap kunnen afwijkingen bij het kind optreden, in het bijzonder aangeboren hartafwijkingen, kleine hoofdomtrek en ontwikkelingsachterstand, bij fenylalaninewaarden buiten het referentiegebied voor een zwangerschap.</p> |
| Dieet               | Fenylalaninebeperkt, c.q. natuurlijk eiwitbeperkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Medicatie           | Sapropterine of tetrahydrobiopterine (BH4) is geschikt voor een beperkte groep patiënten. Pegvaliase is nog niet beschikbaar in Nederland.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## Ziektebeeld

Fenylketonurie (PKU) is een autosomaal recessief overervende stofwisselingsziekte veroorzaakt door foutjes in het *PAH*-gen. Het *PAH*-gen ligt op chromosoom 12, op de lange (q) arm op plek 23.2 (12q23.2) (2). Hierdoor ontbreekt het enzym fenylalaninehydroxylase of is de enzymactiviteit verminderd. Dit leidt tot een verminderde omzetting van fenylalanine (Phe) naar tyrosine (Tyr). Biochemisch ontstaan hierdoor in het bloed en de hersenen verhoogde fenylalanineconcentraties en verlaagde tyrosineconcentraties. Bij zeer sterk verhoogde fenylalanineconcentraties in het bloed worden er fenylketonen gevormd die worden uitgescheiden in de urine. Dit heeft geleid tot de naam fenylketonurie (PKU). Onbehandeld kan PKU leiden tot een achterstand in de ontwikkeling (IQ's <50) met ernstige epilepsie, zeer lastig te behandelen gedragsproblemen en huidafwijkingen die op eczeem lijken. Met behulp van de neonatale hielprikscreening worden patiënten zo vroeg mogelijk na de geboorte geïdentificeerd om zo snel mogelijk behandeling te kunnen starten. Dieetbehandeling op de vroege kinderleeftijd, met goede metabole regulatie, is cruciaal voor een goede cognitieve en psychosociale ontwikkeling. De langetermijneffecten van verhoogde fenylalanineconcentraties tijdens de volwassenheid zijn momenteel niet duidelijk. Voor alle fases van het leven geldt dat het belangrijk is voedingsdeficiënties te voorkomen.

Er zijn van oudsher verschillende classificaties beschreven om fenylketonurie in te delen. Het ziektebeeld bij patiënten met een onbehandelde fenylalanineconcentratie >1200  $\mu\text{mol/l}$  wordt vaak aangeduid als klassieke PKU (3). Daarnaast zijn er de aanduidingen matige en milde PKU, waarbij verschillende grenswaarden gehanteerd kunnen worden voor de indeling. De indeling op basis van de onbehandelde fenylalanineconcentraties wordt tegenwoordig in mindere mate gebruikt, aangezien patiënten doorgaans met de behandeling beginnen voordat ze hun maximale fenylalanineconcentraties hebben bereikt (1). Er is algemene consensus dat patiënten bij wie de fenylalanineconcentraties zonder behandeling onder de 360  $\mu\text{mol/l}$  blijven niet hoeven te worden behandeld (1). Monitoring blijft wenselijk in de vroege kinderjaren omdat de fenylalanineconcentraties nog kunnen oplopen als de groeisnelheid afneemt en kinderen meer eiwitten gaan eten. Meisjes blijven ook later laagfrequent onder controle, omdat begeleiding voorafgaand en tijdens een zwangerschap gewenst is.

## Complicaties

Sinds PKU behandeld kan worden met het fenylalaninebeperkte dieet is de prognose van patiënten, mits tijdig gediagnosticeerd, sterk vooruitgegaan. Ernstige cognitieve beperkingen komen niet meer voor wanneer vroegtijdig wordt begonnen met de behandeling. Het IQ is normaal, gemiddeld slechts

enkele punten lager dan broers en zussen. Schoolprestaties zijn vergelijkbaar met leeftijdsgenoten. Er kunnen op volwassen leeftijd problemen in de cognitieve functies en de mentale gezondheid zijn. We kunnen momenteel geen duidelijk onderscheid maken tussen het effect op deze uitkomstmaten van fenylalanineconcentraties op het moment zelf, van fenylalanineconcentraties van vorige leeftijdsfasen en van de impact van het volgen van het dieet (*burden of diet*) (4-6). Bij een deel van de patiënten worden problemen met het omgaan met de ziekte en/of het dieet, zelfacceptatie en het zelfbeeld beschreven (7), klachten die ook kunnen voorkomen bij mensen met een andere chronische aandoening.

Door nog onduidelijke oorzaak wordt bij patiënten met PKU iets vaker, maar zeker niet bij alle patiënten, een verlaagde botmineraaldichtheid gevonden, al ligt deze meestal buiten de range van osteopenie/osteoporose (8, 9). Dit wordt ook gezien bij goede dieettrouw en voldoende inname van calcium en vitamine D.

Bij de patiënten die met een dieet behandeld worden bestaat ook een risico op afwijkende concentraties van carnitine, mineralen (o.a. calcium), spoorelementen (o.a. selenium), vitamines (o.a. vitamine B12) en essentiële vetzuren (10, 11). Dit kan gerelateerd zijn aan onvoldoende inname van de aminozuurpreparaten.

## **Behandeling**

Sinds 1953 is behandeling van PKU mogelijk, tot voor kort alleen met het fenylalaninebeperkte dieet (1). Door recente ontwikkelingen komen er echter steeds meer farmacotherapeutische mogelijkheden. De verschillende behandelingsvormen worden hieronder kort toegelicht. Op dit moment is de bewezen effectieve dieettherapie nog steeds de belangrijkste behandeling. In de Europese richtlijn (1) worden fenylalaninewaarden van 120 - 360  $\mu\text{mol/l}$  (bij kinderen tot 12 jaar) of 120 - 600  $\mu\text{mol/l}$  (vanaf 12 jaar) als referentiewaarde voor behandeling gehanteerd.

## **Farmacotherapie**

### *BH4*

De cofactor tetrahydrobiopterine (ook BH4 of sapropterine genoemd) is een hulpstof voor de werking van het PAH-enzym waardoor in het lichaam meer fenylalanine wordt omgezet. Bij patiënten die voldoende restactiviteit van het PAH-enzym hebben, kan de werking van het enzym verbeteren waardoor zij meer eiwit kunnen eten. Er moet op individueel niveau bekeken worden of BH4 een toegevoegde waarde heeft omdat de mate van uitbreiding van het dieet (eiwit) verschilt (1).

### *Pegvaliase (Pegylated recombinant phenylalanine ammonia lyase)*

Pegvaliase is een injecteerbaar medicijn dat subcutaan wordt toegediend. Het is een bacterieel enzym dat fenylalanine omzet in ammoniak en transkaneelzuur die vervolgens via de urine worden uitgescheiden. De meeste PKU-patiënten die starten met pegvaliase kunnen stoppen met de dieetbehandeling. Pegvaliase geeft echter bijwerkingen, waaronder lokale tot algemene huidreacties, gewrichtspijn en soms zelfs anafylactische reacties. Patiënten moeten daarnaast zeer volhardend zijn in de behandeling, aangezien het maanden duurt voordat de antilichaamsrespons tegen het middel is overwonnen en pegvaliase effectief wordt (2). Pegvaliase is goedgekeurd in Europa bij volwassenen en adolescenten vanaf 16 jaar, maar vooralsnog niet beschikbaar in Nederland.

### **Dieet**

Het dieet bestaat uit drie onderdelen:

1. verminderen van de inname van fenylalanine door het beperken van natuurlijk eiwit via de voeding;
2. toevoegen van een aminozuurpreparaat dat alle essentiële (uitgezonderd fenylalanine) en een aantal niet-essentiële aminozuren bevat. De preparaten bevatten een ruimere hoeveelheid tyrosine. Daarnaast zijn er vitamines, mineralen en sporelementen aan toegevoegd, met extra aandacht voor de vitamines, mineralen en sporelementen die voornamelijk in dierlijke en eiwitrijke producten voorkomen;
3. gebruik van eiwitarme dieetproducten. Deze producten kunnen nodig zijn om tot een volwaardig en acceptabel dagmenu te komen.

### **Behandeldoelen**

De behandeldoelen zijn:

1. Vermijden van hoge fenylalaninewaarden in het bloed (en de hersenen) door het beperken van de inname van fenylalanine/natuurlijk eiwit (12).

De fenylalaninestreefwaarden in het bloed zijn afhankelijk van de leeftijd:

- <12 jaar: 120 - 360  $\mu\text{mol/l}$ ;
- 12 - 18 jaar: 120 - 600  $\mu\text{mol/l}$ ;
- >18 jaar: staat ter discussie;
- tijdens zwangerschap/bij zwangerschapswens: 120 - 240 (360)  $\mu\text{mol/l}$ .

Het gebruikelijke advies voor controlefrequentie van de fenylalaninewaarden (via bloedspotkaart) is:

- 0 - 1 jaar: 1x per week;
- 1 - 12 jaar: 1x per 14 dagen;
- >12 jaar: 1x per maand (bij stabiele situatie wordt de frequentie vaak verlaagd);
- tijdens zwangerschap: 2x per week.

2. Normale groei en goede voedingsstatus. Dit wordt bereikt door een gebalanceerd dieet dat alle nutriënten bevat die nodig zijn. Vitamines en mineralen zijn aan het aminozuurpreparaat toegevoegd of worden als los supplement toegevoegd (12).

## Algemene dieetkenmerken

### Energie

Adviezen voor de energie-inname zijn gelijk aan de adviezen voor de gezonde populatie. Ook is het risico op onder- en overgewicht voor de patiënt met PKU niet anders dan voor de gezonde populatie. Aandacht voor groei binnen de eigen groeicurve is belangrijk om het effect van de behandeling te volgen. Voor voldoende energie, variatie en maagvulling kan gebruikgemaakt worden van basisvoedingsmiddelen met een aangepaste samenstelling (eiwitarme pasta, eiwitarm meel, eiwitarme koekjes, etc.). Geschikte dieetproducten en hun verkrijgbaarheid wisselen nogal eens. De PKU-patiëntenvereniging publiceert geregeld nieuwe producten en product verkrijgbaarheid in het PKU-magazine. De diëtisten binnen DIES zijn veelal ook goed op de hoogte van wat er verkrijgbaar is aan eiwitarme dieetproducten.

In periodes van verminderde eetlust, onvoldoende inname (ziekte) en verhoogde behoefte (koorts, groeispuurt, zware lichamelijke inspanning, zwangerschap) kan gebruik van een koolhydraat- en/of vetpreparaat noodzakelijk zijn om de aan de energiebehoefte te voldoen. Bij een verlaagde energie-inname of een verhoogde behoefte (en onvoldoende compensatie) kan katabolisme resulteren in verhoogde fenylalaninewaarden.

### Eiwit

Eiwit in voeding bevat 3 - 5% fenylalanine (1 gram natuurlijk eiwit bevat dus zo'n 30 - 50 mg fenylalanine). Fenylalanine is een essentieel aminozuur en onder andere nodig voor de opbouw van lichaamseiwitten. De fenylalaninetolerantie (of eiwittolerantie) is de hoeveelheid fenylalanine c.q. natuurlijk eiwit die gebruikt kan worden door de patiënt met PKU waarbij de fenylalanineconcentratie in het bloed binnen de streefwaarden blijft. Deze fenylalaninetolerantie verschilt per individu en is afhankelijk van de restactiviteit van het enzym fenylalaninehydroxylase, de

groeisnelheid (en daarmee leeftijd) van een kind en andere omstandigheden waarbij de voedingsbehoefte is verhoogd, zoals (herstel na) ziekte, zwangerschap en lactatie. Gemiddeld varieert de fenylalaninetolerantie van 50 - 80 mg per kg per dag in de neonatale periode en daalt tot 20 - 40 mg per kg per dag omstreeks de leeftijd van 1 jaar en tot 10 - 25 mg per kg per dag omstreeks de leeftijd van 2 jaar (13). Voor klassieke PKU-patiënten komt dit neer op een tolerantie tussen 200 en 500 mg Phe, wat neerkomt op 4 - 10 gram natuurlijk eiwit per dag (1).

De Gezondheidsraad kwam in 2021 met herziene aanbevelingen ten aanzien van de hoeveelheid eiwit in het dieet voor de algemene bevolking. Deze aanbevelingen vormen de basis voor de eiwitaanbeveling voor PKU-patiënten. Bovenop deze basishoeveelheid wordt een toeslag gerekend. De Europese richtlijn beschrijft een toeslag van 40% op het eiwitaandeel dat afkomstig is uit aminozuurpreparaten. Hiervan wordt 20% toeslag berekend ter compensatie van de verminderde opname van losse aminozuren ten opzichte van intact eiwit en 20% toeslag om de impact van aminozuren op de metabole controle (fenylalanineconcentraties) te optimaliseren (1). De aanbeveling voor de toeslagen is met name gebaseerd op aannames en ervaring, de uitvoering wordt per land anders ingevuld.

In Nederland wordt al lang gebruikgemaakt van een aanbevolen hoeveelheid eiwit/kg/dag waar al een toeslagfactor in verwerkt zit (tabel 1).

**Tabel 1.** Aanbevolen hoeveelheid eiwit (g/kg/dag) voor patiënten met fenylketonurie (bron: H. 2.1. Handboek dieet bij metabole ziekten, 2011)

| Leeftijd       | Gram eiwit/kg lichaamsgewicht |
|----------------|-------------------------------|
| 0 - 2 maanden  | 2,5                           |
| 2 - 12 maanden | 2,0                           |
| 1 - 4 jaar     | 1,5                           |
| 4 - 10 jaar    | 1,2                           |
| 10 - 14 jaar   | 1,1                           |
| >14 jaar       | 1,0                           |

In het geval van ondergewicht of overgewicht wordt bij kinderen uitgegaan van het gewicht behorende bij respectievelijk 0 SD of +1 SD. Voor volwassenen wordt gebruikgemaakt van het gecorrigeerde gewicht: een BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup> wordt teruggerekend naar BMI 20 kg/m<sup>2</sup> en een BMI >30 kg/m<sup>2</sup> wordt teruggerekend naar een BMI van 27,5 kg/m<sup>2</sup>.

Bij verhoogde of verlaagde fenylalaninewaarden is het wenselijk om het dieetadvies aan te passen. De beslisbomen in bijlage 1 kunnen helpen bij de keuze van eventuele dieetaanpassingen.



## **Vet**

De adviezen voor vet zijn gelijk aan de adviezen voor gezonde voeding. Een eiwitbeperking resulteert in een voeding die relatief vetarm is. Om de energie-inname te waarborgen en om te voorzien in de behoefte aan essentiële vetzuren is gebruik van (dieet)margarine en plantaardige olie belangrijk. Ook kan gebruik van vetpreparaten, visoliepreparaten en suppletie van DHA/AA wenselijk zijn wanneer onvoldoende in de behoefte van respectievelijk energie en essentiële vetzuren wordt voorzien. Aan steeds meer aminozuurpreparaten wordt EPA en/of DHA toegevoegd.

## **Koolhydraten**

De adviezen zijn gelijk aan de adviezen voor gezonde voeding. Een eiwitbeperkt dieet is veelal relatief koolhydraatrijk.

## **Vezels**

Het eiwitbeperkte dieet is relatief vezelarm. Het is daarom belangrijk om voldoende groente en fruit te eten. Daarnaast kunnen vezels worden toegevoegd aan (zelfgebakken) eiwitarm brood.

## **Vocht**

De aanbevolen hoeveelheid vocht komt overeen met de algemene aanbevolen hoeveelheid.

## **Vitamines, mineralen en spoorelementen**

De beperking van natuurlijk eiwit maakt aanvulling met vitamines, mineralen en spoorelementen noodzakelijk. Deze worden (vaak) in ruim voldoende hoeveelheden verwerkt in het aminozuurpreparaat. Een extra risico vormt hierbij de patiënt die (soms tijdelijk) het dieet minder nauwgezet volgt, geen volwaardige normale voeding gebruikt, maar ook geen supplementen neemt. Evaluatie van (het risico op) voedingsdeficiënties moet jaarlijks plaatsvinden. Hiervoor kan gebruikgemaakt worden van een meerdaags eetverslag of een uitgebreide dieetanamnese, eventueel aangevuld met laboratoriumbepalingen van een aantal micronutriënten.

## **Aspartaam**

Aspartaam (E951) is een zoetstof die voor 50% uit fenylalanine bestaat. Naast de eiwitbeperking krijgen patiënten met PKU daarom het advies om producten met aspartaam zoveel mogelijk te vermijden. Aspartaam-acesulfaamzout (E962) bevat 2 delen aspartaam en 1 deel acesulfaam en moet ook zoveel mogelijk vermeden worden. De zoetstof neotaam bevat ook fenylalanine, alleen

zeer weinig en in een moeilijk beschikbare vorm. Deze zoetstof heeft minimaal effect op de fenylalanineconcentraties van een patiënt met PKU.

### **Specifieke dieetpreparaten**

Er zijn verschillende soorten aminozuurpreparaten op de markt voor PKU. Aan deze aminozuurpreparaten kunnen koolhydraten, vetten, micronutriënten en essentiële vetzuren zijn toegevoegd. Preparaten zijn er in verschillende toedieningsvormen: vloeibaar in een flesje of knijpzakje, poeder, tabletten, korrels en repen. Sommige preparaten zijn gevitamineerd en andere niet. Er zal dan een (volwaardig) vitamine- en mineralenpreparaat naast gegeven moeten worden. Aan sommige producten is een smaak toegevoegd, andere zijn neutraal van smaak. Soms kunnen smaaksachets worden toegevoegd.

Bij het gebruik van aminozuurpreparaten gelden de volgende specifieke aandachtspunten:

- Het aminozuurpreparaat moet verspreid over de dag worden ingenomen. Bij voorkeur over 3 - 4 momenten gecombineerd met natuurlijk eiwit en een koolhydraatbron.
- De hoge osmolariteit van aminozuurpreparaten kan zorgen voor een vertraagde maagontleding en maag-darmklachten (zoals buikpijn en diarree) veroorzaken.
- Aminozuurpreparaten zijn zuur en gezoet en kunnen gebitsproblemen veroorzaken. Extra aandacht voor mondverzorging is om deze reden wenselijk (1, 14). Naspoeien met water en kauwen op suikervrije kauwgom na inname ervan kan helpen. Wacht minstens ½ uur na inname van het aminozuursupplement met tandenpoetsen.
- Aminozuurpreparaten op basis van glycomacropptide (GMP) zijn preparaten waarbij gedeeltelijk intact eiwit wordt aangevuld met losse aminozuren. Deze preparaten bevatten nog wel een kleine hoeveelheid fenylalanine. Hiermee moet rekening gehouden worden in het dieetadvies.
- In Nederland is er een adviesraad voor de beoordeling van PKU-aminozuurpreparaten, gevormd door de 2 PKU-expertisecentra. De behandelcentra volgen het advies van deze adviesraad.
- Soms is het lastig voor PKU-patiënten om over te stappen op een ander aminozuurpreparaat. De diëtisten van DIES maken gebruik van een introductieschema om nieuwe smaken aan te leren en de overstap te vergemakkelijken.

## **Specifieke aandachtspunten**

### **Ziekte**

Bij ziekte is het van belang om katabolisme te voorkomen of in deze periode te minimaliseren. Dit is vooral relevant op de kinderleeftijd. Bij katabolisme wordt lichaamseigen eiwit afgebroken met hoge fenylalaninewaarden als gevolg. Katabolisme wordt beperkt door frequent gebruik te maken van koolhydraatrijke dranken. Stimuleer de inname van het aminozuurpreparaat, zo nodig in een kleiner volume met een hogere frequentie. Daarnaast kan laagdrempelig gebruik van paracetamol of ibuprofen helpen om de koorts (en hiermee katabolisme) te onderdrukken en mogelijk de eetlust te bevorderen. Tijdens korte ziekteperiodes is het vaak niet nodig om de hoeveelheid natuurlijk eiwit bij te stellen. De praktijk laat zien dat vanwege een verminderde inname in algemene zin, ook de eiwitinname lager uitkomt. Bij langere periodes van ziekte of niet fit zijn kan het wel nodig zijn om het natuurlijk eiwit omlaag te brengen.

### **Sport**

Er is weinig bekend over het effect van sporten op de fenylalaninewaarden in het bloed. De belangrijkste aandachtspunten bij sport zijn:

- een adequate koolhydraatinname voor en na het sporten om energietekorten en dus katabolisme te voorkomen;
- aandacht voor de vochtbalans.

Bij intensief (hoog frequent) sporten kan overwogen worden om op sportdagen een extra portie aminozuurpreparaat toe te voegen om spierherstel en spieropbouw te bevorderen. Timing van de inname (na het sporten) kan bijdragen aan een beter spierherstel. De noodzaak hiervan is afhankelijk van de intensiteit van het sporten.

### **Eerste levensjaar**

Een baby met PKU kan veelal gedeeltelijk met moedermelk gevoed worden. Een combinatie van moedermelk en fenylalaninevrije flesvoeding wordt dan geadviseerd. De verhouding tussen deze 2 voedingen is afhankelijk van de fenylalaninewaarden van het kind. Er kan gekozen worden om de voedingen af te wisselen, of om eerst een hoeveelheid fenylalaninevrije voeding via de fles te geven en de baby daarna aan de borst te laten drinken tot verzadigd. In het eerste jaar is het belangrijk om aandacht te hebben voor de snelle gewichtsgroei en de daarbij behorende hoge totale eiwitbehoefte (combinatie natuurlijk eiwit en aminozuren). Om goede fenylalaninewaarden te behouden, moet bij ziekte en groei de hoeveelheid natuurlijk eiwit aangepast worden. Frequentie controles (door middel van een bloedspotkaart) zijn daarom nodig in deze fase.

## **Ontlasting**

De hoge osmolariteit van de aminozuurpreparaten kan zorgen voor maag-darmklachten zoals diarree. Een sterkere verdunning van een aminozuurpreparaat of de keuze van een ander aminozuurpreparaat kan soms verbetering geven. Bij een eiwitbeperkt dieet bestaat het risico op een lage vezelinname. Hierdoor kunnen obstipatieklachten ontstaan. Naast vezelrijke adviezen kan eventueel medicatie worden gegeven om het ontlastingspatroon te normaliseren.

## **Zwangerschap**

Hoge fenylalanineconcentraties in het bloed tijdens de zwangerschap hebben een teratogeen effect op de ontwikkeling van de foetus. Dit kan leiden tot verminderde groei, microcefalie, hersenschade en andere defecten zoals congenitale hartafwijkingen. Als de behandeling door de moeder goed wordt gevolgd en de fenylalaninewaarden gedurende de zwangerschap binnen de streefwaarden blijven, dan zijn de kansen op een goede uitkomst vergelijkbaar met de normale populatie (1).

Volgens de Europese richtlijnen streven we voorafgaand aan de conceptie en tijdens de zwangerschap naar fenylalaninewaarden van 120 - 360  $\mu\text{mol/l}$  (1). In Nederland is door de beroepsgroep van internisten voor patiënten met erfelijke metabole ziekten (INVEST) besproken dat het wenselijk is de fenylalaninewaarden tussen de 120 en 240  $\mu\text{mol/l}$  te houden, gezien de jarenlange ervaring met goede zwangerschapsuitkomsten bij deze streefwaarde. Waarden tot 360  $\mu\text{mol/l}$  kunnen op individuele basis geaccepteerd worden.

Tijdens de zwangerschap wordt fenylalanine actief getransporteerd via de placenta naar het ongeboren kind. Licht verhoogde waarden bij moeder leiden daardoor tot een veel hogere waarde bij het kind. Dit zou 1,25 - 2,5 maal hoger kunnen zijn (15). Het is daarom van belang ook meisjes met hyperfenylalaninemie te vervolgen en preconceptioneel een voor de zwangerschap veilige fenylalaninewaarde te bereiken.

### *Planning zwangerschap*

Intensieve zorg is noodzakelijk voor een vrouwelijke PKU-patiënt met een kinderwens. Vrouwen met PKU en een zwangerschapswens moeten voor de conceptie al starten met intensivering van de dieetbehandeling. Controle van fenylalaninewaarden vindt plaats door middel van bloedspotbepalingen: over het algemeen wordt 1x per week een bloedspotkaart ingestuurd (1, 16). Wekelijks contact met de diëtist is nodig om de fenylalaninewaarden zo snel mogelijk binnen de streefwaarden te krijgen en stabiel te houden. Een proactief begeleidingstraject is belangrijk om een goede metabole controle te bewerkstelligen. Het gebruik van een dieetlijst of het tellen van

natuurlijk eiwit door de patiënt zelf is een goede methode om op een snelle en efficiënte manier het dieet te kunnen bijstellen.

### *Tijdens de zwangerschap*

Controle van fenylalaninewaarden tijdens de zwangerschap vindt plaats door middel van bloedspotbepalingen: over het algemeen 2x per week (1, 16). Op basis van de uitslagen wordt het dieet aangepast. Daarnaast komt een patiënt ten minste elk trimester op controle bij de internist en metabool diëtist.

De fenylalaninetolerantie neemt toe tijdens de zwangerschap, vooral vanaf het tweede trimester. Dit is te zien aan de dalende fenylalaninewaarden; het dieet zal tijdig bijgesteld moeten worden.

Fenylalanine is een essentieel aminozuur: verlaagde waarden kunnen tot intra-uteriene groeiretardatie leiden (17). Bij een lage fenylalanineconcentratie kan de eiwitname in stapjes van 10 - 25% worden verhoogd. Naast de verhoogde tolerantie is er ook sprake van een verhoogde (totale) eiwitbehoefte vanwege de groei van de foetus. Uitgangspunt hiervoor zijn de herziene eiwitnormen van de Gezondheidsraad (18). Dit betekent +1 g eiwit in het eerste trimester, +9 g eiwit in het tweede trimester en +28 g eiwit in het derde trimester.

Extra eiwit kan deels in de vorm van natuurlijk eiwit gebruikt worden, als de fenylalaninewaarden het toelaten. Aanvullend kan een extra portie aminozuurpreparaat gebruikt worden om tot de (verhoogde) aanbevolen hoeveelheid te komen. Een meer pragmatische aanpak is om in aanvang van het tweede trimester van de zwangerschap al een extra portie aminozuurpreparaat aan het dieetadvies toe te voegen.

Misselijkheid en braken komen regelmatig voor tijdens de zwangerschap. Bij zwangere vrouwen met PKU kan dit leiden tot een verhoogde fenylalanineconcentratie. Het is dan belangrijk om snel actie te ondernemen. Hierbij kan gebruikgemaakt worden van het noodprotocol van [INVEST](#) (16). Bij verhoogde fenylalanineconcentraties zal eerder dan in 'normale zwangerschappen' gekozen worden voor het starten met sondevoeding. Extra aandacht is gewenst voor voldoende energie. Een lage energie-inname, vooral in het eerste trimester, heeft hoge fenylalanineconcentraties tot gevolg. Er is daarbij niet altijd sprake van gewichtsverlies of hongergevoel bij de patiënt.

De partus is in principe geen risicovolle gebeurtenis voor patiënten met PKU. Postpartum kan de fenylalaninewaarde fors stijgen door metabole stress en toegenomen eiwitbelasting, onder andere vanuit involutie van de uterus. Dit heeft echter geen schadelijke gevolgen voor moeder en kind (16).

### *Sapropterine en zwangerschap*

De EMA adviseert om sapropterine niet te gebruiken tijdens de zwangerschap (19). INVEST volgt dit advies, tenzij er op individuele basis redenen zijn om anders te beslissen. Daarbij wordt alle informatie zoals nu bekend meegewogen. Voorbeelden van redenen voor doorbehandelen/starten van behandeling met sapropterine tijdens de zwangerschap zijn: onvermogen om streefwaarden met het dieet te bereiken en/of zeer sterke voorkeur van de patiënt (vooral bij volledige responsiviteit).

### *Suppleties tijdens de zwangerschap*

Het suppletie-advies van foliumzuur en vitamine D is gelijk aan het advies bij zwangere vrouwen zonder PKU. Voor foliumzuur betekent dit: +400 µg foliumzuur ten minste 4 weken voor conceptie tot 10 weken na conceptie. Voor vitamine D: 10 µg gedurende de gehele zwangerschap (1).

Bij gebruik van gevitamineerde aminozuurpreparaten kan de totale inname van foliumzuur en vitamine D veel hoger uitkomen. Bij overmaat kan de extra suppletie eventueel gestaakt worden.

Daarnaast is het advies voor zwangere vrouwen om 2x per week vette vis te eten voor voldoende DHA. De meeste patiënten met PKU kunnen dit vis-advies niet opvolgen vanwege de grote hoeveelheid eiwit in vis. Adviseer dan (vis)vetzuren die 250 tot 450 mg DHA per dag bevatten (20). Let op: aan sommige aminozuurpreparaten is DHA toegevoegd, andere bevatten geen DHA.

### **Lactatie**

Een moeder met PKU kan gewoon borstvoeding geven als ze dat wil, mits het kind geen PKU heeft. Ze heeft net als andere lacterende vrouwen een hogere eiwitbehoefte. Als de baby jonger dan 6 maanden is, dan is de eiwitbehoefte van moeder 19 gram hoger dan gebruikelijk. Praktisch kan een extra portie aminozuurpreparaat worden toegevoegd. Voor een baby van >6 - 12 maanden is ongeveer 13 gram extra eiwit nodig als de baby volledige borstvoeding krijgt (20).

Baby's zonder PKU met een moeder met PKU kunnen de fenylalanine uit de borstvoeding goed verwerken. De enige contra-indicatie voor lactatie is het gebruik van sapropterine (BH4), omdat onduidelijk is of en hoeveel hiervan in de borstvoeding terechtkomt (19). Er is geen literatuur over het geven van borstvoeding door moeders met PKU aan baby's met PKU. Voor de moeder wordt geadviseerd om de fenylalaninewaarde in het bloed binnen de streefwaarden te houden.

## Dieetkosten

De aminozuurpreparaten worden in principe vergoed door de verzekeraars, hoewel sommige verzekeraars specifieke uitzonderingen hanteren. De eiwitarme dieetproducten zijn duur en worden in Nederland niet vergoed vanuit de ziektekostenverzekeraar. Via de belastingdienst kunnen de meerkosten voor het dieet verrekend worden ([Dieetkosten belastingdienst](#)). In België komen de eiwitarme producten wel voor vergoeding in aanmerking.

## Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

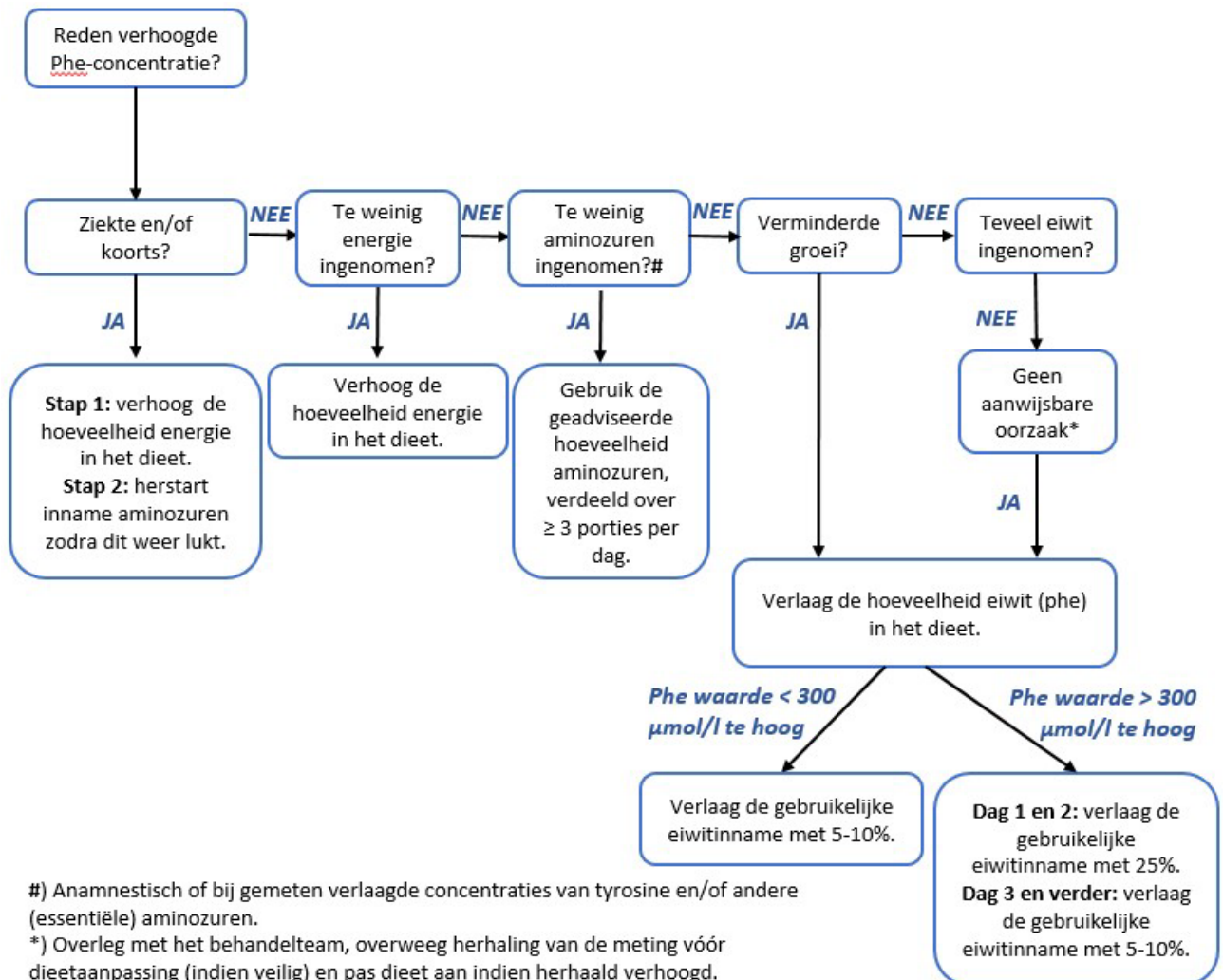
- [De Nederlandse PKU Vereniging](#)
- [Patiëntenvereniging voor stofwisselingsziekten Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- [Europese PKU vereniging \(ESPKU\)](#)
- [VKS zorgpad PKU voor behandelaren](#)
- Europese richtlijn: [The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment](#)
- [INVEST](#)
- OMIM: [261600](#)

## Referenties

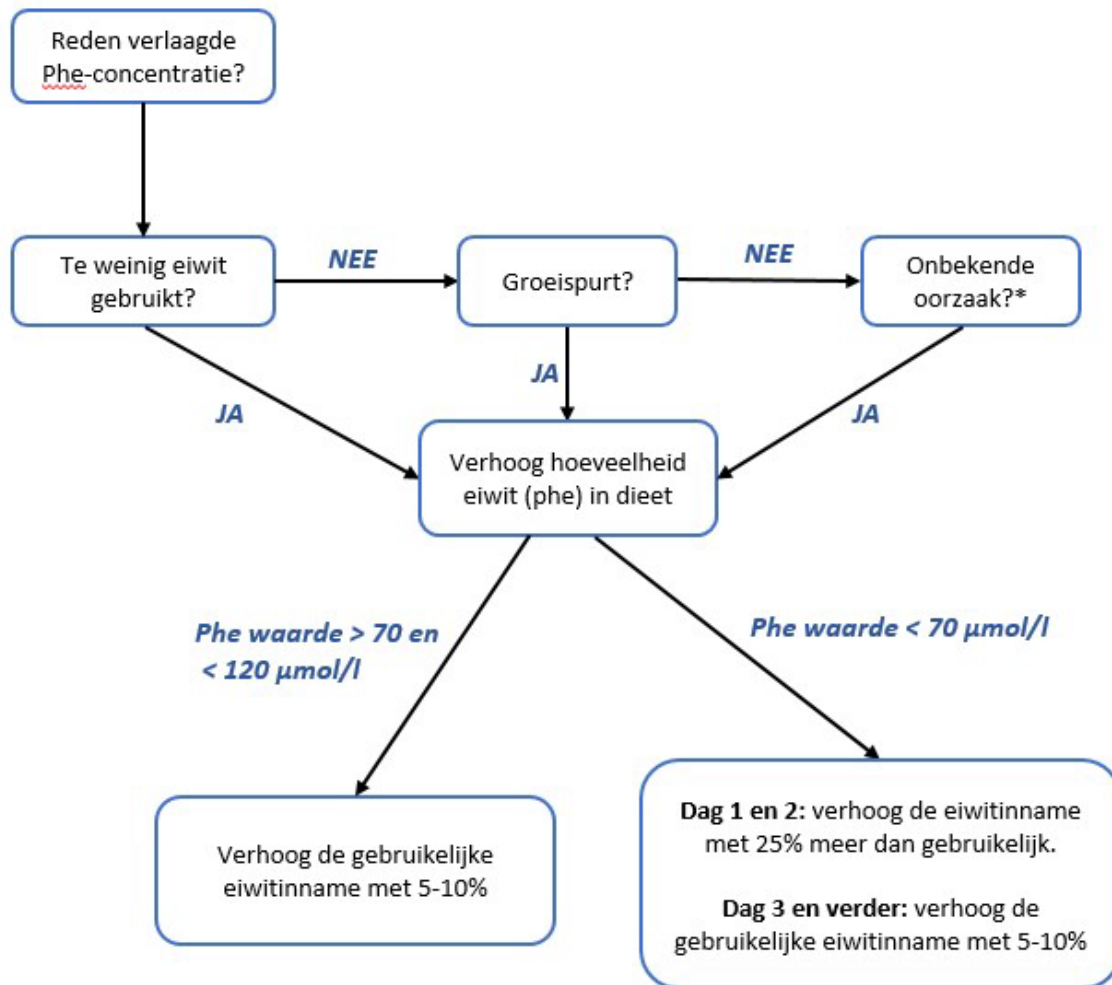
1. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Belanger-Quintana A, Blau N, Bosch AM, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):162.
2. van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):36.
3. Hillert A, Anikster Y, Belanger-Quintana A, Burlina A, Burton BK, Carducci C, et al. The Genetic Landscape and Epidemiology of Phenylketonuria. *Am J Hum Genet.* 2020;107(2):234-50.
4. Aitkenhead L, Krishna G, Ellerton C, Moinuddin M, Matcham J, Shiel L, et al. Long-term cognitive and psychosocial outcomes in adults with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis.* 2021;44(6):1353-68.
5. Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, Limback E, Hall SK, Romani C. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): A comprehensive picture across domains. *Neuropsychology.* 2017;31(3):255-67.
6. Romani C, Olson A, Aitkenhead L, Baker L, Patel D, Spronsen FV, et al. Meta-analyses of cognitive functions in early-treated adults with phenylketonuria. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;143:104925.
7. Jahja R, Huijbregts SCJ, de Sonnevill LMJ, van der Meere JJ, Legemaat AM, Bosch AM, et al. Cognitive profile and mental health in adult phenylketonuria: A PKU-COBESO study. *Neuropsychology.* 2017;31(4):437-47.
8. Demirdas S, Coakley KE, Bisschop PH, Hollak CE, Bosch AM, Singh RH. Bone health in phenylketonuria: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:17.
9. Lubout CMA, Arrieta Blanco F, Bartosiewicz K, Feillet F, Gizewska M, Hollak C, et al. Bone mineral density is within normal range in most adult phenylketonuria patients. *J Inher Metab Dis.* 2020;43(2):251-8.
10. Cleary M, Walter JH. Assessment of adult phenylketonuria. *Ann Clin Biochem.* 2001;38(Pt 5):450-8.
11. Demirdas S, van Spronsen FJ, Hollak CEM, van der Lee JH, Bisschop PH, Vaz FM, et al. Micronutrients, Essential Fatty Acids and Bone Health in Phenylketonuria. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(2):111-21.
12. MacDonald A, van Wegberg AMJ, Ahring K, Beblo S, Belanger-Quintana A, Burlina A, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):171.
13. van Spronsen FJ, van Rijn M, Dorgelo B, Hoeksma M, Bosch AM, Mulder MF, et al. Phenylalanine tolerance can already reliably be assessed at the age of 2 years in patients with PKU. *J Inher Metab Dis.* 2009;32(1):27-31.
14. Ballikaya E, Yildiz Y, Sivri HS, Tokatli A, Dursun A, Olmez S, et al. Oral health status of children with phenylketonuria. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(3):361-5.
15. Hanley WB, Clarke JT, Schoonheydt W. Maternal phenylketonuria (PKU)--a review. *Clin Biochem.* 1987;20(3):149-56.
16. INVEST. Behandeling van fenylketonurie (PKU) in de zwangerschap [Available from: <https://investof.nl/protocollen-zwangerschap/behandeling-van-fenylketonurie-pku-in-de-zwangerschap/>].
17. Teissier R, Nowak E, Assoun M, Mention K, Cano A, Fouilhoux A, et al. Maternal phenylketonuria: low phenylalaninemia might increase the risk of intra uterine growth retardation. *J Inher Metab Dis.* 2012;35(6):993-9.
18. Gezondheidsraad. Voedingsnormen voor eiwitten. Nr. 2021/10, Den Haag; 2021.
19. (EMA) EMA. Summary of product characteristics
20. (EFSA) EFSA. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. 2019.



**Bijlage 1:** beslisbomen acties bij verhoogde of verlaagde fenylalanineconcentraties



**Beslisboom 1:** acties bij een verhoogde fenylalanineconcentratie



\*) Overleg met het behandelteam, overweeg herhaling van de meting vóór dieetaanpassing (indien veilig) en pas aan indien herhaald verlaagd.

**Beslisboom 2:** acties bij een verlaagde fenylalanineconcentratie