

Zorgpad Phenylketonurie (PKU)

Versie voor professionals

Januari 2012



Auteurs:

Dr. F.J. van Spronsen¹
Dr. M. van Rijn¹
Drs. M.J. Korndewal²
Prof. Dr. C.E.M. Hollak³
Dr. A.M. Bosch²
Drs. I.N. van Kessel²

Coördinatie:

Dr. A.M. Bosch²
H.K. Meutgeert⁴

Eindredactie:

Drs. J.J.J. Klaren-Baarslag⁴

1. Beatrix Kinderkliniek, sectie Metabole Ziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen
2. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
3. Afdeling Interne Geneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
4. Vereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten.



Inhoudsopgave

1	Voorwoord	4
1.1	Expertise centrum	4
1.2	Patiëntenverenigingen	4
1.3	Leeswijzer	5
2	Phenylketonurie	6
2.1	Presentatie	6
2.2	Diagnostiek.....	6
2.3	Behandeling.....	7
3	Begeleiding – Kinderen.....	10
3.1	Patiënt en/of ouders	11
3.2	Casemanager	11
3.3	Kinderarts Metabole Ziekten	11
3.4	Vaste medebehandelaren: diëtist.....	15
3.5	Overige betrokken zorgverleners	16
4	Begeleiding – Volwassenen.....	19
4.1	Patiënt.....	20
4.2	Casemanager	20
4.3	Internist Metabole Ziekten	20
4.4	Vaste medebehandelaren: diëtist.....	25
4.5	Overige betrokken zorgverleners	26
5	Kwaliteitsindicatoren	28
6	Referentielijst	29
7	Consensus Zorgpad Phenylketonurie.....	32
8	Disclaimer.....	32

1 Voorwoord

Voor u heeft u het zorgpad voor Phenylketonurie (PKU). Het doel van dit zorgpad is meervoudig:

- Voor de patiënt: verduidelijking van het ziekte- en zorgproces. Ondersteuning in contact met zorgverzekeraars en andere hulpverleners.
- Voor de arts: Ondersteuning van de behandeling door expert opinions en/of wetenschappelijk onderzoek. Het mogelijk maken van het meer eenduidig verzamelen van informatie over ziekteverloop, complicaties en behandelingen. Het mogelijk maken van betere afspraken in de beroepsgroep over benodigdheden voor optimale zorg.
- Voor de zorgverzekeraar: professionalisering van het zorgproces door consensus.

Het zorgpad is ontwikkeld door een team van artsen die gespecialiseerd zijn in metabole ziekten in samenwerking met de andere deskundigen op het gebied van Phenylketonurie en de patiëntenverenigingen. In dit zorgpad wordt de beste medische zorg zoveel mogelijk gebaseerd op de meest recente gegevens uit wetenschappelijk onderzoek, in combinatie met de ervaringen van een groep experts. Voor de gegeven adviezen is waar mogelijk een 'level of evidence' aangegeven. Hierbij is gebruik gemaakt van de indeling zoals aangegeven op de website van het CBO (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/>). De levels variëren van niveau 1, het hoogste level, tot niveau 4.

Het zorgtraject wordt weergegeven in een stroomschema, waarna de verschillende onderdelen worden besproken. Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om in overleg bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Ook kunnen tussen de Nederlandse Universitaire Medische Centra met een afdeling voor Metabole Ziekten kleine verschillen bestaan over de precieze invulling of toepassing van dit zorgpad.

1.1 Expertise centrum

Gezien de zeldzaamheid van de aandoening en de complexe symptomatologie is de aanwezigheid van een expertise centrum binnen Nederland wenselijk. Op korte termijn zal dit binnen de academische centra in Nederland worden gerealiseerd.

Een dergelijk expertise centrum is het landelijk aanspreekpunt voor alle personen (patiënten, betrokkenen en zorgverleners) die met PKU te maken hebben. Door concentratie van kennis en ervaringen met betrekking tot PKU kan de meest optimale zorg aan patiënten worden geleverd. Daarnaast heeft het expertise centrum een belangrijke rol in onderzoek op gebied van PKU, zodat ook de kennis verder kan worden uitgebreid.

Het expertise centrum kan advies geven aan en vragen beantwoorden van de lokale kinderarts metabole ziekten en de internist metabole ziekten en een vraagbaak zijn voor patiënten met PKU, hun naasten en overige betrokkenen.

Indien een expertise centrum in Nederland beschikbaar is dan wordt het sterk geadviseerd dat patiënten gemiddeld één keer per jaar het expertise centrum bezoeken voor controle. De lokale specialist (kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten) blijft in principe verantwoordelijk voor de directe zorg voor de patiënt. Hierbij kan altijd overleg plaatsvinden met en advies worden gevraagd aan het expertise centrum. Ook patiënten zelf en hun naasten kunnen hier met vragen terecht.

Uiteraard dient ervoor gewaakt te worden dat in beide centra dezelfde onderzoeken nodeloos herhaald worden. Dit geldt uiteraard des te sterker naarmate dit invasieve of belastende onderzoeken betreft. Hiervoor zijn heldere onderlinge afspraken en afstemming noodzakelijk.

1.2 Patiëntenverenigingen

Dit zorgpad is ontwikkeld in opdracht van VKS (patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten). VKS draagt er zorg voor dat dit zorgpad elke drie tot vijf jaar wordt

bijgewerkt, zodat steeds de meest actuele informatie met betrekking tot Phenylketonurie in het zorgpad staat.

Daarnaast is de Nederlandse Phenylketonurie Vereniging bij de ontwikkeling van dit zorgpad betrokken.

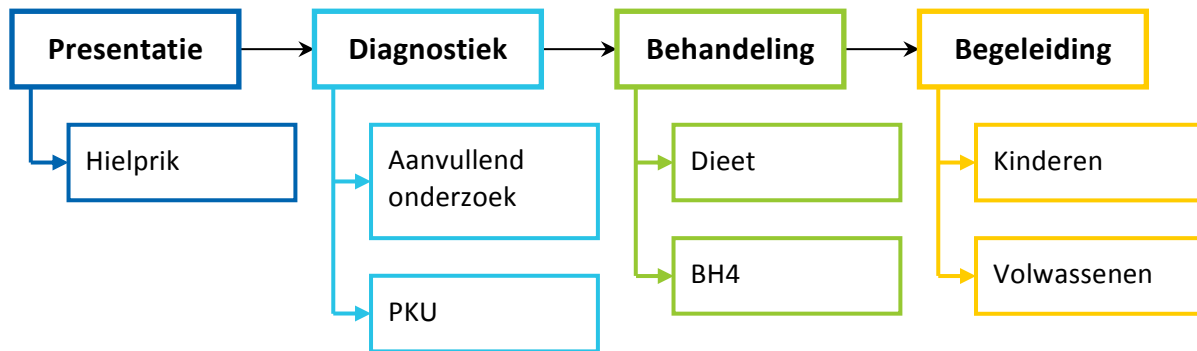
Beide patiënten verenigingen hebben ook een grote rol bij het verstrekken van patiëntinformatie en het mogelijk maken van lotgenoten contact. Patiënten kunnen verwezen worden naar de site van de VKS (www.stofwisselingsziekten.nl) en naar de site van de Nederlandse PKU vereniging (www.pkuvereniging.nl). De Nederlandse PKU vereniging heeft voor patiënten een PKU Handboek samengesteld.

1.3 Leeswijzer

Voor de leesbaarheid van dit zorgpad is ervoor gekozen om het document te schrijven in eenvoudige vorm.

- Dit betekent dat overal waar staat “ouders”, hiermee “ouders of verzorgers” wordt bedoeld.
- Waar de mannelijke vorm wordt gebruikt, wordt de mannelijke of vrouwelijke vorm bedoeld: waar bijvoorbeeld “patiënt” wordt genoemd, wordt ook “patiënte” bedoeld.
- Waar staat “kinderarts” wordt “kinderarts metabole ziekten” bedoeld.
- Waar staat “internist” wordt “internist metabole ziekten” bedoeld.
- “Phenylketonurie” wordt afgekort tot “PKU”, hiermee wordt de deficiëntie van phenylalanine hydroxylase leidend tot hyperphenylalaninaemie bedoeld.

2 Phenylketonurie



Phenylketonurie (PKU, MIM 261600) is een autosomaal recessief overervende stoornis van het phenylalanine metabolisme welke wordt veroorzaakt door een slecht functionerend of tekort aan het enzym phenylalanine hydroxylase (PAH, EC 1.14.16.1). PAH zet phenylalanine (Phe) om in tyrosine, met als co substraat tetrahydrobiopterine (BH4). Bij PKU ontstaan in het bloed en in de hersenen verhoogde Phe concentraties en verlaagde tyrosine concentraties. Onbehandelde PKU leidt tot ernstige klachten met ernstige mentale retardatie, microcephalie, gedragsproblemen, huidafwijkingen en epilepsie (Blau et al., 2010; Scriver et al., 2011; Williams et al., 2008). Sinds 1974 worden in Nederland alle pasgeborenen gescreend op PKU door middel van de hielprik. Vroege behandeling met een eiwitbeperkt dieet waardoor beperking van de Phe inname voorkomt deze ernstige complicaties. De prevalentie van PKU wordt geschat op 1 per 10.000-20.000 in Europa en de USA (Loeber, 2007; Williams et al., 2008).

2.1 Presentatie

Hielprikscreening

Afwijkend indien phenylalanine concentratie $>200 \mu\text{mol/L}$.

Beleid: verwijzen naar academisch centrum.

2.2 Diagnostiek

Vaststellen diagnose PKU

- Bloed: Phe concentratie $> 240 \mu\text{mol/L}$.
- DNA-diagnostiek: mutatie analyse.

Aanvullend onderzoek

- Uitsluiten van een stoornis in het BH4 metabolisme:
 - Bloed: Dihydropteridine reductase (BH4-activiteit).
 - Urine en/of bloed: Pterines (neopterine en biopterine).
- Uitsluiten andere oorzaken:
 - Leverafwijkingen (thans onwaarschijnlijk door ook kennis van andere aminozuren screening).
 - Hoge eiwitintake.
 - Prematuriteit.

2.3 Behandeling

Dieet en aminozuren preparaat

Er wordt geadviseerd met een Phe beperkt dieet te starten op het moment van diagnose. Het dieet bestaat uit een beperking van de inname van natuurlijk eiwit, met toevoeging van een aminozuurpreparaat dat alle aminozuren bevat (behalve Phe), vitamines, mineralen en spoorelementen.

Niveau 2	De resultaten van niet-gerandomiseerde studies tonen aan dat een Phe beperkt dieet effectief Phe-levels verlaagt, en intelligentie en neuropsychologische uitkomsten verbetert. Om ethische redenen is een gerandomiseerd gecontroleerde studie naar effect van dieet versus geen dieet niet mogelijk. <i>(Poustie and Wildgoose, 2010)</i>
----------	--

Follow-up

- Elke patiënt met een onbehandelde Phe concentratie 240-360 µmol/L en geen biopterine defect dient tenminste 2 jaar vervolgd te worden om te bezien of de Phe concentratie een niveau bereikt dat behandeling noodzakelijk maakt.

Dieetbehandeling

- Start behandeling indien onbehandelde Phe concentratie ≥ 360 µmol/L bij kinderen.
- Levenslange behandeling.
- Phenylalanine beperkt dieet is de gouden standaard van behandeling.
- Zo nodig suppletie andere aminozuren, vitamines en mineralen.

Niveau 2	Kinderen met Phe waarden <400 µmol/L tot de leeftijd van 12 jaar hebben de beste outcome met iets verlaagde IQ scores ten opzichte van de controle groep binnen de normale grenzen. <i>(Burgard, 2000)</i>
Niveau 2	Op leeftijd 0-12 is er een duidelijke correlatie tussen IQ en Phe waarden. Boven de waarden van 400 µmol/l Phe spiegel geeft iedere 100µmol/l toename in deze periode een afname van 1-4 IQ punten. Er is een matig sterke correlatie tussen IQ meting en de Phe waarde op het moment van de IQ meting. <i>(Waisbren et al., 2007)</i>
Niveau 2	Neuropsychologische functie stoornissen correleren met Phe waarden ten tijde van de test in volwassenen en in kinderen. Dit betreft vooral volgehouden aandacht. <i>(Huijbregts et al., 2002a; Huijbregts et al., 2002b; Schmidt et al., 1994)</i>
Niveau 2	Verhoogde Phe waarden hebben een direct en reversibel effect op de stemming van kinderen en volwassen patiënten. <i>(ten Hoedt et al., 2011; Albrecht et al., 2009, Anjema 2011)</i>
Niveau 3	Het alterneren van Phe-vrije flesvoeding, waarbij het aantal maal borstvoeding per 24 uur wordt afgestemd op Phe waarden, is veilig en haalbaar bij zuigelingen met PKU. <i>(van Rijn et al, 2003)</i>

BH4 (sapropterine)

Behandeling met BH4 veroorzaakt een significante daling van de bloed Phe waarden in responsieve patiënten. Ca 20-50% van de patiënten met PKU zijn responsief, met een relatief grotere kans op responsiviteit in mildere patiënten (Blau et al., 2009). BH4 is in Nederland geregistreerd voor gebruik bij PKU vanaf de leeftijd van 4 jaar. Bij een zwangerschapswens of bij zwangeren wordt gebruik van BH4 afgeraden.

Voorafgaand aan behandeling moet responsiviteit gestandaardiseerd worden getest.

Niveau 1	BH4 verhoogt effectief de Phe tolerantie in responsieve patiënten. (Lee et al., 2008;Levy et al., 2007;Somaraju and Merrin, 2010;Trefz et al., 2009)
Niveau 1	BH4 is veilig en wordt goed verdragen door volwassenen en kinderen. Daarnaast is er jarenlange ervaring met BH4 bij pterine defecten. (Burton et al., 2011;Lee et al., 2008;Somaraju and Merrin, 2010;Trefz et al., 2009)

BH4 responsiviteit

Vanaf de leeftijd van 4 jaar kan de patiënt met PKU worden getest op BH4 responsiviteit.

- **Fase 1:** 48-uurs loading test.

- Variatiemeting: 4 x bloedspot Phe meting, op 2 niet opeenvolgende dagen. ('s ochtend en 's avond) in 2 - 3 weken voor de test.
- BH4-giften: 20 mg/kg (opgelost binnen 15 min of tablet in geheel innemen).
- 1e gift op T₀ (na afname bloedspot) en 2e gift op T24 (na afname bloedspot).
- Bloedspots: afnemen op T₀ en 8, 16, 24, 32, 40 en 48 uur na toediening van 1e gift. (N.B. 2 rondjes van de bloedspotkaart vullen i.v.m. risico afgekeurde bloedspot.)

Beoordeling fase 1: positieve BH4-respons wordt gedefinieerd als:

- Reductie van $\geq 30\%$ in de Phe concentratie op enig moment (T8, T16, T24, T32, T40 of T48) t.o.v. de nulmeting (T0).

- Bij een positieve BH4 respons:

- continueren BH4-test, fase 2.

- Bij een niet-positieve BH4 respons:

- Indien Phe concentratie $< 400 \mu\text{mol/L}$ → overweeg opnieuw te testen na omhoog brengen Phe waarde $> 400 \mu\text{mol/L}$. Phe-suppletie voor en tijdens test.
- Indien respons 25-30% reductie in de Phe concentratie → overweeg eventueel herhaalde en verlengde BH4 belastingstest uit te voeren.

- **Fase 2:** Evaluatie Phe tolerantie bij BH4 behandeling (3-6 maanden).

- Voor start behandeling:
 - 3 x 24 uur Phe intake registratie (vaststellen Phe-tolerantie).
 - Antropometrie (bij kinderen) en laboratorium onderzoek (voedings- en vitaminestatus).
- Voorschrijven van BH4: 1 d.d. 20 mg/kg, per os.
- Bloedspot Phe meting: een tot drie maal per week.
- Inname van aminozuursupplement continueren.
- Aanpassing van dieet op geleide van bloed Phe concentratie door diëtist.
- Overweeg BH4 dosering over 2 d.d. te verdelen bij grote variatie Phe concentraties.
- Bij stabiele Phe tolerantie BH4 afbouwen met 5 mg/kg tot minimaal vereiste dosis (minimaal 2 mg/kg).
- Bij stabiele BH4-dosering, Phe-concentratie, Phe-tolerantie en dieet:
 - Overwegen geleidelijk afbouwen van aminozuurmengsel tot minimale dosering.
 - Een keer per week bloedspot Phe meting.
- 3 à 6 maanden na stabilisering BH4-dosis, eiwitname en aminozuursuppletie:
 - 3 x 24 uur intake registratie (vaststellen Phe-tolerantie).
 - Antropometrie en laboratorium onderzoek (voedings- en vitaminestatus).

Beoordeling fase 2: BH4-responsiviteit wordt gedefinieerd als:

- Reductie van de gemiddelde bloed Phe-concentratie van deze 3 maanden van $\geq 30\%$ t.o.v. de gemiddelde bloed Phe-concentratie van voorgaand jaar.
- Toename van Phe tolerantie $\geq 50\%$ van de vooraf gemeten tolerantie en/of toename in Phe uitgedrukt als ≥ 4 gram natuurlijk eiwit.

Niveau 4	Een verlaging van de bloed Phe waarde met tenminste 30% na een dosis van 20 mg/kg BH4 is de primaire maat voor BH4 responsiviteit. (Blau et al., 2009)
Niveau 4	De European Working Group on PKU adviseert een 48 uren sapropterine responsiviteitstest, gebaseerd op 8 jaar ervaring met het niet-geregistreerde BH4 product. (Blau et al., 2009)
Niveau 3	De opname van sapropterine na een eenmalige 10 mg/kg dosis is 31-41% groter indien intacte tabletten worden ingenomen in vergelijking met opgeloste tabletten. Inname van intacte tabletten met een vet rijke maaltijd verbetert opname met 43% vergeleken met nuchtere inname. (Musson et al., 2010)
Niveau 3	Bij onvoldoende responsiviteit bij een BH4 test bij een uitgangs Phe waarde $< 400 \mu\text{mol/L}$ kan het zijn dat bij een uitgangswaarde $> 400 \mu\text{mol/L}$ wel responsiviteit optreedt. Bij een Phe daling van 25-30% kan het te overwegen zijn om een verlengde BH4 test te verrichten. "Late responders" (na > 48 uur) zijn beschreven. (Anjema et al., 2011; Fiege et al., 2004)

Behandeling tijdens ziekte

- Bij ziekte (vooral bij koorts) is er meer energie verbruik, vaak in combinatie met minder energie intake (braken, diarree, anorexie).
- Bij koorts is er verminderde activiteit van het PAH-enzym, ook bij BH4 behandeling.
- Voor het beleid tijdens ziekte verwijzen we naar de hoofdstukken 'kinderleeftijd' en 'volwassen leeftijd'.

Medicatie

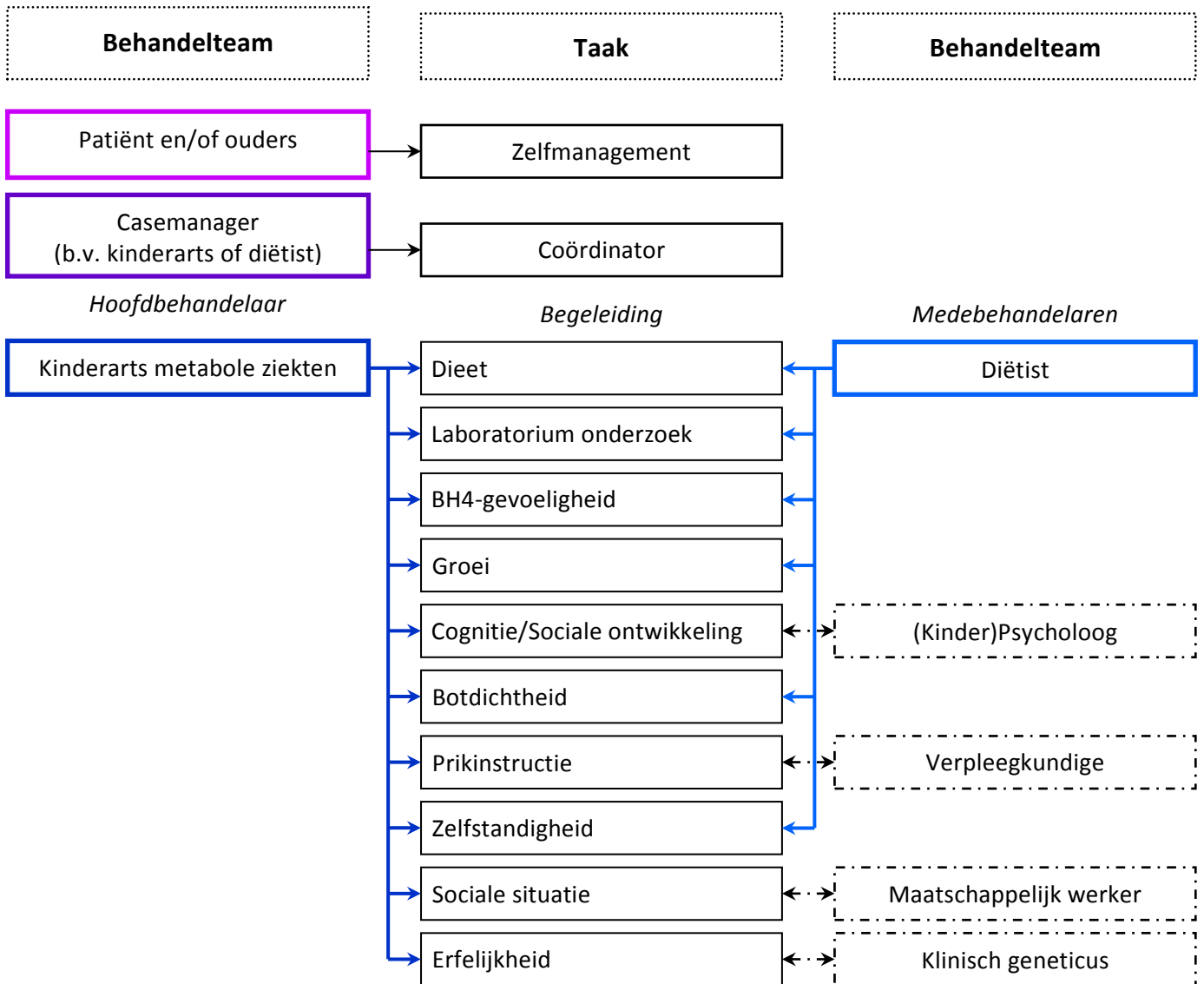
BH4-behandeling (Sapropterine)

- Indien responsief (zie 'BH4-responsiviteit').
- Geregistreerd vanaf 4 jaar (in Europa), in principe niet bij zwangerschap of zwangerschapswens, nier en leverfalen.
- Tijdens testfase: 1 d.d. 20 mg/kg per os.
- Onderhoudsfase: titreren naar 1 d.d. 2-20 mg/kg per os.
- Maximale dosering van 1400 mg/dag.

Te vermijden medicatie en middelen

- Geneesmiddelen met aspartaam (bestaat voor 50% uit Phe) moeten zoveel mogelijk worden vermeden, indien er een goed alternatief is.
- Overige zoetstoffen, zoals neotaam, zijn wel zonder restrictie toegestaan bij PKU patiënten.

3 Begeleiding – Kinderen



* De dikke lijnen geven standaard betrokkenen aan. De gestippelde lijnen geven zo nodig betrokken behandelaren aan.

3.1 Patiënt en/of ouders

- Is/zijn verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan de patiënt en/of ouders zelf denken dat het van belang is voor het ziekte- of zorgproces.
- Is/zijn mede verantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject. Dit wordt concordantie genoemd, waarbij in gezamenlijkheid doelstellingen worden geformuleerd nadat de kennis tussen de patiënt en behandelaar is uitgewisseld.

3.2 Casemanager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is coördinator van het gehele zorgtraject voor de patiënt, ouders en medebehandelaren.
- Houdt overzicht over het gehele behandelproces.
- Ziet erop toe dat afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Deze taak kan worden vervuld door de kinderarts, diëtist, een (gespecialiseerd) verpleegkundige of andere zorgverlener.

3.3 Kinderarts Metabole Ziekten

- Is voor patiënten tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Is verantwoordelijk voor het verschaffen van relevante informatie over de aandoening en over de patiënt aan de andere behandelaren.
- Is verantwoordelijk voor terugkoppeling van de bevindingen van andere behandelaren en incorporeert deze zo nodig in de verdere behandeling en begeleiding.
- Informeert gemiddeld één maal per jaar de eigen huisarts van de patiënt over de algehele gezondheid en het ziekteverloop.
- Stelt de patiënt en ouders op de hoogte van patiënteninformatie en patiëntenvereniging.
 - Patiëntenvereniging: VKS (www.stofwisselingsziekten.nl) en Nederlandse Phenylketonurie Vereniging (www.pkuvereniging.nl).
 - Patiënteninformatie over PKU: PKU Handboek van de Nederlandse PKU Vereniging en patiënten informatie van VKS.
- Een dienstdoende kinderarts metabole ziekten is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar (eventueel via de dienstdoende van de algemene kindergeneeskunde).
- De kinderarts is op de achtergrond betrokken bij (acute) opnames voor andere redenen dan PKU, zodat hij over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PKU kan adviseren. De kinderarts wordt hierover op de hoogte gebracht door de arts die de patiënt heeft opgenomen of door ouders.
- Rond de leeftijd van 18 jaar vindt transitie plaats van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige en overzichtelijke overdracht (waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden) en begeleiding van de patiënt en ouders bij deze overgang.

Poliklinische controles:

Globaal vindt poliklinische controle plaats volgend het onderstaand schema. De frequentie is mede afhankelijk van de problematiek en omstandigheden van de patiënt:

Leeftijd

- 0 – 1 jaar
- 1 – 4 jaar
- 4 – 12 jaar
- 12 – 15 jaar
- > 15 jaar

Frequentie

- 1 x per 1 à 3 maanden
- 4 x per jaar
- 2 à 3 x per jaar
- 1 à 2 x per jaar
- 1 x per 1 à 2 jaar

- Extra controles op sleutelmomenten (veranderingen, problemen of zwangerschap).

De kinderarts stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten van belang:

Dieet

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet en/of eetproblemen cq eetgewoonten.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en het dieet.
 - Bespreken van bloedsuitslagen van de afgelopen periode en invloed van het dieet.
 - Bespreken van eventuele dieetproblemen.
 - Begeleiden van de patiënt bij psychosociale kwesties m.b.t. het dieet.
 - Bij eetproblemen overwegen doorverwijzing naar (kinder)psycholoog, orthopedagoog of maatschappelijk werker voor verdere begeleiding.
 - Inventariseren van de behoefte aan contact met andere patiënten, mede voor het bevorderen van de concordantie.
- Doorverwijzing:
 - Bij eetproblemen of concordantie problemen overwegen doorverwijzing.

Dieet tijdens ziekte

Bij behandeling met alleen dieet en/of aminozuur mengsel:

- Innemen van voldoende energie (katabolisme voorkomen).
- Natuurlijk eiwitintake met 10-20% verminderen.
- Innemen van het aminozuurmengsel zoals gebruikelijk. Bij gastro-intestinale problemen eventueel verdunnen of in kleinere porties.
- Bij koorts paracetamol gebruiken.

Bij BH4-behandeling met of zonder dieet en/of aminozurenmengsel:

- Bij koorts de natuurlijke eiwitname halveren.
- Innemen van voldoende energie (katabolisme voorkomen).
- Innemen van het aminozuurmengsel zoals gebruikelijk. Bij gastro-intestinale problemen eventueel verdunnen.
- Bij koorts paracetamol gebruiken.

Niveau 4	Bovengenoemde adviezen zijn gebaseerd op expert opinion.
----------	--

Laboratorium onderzoek

- Methode:
 - Metabole controle:
 - Phe (Phe) en tyrosine (Tyr) concentratie via bloedspotkaart of plasma.
 - Overig lab onderzoek:
 - Voedingsstatus: aminozuurprofiel, vitamine B₁₂, foliumzuur, (andere vitamines op indicatie), zink, selenium (andere mineralen en sporenelementen op indicatie), methylmalonzuur, homocysteïne en essentiële vetzuren in erythrocyten.
 - Botstatus: calcium, vitamine D.
 - Controles:
 - Voor controle van Phe en Tyr wordt globaal wordt het onderstaande schema aangehouden. Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieet veranderingen, zullen frequentere controles nodig zijn:

<u>Leeftijd</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Streefwaarden Phe</u>
Bij diagnose	4 à 8 x per maand	120 - 360 µmol/L
0 – 1 jaar	4 x per maand	120 - 360 µmol/L
1 – 4 jaar	2 x per maand	120 - 360 µmol/L
4 – 12 jaar	1 x per maand	120 - 360 µmol/L
> 12 jaar	1 x per maand	120 - 600 µmol/L
 - Overig lab onderzoek globaal 1 x per jaar.
- Beleid:
 - U spreekt af met de patiënt en/of ouders wanneer de uitslagen van laboratorium met hen worden besproken.

Groei

- Problemen:
 - Achterblijvend groei, ondergewicht (BMI < -2 SD) en obesitas (BMI > 2 SD) als gevolg van voedingsproblemen en afwijkend dieet.
- Methode:
 - Groeicurve bijhouden, lengte en gewicht meten bij poliklinische controle.
- Beleid:
 - Indien afwijkende groeicurve, groei vervolgen.
 - Bij afwijkende groei, ondergewicht of obesitas, intensiveren begeleiding door diëtist.
- Doorverwijzing:
 - Bij persistent of toenemend afwijkende groeicurve overweeg doorverwijzing naar kinderendocrinoloog.

Niveau 2	Groei van zuigelingen met PKU lijkt niet significant afwijkend. Gepubliceerde data variëren en enkele studies rapporteren verminderde lengtegroei en schedelomtrek. Er is zeer beperkt inzicht in groei en ontwikkeling van adolescenten en volwassenen. (<i>Dokoupil et al., 2011; van Spronsen et al., 1997</i>)
----------	--

Cognitieve en sociale ontwikkeling

- Methode:
 - Anamnese van patiënt en ouders en observatie van het gedrag.
 - Eventueel informatie inwinnen bij school.
- Doorverwijzing:
 - Bij problemen in cognitieve en/of sociale ontwikkeling overweeg doorverwijzing naar psycholoog voor verdere evaluatie (< 7 jaar: WPPSI, ≥ 7 jaar: WISC-R en eventueel screenend neuropsychologisch onderzoek).

Niveau 3	Patiënten met PKU vertonen niet significant meer psychiatrische stoornissen dan de gewone bevolking maar wel een ander patroon, met grotere neiging tot internaliserende problemen zoals depressie en angststoornissen. (Burgard et al., 1994; Pietz et al., 1997)
Niveau 1	Bij vroeg en continu behandelde adolescenten en jong volwassenen worden bij neuropsychologisch onderzoek frequent stoornissen gezien op het gebied van verwerkingssnelheid, aandacht, inhibitie en motorische controle. Er worden geen afwijkingen gezien in geheugen. IQ is lager dan in de controle groep, maar wel binnen normale grenzen. (Moyle et al., 2007)

Botmassa

- Methode:
 - DEXA scan of meting van bottenoverparameters.
 - Eerste scan: vanaf globaal 6 jaar.
 - Herhalen: globaal elke 5 jaar tenzij eerder noodzakelijk op basis van voorgaande resultaten.
- Beleid:
 - Indien normale botdichtheid (T-score > 0 SD):
 - Herhaling DEXA scan na globaal 5 jaar.
 - Indien laag-normale botdichtheid (T-score 0 tot -1 SD):
 - Leefstijl adviezen (lichamelijke activiteit).
 - Dieetadviezen (inname calcium, vitamine D).
 - Herhaling DEXA scan na globaal 2 à 3 jaar.
 - Indien verlaagde botdichtheid (T-score < -1 SD):
 - Leefstijl adviezen (lichamelijke activiteit).
 - Overwegen suppletie calcium, vitamine D.
 - Herhaling DEXA scan na globaal 1 à 2 jaar.

Niveau 3	Botmassa is verminderd in patiënten tussen 20 en 30 jaar oud. Er is geen correlatie tussen botmassa en leeftijd, plasma mineralen, Phe, vitamine D, alkalisch fosfatase, calcium en eiwit inname, BMI, en percentage lichaamsvet. (Modan-Moses et al., 2007)
----------	---

Prikinstructie

- Beleid:
 - Instructie aan de patiënt en ouders over het maken van een bloedspotkaartje door een (gespecialiseerd) verpleegkundige of doktersassistent.
 - Bij prikangst extra begeleiding door pedagogisch medewerker.

Zelfstandigheid van de patiënt

- Doelstelling:
 - Begeleiding van de patiënt en ouders bij de overgang van de verantwoordelijkheid voor de ziekte en behandeling van ouders naar de patiënt.
- Methode:
 - Begeleiding van de patiënt bij het nemen van eigen verantwoordelijkheid door middel van informatie verstrekking over PKU.
 - Begeleiding van ouders bij het loslaten van de verantwoordelijkheid door tijdens poliklinische controle te bespreken met ouders (en de patiënt).
- Doorverwijzing:
 - Indien extra begeleiding voor ouders en/of de patiënt gewenst is doorverwijzing naar psycholoog of maatschappelijk werker.

Sociale situatie

- Methode:
 - Anamnese van de patiënt en/of ouders ten aanzien van problemen in het dagelijks leven of binnen het gezin.
 - Tijdens poliklinische controle aandacht besteden aan zaken waar een patiënt met PKU en/of ouders tegen aan kunnen lopen, zoals: opleiding, werk en vrije tijd, opvoeding, omgang met een chronische ziekte, problemen binnen gezin of familie, voorlichting geven aan derden en voorbereidingen voor vakanties.
- Beleid:
 - Patiënt en/of ouders attenderen van de op tips en adviezen van de Nederlandse PKU-vereniging en VKS.
 - Patiënt en/of ouders attenderen op de mogelijkheid andere ouders/patiënten te ontmoeten in hetzelfde centrum.
 - Patiënt en/of ouders attenderen op eventuele cursussen voor omgang met chronische ziekten, indien deze binnen het Universitair Medisch Centrum worden aangeboden.
- Doorverwijzing:
 - Bij behoefte aan extra steun of begeleiding doorverwijzen naar maatschappelijk werk of psycholoog voor ondersteuning.

Niveau 3	Nederlandse jong volwassen patiënten met PKU rapporteren een normale levensloop. (Bosch et al., 2007)
----------	---

Erfelijkheid

- Beleid:
 - Geven van informatie over de erfelijkheid van PKU.
- Doorverwijzing:
 - Bij behoefte aan aanvullende uitleg en vragen toegespitst op erfelijkheid met betrekking tot de gezins- of familiesituatie doorverwijzen naar klinisch geneticus.

3.4 Vaste medebehandelaren: diëtist

- Is gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.
- Globaal vindt poliklinische controle plaats volgens het hier onderstaande schema:

<u>Leeftijd</u>	<u>Frequentie</u>
○ 0 – 1 jaar	1 per 1 à 3 maanden
○ 1 – 4 jaar	4 x per jaar
○ 4 – 12 jaar	3 x per jaar
○ >12 jaar	1 à 2 x per jaar

Extra controles op sleutelmomenten (zoals sociale veranderingen mogelijk leidend tot wijzigingen (gebruik) dieet of voedingsgewoontes, zwangerschap).
- Als tussen de controles nog vragen zijn met betrekking tot het dieet, kan telefonisch of per email contact worden opgenomen met de diëtist.

Dieet

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet of eetproblemen.
 - Laten bijhouden van een dieetdagboek door patiënt en/of ouders.

- **Beleid:**
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en dieet.
 - Begeleiden van patiënt en ouders bij het volgen van het Phe beperkte dieet.
 - Aanpassen van het dieetadvies op basis van antropometrie.
 - Optimale metabole instelling (Phe-concentratie) nastreven door dieetaanpassingen.
 - Adviseren van de patiënt en/of ouders bij het zoeken van toegestane voedingsmiddelen en alternatieven.
 - Begeleiden van patiënten indien zij overgaan op 'normale eiwitintake' (bij bijvoorbeeld BH4 gebruik of bij verminderde compliantie) ter voorkoming van ontstaan van onvolwaardige voeding.

Overige aandachtspunten

- **Groei en voedingstoestand:**
 - **Probleem:** Over- of ondergewicht als gevolg van afwijkend voedingspatroon.
 - **Methode:** Beoordelen van voedingstoestand (antropometrie).
 - **Beleid:** Bij afwijkende voedingstoestand dieet hierop aanpassen.
- **Laboratorium uitslagen:**
 - **Methode:** Bespreken van laboratorium uitslagen en bespreken van de effecten en gevolgen van het dieet op deze uitslagen.
 - **Beleid:** Adviezen geven met betrekking tot eventuele dieetaanpassingen.
- **Voedingsstatus:**
 - **Methode:** Beoordelen van volledigheid van het dieet.
 - **Beleid:** Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele suppletie van voedingsmiddelen.
- **Zelfstandigheid van de patiënt:**
 - **Beleid:** Begeleiden van de patiënt bij het nemen van eigen verantwoordelijkheid voor het dieet door uitleg te geven en de patiënt actief te betrekken tijdens controle. Begeleiden van ouders bij het uit handen geven van de verantwoordelijkheid voor het dieet door dit te bespreken en met patiënt en ouders afspraken hierover te maken.
- **Psychosociale kwesties:**
 - **Methode:** Vragen naar problemen bij de omgang met het dieet.
 - **Beleid:** Geven van adviezen over omgang met het dieet (bijvoorbeeld door het aanbieden van keuzemogelijkheden binnen het dieet).

Niveau 3	Het alterneren van Phe vrije flesvoeding en borstvoeding, waarbij het aantal malen borstvoeding per 24 uur wordt afgestemd op de Phe waarden, is veilig en haalbaar bij zuigelingen met PKU. (van Rijn et al., 2003)
----------	---

3.5 Overige betrokken zorgverleners

Huisarts

- De behandeling van PKU vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- De huisarts kan ondersteuning en begeleiding bieden aan patiënten en hun ouders:
 - Bij alledaagse lichamelijke klachten.
 - Bij psychosociale problematiek.
 - Bij de eerste beoordeling van acute problemen, zoals ziek zijn en infecties.
- De huisarts wordt door de kinderarts, nadat de diagnose gesteld is, hierover geïnformeerd.
- De huisarts wordt jaarlijks op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de gehele gezondheid en PKU door de kinderarts.

- De huisarts kan informatie inwinnen bij de kinderarts als er klachten zijn die mogelijk verband kunnen houden met PKU.
- De huisarts informeert de kinderarts bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op PKU.

Kinderarts in een niet academisch ziekenhuis

- De behandeling van PKU vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- In overleg kan ervoor worden gekozen dat een kinderarts in een niet academisch ziekenhuis, in samenwerking met de kinderarts metabole ziekten, een deel van de zorg overneemt. Daarnaast kan een kinderarts in een niet academisch ziekenhuis betrokken zijn bij begeleiding en behandeling van acute situatie en klachten die niet specifiek gerelateerd zijn aan PKU.
- Indien is gekozen voor contact met een kinderarts in een niet academisch ziekenhuis dan is de informatie overdracht als volgt:
 - De hoofdbehandelaar informeert de algemeen kinderarts over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld en de actuele gezondheidstoestand.
 - De hoofdbehandelaar zorgt voor een jaarlijkse overdracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en PKU.
 - De algemeen kinderarts stelt de hoofdbehandelaar op de hoogte bij opname en informeert na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

- Indien de patiënt door een ander specialist in het academisch ziekenhuis wordt opgenomen, wordt de hoofdbehandelaar hierover door de betreffende arts op de hoogte gesteld.
- De kinderarts metabole ziekten is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PKU.
- De betreffende specialist rapporteert na ontslag over het beloop en de bevindingen tijdens opname aan de kinderarts metabole ziekten.

Diëtist in een niet academisch ziekenhuis

- De dieetbehandeling van patiënten met PKU vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum onder begeleiding van een diëtist.
- In specifieke situaties kan ervoor worden gekozen om een deel van de begeleiding, met betrekking tot het dieet, in een niet academisch ziekenhuis plaats te laten vinden.
 - Begeleiding van het dieet bij opname in het niet academische ziekenhuis.
 - Langdurige begeleiding van het dieet bijvoorbeeld bij het nastreven van een gewichtsverandering in verband met over- of ondergewicht.
- Indien is gekozen voor contact met een diëtist in een niet academisch ziekenhuis, dan is de informatie overdracht als volgt:
 - De diëtist in het Universitair Medisch Centrum informeert de diëtist in het niet academisch ziekenhuis over het ziektebeeld, het dieet en andere relevante aspecten.
 - De diëtist in het niet academisch ziekenhuis rapporteert na afloop van de begeleiding over het dieet en andere relevante aspecten.

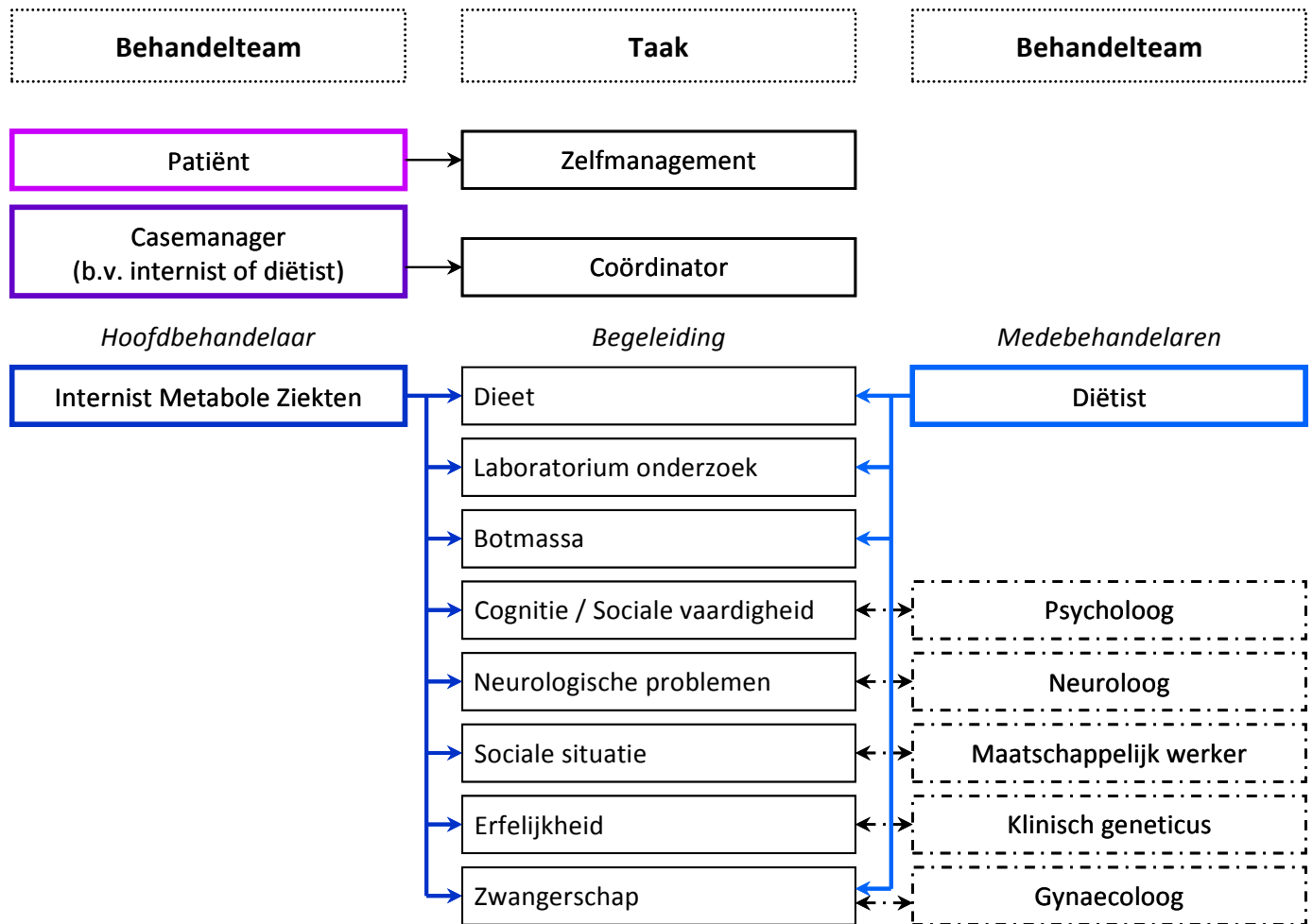
Verpleegkundige

- Verpleegkundigen zijn betrokken bij:
 - De dagelijkse persoonlijke verzorging van de patiënt tijdens klinische opname.
 - Verpleeg-technische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of katheter.
 - Verlenen van medische zorg, zoals observatie van patiënten en toedienen van medicatie.
 - Begeleiden van patiënten, zoals bij de omgang van de patiënt met ziekte en behandeling en het bevorderen of aanleren van zelfredzaamheid.

Apotheker

- De apotheker verstrekt de voorgeschreven en zelfzorg medicijnen aan de patiënt. Hierbij heeft hij aandacht voor mogelijke interacties, bijwerkingen en contra-indicaties.
- De apotheker adviseert de patiënt over de wijze van gebruik van het medicijn en de bijwerkingen.
- De apotheker geeft desgevraagd advies aan de hoofdbehandelaar over eventuele alternatieven voor de voorgeschreven medicatie.

4 Begeleiding – Volwassenen



* De dikke lijnen geven standaard betrokkenen aan. De gestippelde lijnen geven zo nodig betrokken behandelaren aan.

4.1 Patiënt

- Is verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan de patiënt zelf denkt dat het van belang is voor het ziekte- of zorgproces.
- Is mede verantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject. Dit wordt concordantie genoemd, waarbij in gezamenlijkheid doelstellingen worden geformuleerd nadat de kennis tussen de patiënt en behandelaar is uitgewisseld.

4.2 Casemanager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is de coördinator van het gehele zorgtraject voor de patiënt en medebehandelaren.
- Houdt overzicht over het gehele behandelproces.
- Ziet erop toe dat afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Deze taak kan worden vervuld door de internist, een diëtist, een (gespecialiseerd) verpleegkundige of andere zorgverlener.

4.3 Internist Metabole Ziekten

- Is voor patiënten vanaf ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Indien geen internist metabole ziekten in het Universitair Medische Centrum aanwezig is, kan deze functie worden overgenomen door een kinderarts metabole ziekten in samenwerking met een internist.
- Is verantwoordelijk voor het verschaffen van relevante informatie over de aandoening en de patiënt aan de andere behandelaren.
- Is verantwoordelijk voor terugkoppeling van de bevindingen van andere behandelaren en incorporeert deze zo nodig in de verdere behandeling en begeleiding.
- Informeert indien nodig de eigen huisarts van de patiënt over de algehele gezondheid en het ziekteverloop. Indien van toepassing wordt ook de internist in een niet-academisch ziekenhuis geïnformeerd over de algehele gezondheid en het ziekteverloop.
- Stelt de patiënt op de hoogte van patiënteninformatie en de patiëntenverenigingen.
 - Patiëntenvereniging: VKS (www.stofwisselingsziekten.nl) en de Nederlandse Phenylketonurie Vereniging (www.pkuvereniging.nl).
 - Patiënteninformatie: PKU Handboek van de Nederlandse PKU Vereniging en patiënten informatie via de website van VKS.
- De internist is op de achtergrond betrokken bij opnames voor andere redenen dan PKU, zodat hij over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PKU kan adviseren. De internist wordt hierover op de hoogte gebracht door de arts die de patiënt heeft opgenomen of door de patiënt.

Poliklinische controles:

- Standaard controle: globaal één keer per jaar (mede afhankelijk van de behoefte van de patiënt).
- Bij zwangerschap: zie hoofdstuk 'zwangerschap' op bladzijde 22.

De internist stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten van belang:

Dieet

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet of eetproblemen.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en dieet.
 - Bespreken van bloedsuitslagen van de afgelopen periode en invloed van het dieet.

Laboratorium onderzoek

- Methode:
 - Metabole controle:
 - Phe concentratie via bloedspitkaart of plasma.
 - Overig lab onderzoek:
 - Voedingsstatus: aminozuurprofiel, foliumzuur, methylmalonzuur (andere vitamines, mineralen en sporenelementen of essentiële vetzuren in erythrocyten op indicatie). Overweeg Hb en MCV. Jaarlijks aminozuurprofiel.
 - Botstatus: vitamine D (indien te laag overweeg calcium, albumine, PTH).
 - Controles:
 - Voor controle van Phe wordt globaal het onderstaande schema aangehouden. Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieet veranderingen, zullen frequentere controles nodig zijn:

<u>Controle</u>	<u>Frequentie</u>	<u>Streefwaarden Phe</u>
Standaard	1-6 x per jaar	120 - 600 µmol/L
Zwangerschap	1-2 x per week	120 - 240 µmol/L

- Overig lab onderzoek globaal 1 x per jaar.
- Beleid:
 - U spreekt af met de patiënt wanneer de uitslagen van laboratorium met hen worden besproken.

BH4 responsiviteit

Indien nog niet verricht kan een BH4 test voorafgaande aan de zwangerschap worden overwogen. Dan is bekend met hoeveel BH4 deze patiënt wel/niet reageert en kan bij het laat bekend worden van een zwangerschap BH4 worden ingezet om de Phe te doen dalen. Voor de test zie paragraaf 'BH4 (sapropterine)' op bladzijde 8.

Botmassa

- Methode:
 - DEXA-scan.
 - Interpretatie: volgens CBO richtlijn osteoporose.
- Beleid:
 - Leefstijl adviezen (lichamelijke activiteit).
 - Dieetadviezen (inname calcium, vitamine D).
 - Overwegen suppletie calcium, vitamine D.

Niveau 3	Botmassa is verminderd in patiënten tussen 20 en 30 jaar oud. Er is geen correlatie tussen botmassa en leeftijd, plasma mineralen, Phe, vitamine D, alkalisch fosfatase, calcium en eiwit inname, BMI, en percentage lichaamsvet. (Modan-Moses et al., 2007)
----------	---

Cognitie en sociale vaardigheden

- Bij problemen op cognitief of sociaal vlak overweeg doorverwijzing naar de psycholoog of overleg met eigen huisarts.

Niveau 3	Patiënten met PKU vertonen niet significant meer psychiatrische stoornissen dan de gewone bevolking maar wel een ander patroon, met grotere neiging tot internaliserende problemen zoals depressie en angststoornissen. <i>(Burgard et al., 1994; Pietz et al., 1997)</i>
Niveau 1	Bij vroeg en continue behandelde adolescenten en jong volwassenen worden bij neuropsychologisch onderzoek frequent stoornissen gezien op het gebied van verwerkingssnelheid, aandacht, inhibitie en motorische controle. Er worden geen afwijkingen gezien in geheugen. IQ is lager dan in de controle groep, maar wel binnen normale grenzen. <i>(Albrecht et al., 2009; Moyle et al., 2007)</i>

Neurologische vaardigheden

- Bij motorische of neurologische problemen overweeg doorverwijzing naar de neuroloog.

Sociale situatie

- Patiënt attenderen van de op tips en adviezen van de Nederlandse PKU-vereniging en VKS.
 - Bij behoefte aan extra steun of begeleiding overweeg doorverwijzing naar de huisarts, maatschappelijk werk of psycholoog voor ondersteuning.

Niveau 3	Patiënten met PKU rapporteren een verminderde autonomie, zijn minder vaak gehuwd en krijgen minder vaak kinderen. <i>(Simon et al., 2008)</i>
Niveau 3	Nederlandse jong volwassen patiënten met PKU rapporteren een normale levensloop. <i>(Bosch et al., 2007)</i>

Erfelijkheid

- Indien behoefte aan aanvullende uitleg en vragen toegespitst op erfelijkheid m.b.t. gezins- of familiesituatie overweeg doorverwijzing naar klinisch geneticus.

Zwangerschap

Doel

- Voorkomen van maternaal PKU syndroom.
- Metabole ontregeling voorkomen.

Pre- conceptie

- Phe-waarden:
 - Streven naar Phe 100 - 240 $\mu\text{mol/l}$.
 - Laboratoriumonderzoek: 2 maal per week Phe bepaling (bloedspotkaart).
- Consulten:
 - Diëtist: wekelijks bespreken uitslag van bloedspotkaarten en bespreek het belang van de regelmaat in het dieet en het omgaan met bijzondere omstandigheden (feestjes, uitslapen etc).
 - Internist: 1 maal per 4-6 weken, vaker bij problemen.

- Dieet:
 - Streven naar / of behouden van een goede voedingstoestand en een goed gewicht.
 - Geen uitschieters in dieet tolereren.
 - De toegestane hoeveelheid Phe per dag is sterk afhankelijk van de werking van het enzym PAH; de toegestane hoeveelheid individueel aanpassen.
 - Op geleide van de Phe uitslagen kan de hoeveelheid Phe in het dieet worden aangepast, een gebruikelijke start is 400 mg per dag.
 - De hoeveelheid natuurlijk eiwit wordt aangevuld met aminozurenpreparaat.
 - Eiwitbehoefte per dag is 1 g / kg (ideaal) lichaamsgewicht (bij niet zwangere).
 - Aanvullen van vitamines en mineralen; meestal al in het aminozurenpreparaat.
 - Uiteraard standaard foliumzuur suppletie.
- Overig:
 - Aanbieden consult klinische genetica.
 - Uitgebreid laboratorium onderzoek elke 2 à 3 maanden:
 - Calcium, fosfaat, vitamine D, Hb, ferritine, foliumzuur, vitamine B12 (of MMA/homocysteïne) en alle plasma aminozuren.
 - Bij vegetariërs overweeg ook DHA + AA te meten (er komen DHA+AA verrijkte AZ prep.); (DHA en AA zijn mogelijk gunstig, pas op voor vit A intoxicatie).
- Advies tot stoppen anticonceptie als:
 - 'Veilige' waarden bereikt zijn ofwel als er een geleidelijke daling is opgetreden en het lukt om onder de 240 te komen.
 - Indien na 6-8 maanden geen zwangerschap, overweeg een pauze (hervatten anticonceptie) ivm spanning bij patiënt en handhaven van dieet. Eventueel verwijzing infertiliteitskliniek.

Tijdens de zwangerschap

- Phe-waarden:
 - Streefwaarden Phe < 240 µmol/l, voorkom fluctuaties ivm schade.
 - Laboratorium onderzoek: 1-3 maal per week Phe bepaling (bloedspotkaart).
 - LET op!! Plotselinge stijging in Phe kan worden veroorzaakt door resorptie van bloed zoals bij placenta loslating en post partum door uterus involutie.
- Tyr-waarden:
 - Normaal.
- Dieet:
 - Voorkomen van gewichtsverlies, alert zijn op zwangerschapsklachten die van invloed zijn op de voedselinname.
 - Tips igv intolerantie voor aminozurenpreparaat, zoals bij hyperemesis gravidarum:
 - Drink uit beker met deksel of afgedekt met gladfolie of met een rietje
 - Drink het heel koud.
 - Voeg andere smaakstoffen toe.
 - Verdun de drank, het is dan wel meer, spoel na met lekker drankje.
 - Vaker kleinere hoeveelheden.
 - Wissel (tijdelijk) naar phlexy-10 tabletten of andere product.
 - Gezonde gewichtstoename tijdens de zwangerschap:

<u>Uitgangs BMI</u>	<u>Aanbevolen gewichtstoename</u>
< 18.5	13 - 18 kg
18.5 - 24.9	11 - 16 kg
25 - 29.9	7 - 11 kg
> 30	5 - 9 kg
 - Bij onvoldoende gewichtstoename en ontbreken van echo informatie over de foetale groei: de hoeveelheid calorieën verhogen, zonder verhoging van Phe.
 - Eiwit behoefte volgens de recommended dietary allowances van de Modaz.

- Naar aanleiding van Phe uitslagen kan de dagelijkse hoeveelheid Phe vaak steeds iets verder opgehoogd. De tolerantie voor phenylalanine neemt tijdens de zwangerschap toe doordat de phenylalaninehydroxylase-activiteit in de foetale lever toeneemt, meestal rond de 20^e week.
- Dieet met aminozurenpreparaat moet tezamen ~ 8 g tyrosine bevatten. In de tweede helft van de zwangerschap kan de tyrosine dalen tot < 30 μmol/l als gevolg van de 'tyrosinehonger' van de foetus, het is onbekend of hierop andere actie noodzakelijk is.
- Overig:
 - Elke 2 a 3 maanden uitgebreid laboratorium onderzoek: zie pre-conceptie

Ná de zwangerschap

- Phe-waarden:
 - Streven naar Phe 200-700 μmol/l.
 - Bloedspot kaart 1x per 14 dagen.
- Dieet
 - Dieet van voor de zwangerschap mag worden hervat.
 - LETop!! Volwaardige voeding is noodzakelijk en borstvoeding vereist extra calorieën en eiwitten.
- Overig:
 - Borstvoeding tijdens hoge Phe waarden is niet schadelijk.

Niet voorbereide zwangerschap

- Direct starten met dieet, Phe is in enkele dagen van heel hoog naar < 240 μmol/l te krijgen.
- Opname kan worden overwogen maar is niet strikt nodig.
- Indien Phe < 300 μmol/l voor de 8 à 10^{de} week van de zwangerschap, dan is de uitkomst ook goed.

Het kind

- Diagnostiek van PKU kan tijdens de reguliere hielprik.
- Onderzoek door de (metabole) kinderarts bij 4 weken en bij 1, 4, 8 en 14 jaar oud met speciale aandacht voor algemene en neurologische ontwikkeling (Hoofdomtrek, *Griffith test*) en cardiale afwijkingen (soufles en hartgrootte, ECG op indicatie). Dit onderzoek is vooral gericht op kwaliteit controle van het eigen handelen.

Noodprotocol tijdens zwangerschap

- Risicomomenten:
 - Eerste weken van de zwangerschap ivm hyperemesis gravidarum.
 - Bij trauma, koliekpijnen of infectie.
- Methode:
 - Streven naar voldoende energie: intraveneus glucose 20% a 6 uur (2000 ml = 400 g glucose = 1600 kcal). Is dit te weinig energie dan kan gekozen worden voor aanvulling met IV vetoplossing (intralipid 20%, 250 ml = 50 g vet = 500 kcal). Mengsel kan in de apotheek gemaakt worden als een parenterale voeding.
 - Toevoegen:
 - soluvit (vetoplosbare vitaminen).
 - vitintra adult (wateroplosbare vitaminen).
 - 100 mg vitamine B1.

- Streven naar toedienen van eiwit/aminozuren zonder phenylalanine, dit hoeft niet binnen de eerste 24 uur. Mogelijke toedieningsmethoden zijn:
 - Oraal: PKU aminozuurpreparaat aangevuld met natuurlijk eiwit in de vorm van bv yoghurt, vla oid (150 ml = 5 gram natuurlijk eiwit).
 - Enteraal: PKU aminozuurpreparaat oplossen en via de sonde toedienen. Kijken wat er voor product beschikbaar is. PKU 3 advanta is een goede keuze.
 - Laat hierbij de IV glucose (en evt vet) doorlopen waardoor de energietoevoer geborgd is.
- Moet langdurig per sonde gevoed worden dan kan een mengsel gemaakt worden van:
 - PKU 3 advanta / lophlex poeder.
 - Energivit (eiwitvrij, energierijk poeder gevitaminiseerd).
 - Evt een beetje normale sondevoeding om de natuurlijke eiwitten aan te vullen.
 - De IV suppletie kan dan gestaakt worden.
- Tijdens deze interventie om de dag phenylalaninewaarden bepalen (evt via bloedspots) en aan de hand van de uitslag de interventie aanpassen.

Niveau 1	Phenylalanine waarden >360 $\mu\text{mol/L}$ tijdens de zwangerschap vergroten de kans op microcephalie, groeiachterstand, congenitale hartafwijkingen, en faciale dysmorphieën, waarbij de kans hierop toeneemt met de hoogte van de Phe waarden. (Rouse et al., 1997)
Niveau 3	Het IQ van een kind van een moeder met PKU is hoger als voor conceptie al goede metabole controle is bereikt. (Maillot et al., 2008)
Niveau 1	De uitkomst van een zwangerschap van een moeder met PKU is optimaal als uiterlijk bij 8-10 weken amenorroeduur een Phe waarde <360 $\mu\text{mol/L}$ wordt bereikt en wordt volgehouden gedurende de zwangerschap. (Koch et al., 2010)

4.4 Vaste medebehandelaren: diëtist

- Is gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.
- Poliklinische controles:
 - Globaal één keer per jaar, vaker op sleutelmomenten (zoals sociale veranderingen mogelijk leidend tot wijzigingen in dieet of voedingsgewoontes en zwangerschap).
 - Als er tussen de controles nog vragen zijn met betrekking tot het dieet kan er telefonisch of per email contact worden opgenomen met de diëtist.

Dieet

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet.
 - Beoordelen van volledigheid van het dieet.
 - Laten bijhouden van een dieetdagboek door de patiënt.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en dieet.
 - Begeleiden van de patiënt bij het volgen van het Phe beperkte dieet.
 - Aanpassen van dieet aan eventuele veranderingen (b.v. gewichtsveranderingen).
 - Nastreven van optimale metabole instelling (Phe-concentratie) door dieetaanpassingen.
 - Adviseren van de patiënt bij het zoeken van toegestane voedingsmiddelen en alternatieven.
 - Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele suppletie van voedingsmiddelen.

Overige aandachtspunten

- Voedingstoestand:
 - Probleem: Overgewicht of ondergewicht als gevolg van afwijkend voedingspatroon.
 - Methode: Beoordelen van voedingstoestand.
 - Beleid: Bij afwijkende voedingstoestand dieet hierop aanpassen.
- Laboratorium uitslagen:
 - Methode: Bespreken van laboratorium uitslagen en bespreken van de effecten en gevolgen van het dieet op deze uitslagen.
 - Beleid: Adviezen geven met betrekking tot eventuele dieetaanpassingen.
- Voedingsstatus:
 - Methode: Beoordelen van volledigheid van het dieet.
 - Beleid: Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele suppletie van voedingsmiddelen.
- Psychosociale kwesties:
 - Methode: Vragen naar problemen bij de omgang met het dieet.
 - Beleid: Geven van adviezen met betrekking tot de omgang met het dieet.

4.5 Overige betrokken zorgverleners

Huisarts

- De behandeling van PKU vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- De huisarts kan ondersteuning en begeleiding bieden aan patiënten:
 - Bij alledaagse lichamelijke klachten.
 - Bij psychosociale problematiek, zoals compliantie problemen.
 - Bij de eerste beoordeling van acute problemen, zoals ziek zijn en infecties.
- De huisarts wordt jaarlijks op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en PKU door de internist.
- De huisarts kan informatie inwinnen bij de internist als er klachten zijn die mogelijk verband kunnen houden met PKU.
- De huisarts informeert de internist bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op PKU.

Internist in een niet academisch ziekenhuis

- De behandeling van PKU vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- In overleg kan ervoor worden gekozen dat een internist in een niet academisch ziekenhuis, in samenwerking met de hoofdbehandelaar, een deel van de zorg overneemt. Daarnaast kan de internist of neuroloog betrokken zijn bij begeleiding en behandeling van acute situatie en klachten die niet specifiek gerelateerd zijn aan PKU.
- Indien is gekozen voor contact met een internist in een niet academisch ziekenhuis dan is de informatie overdracht als volgt:
 - De hoofdbehandelaar informeert de algemeen internist over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld en de actuele gezondheidstoestand.
 - De hoofdbehandelaar zorgt voor een jaarlijkse overdracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en PKU.
 - De hoofdbehandelaar zorgt er voor dat de algemeen internist op de hoogte is van het actueel noodprotocol.
 - De algemeen internist stelt de hoofdbehandelaar op de hoogte bij opname en informeert na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

- Indien de patiënt door een ander specialist in het academisch ziekenhuis wordt opgenomen wordt de hoofdbehandelaar hierover door de betreffende arts op de hoogte gesteld.
- De internist metabole ziekten is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PKU.
- De betreffende specialist rapporteert na ontslag over het beloop en de bevindingen tijdens opname aan de internist.

Diëtist in een niet academisch ziekenhuis

- De dieetbehandeling van patiënten met PKU vindt plaats in een Universitair Medisch Centrum, onder begeleiding van een diëtist.
- In specifieke situaties kan er voor worden gekozen om een deel van de begeleiding, met betrekking tot het dieet, in een niet academisch ziekenhuis plaats te laten vinden, zoals:
 - Begeleiding van het dieet bij opname voor klachten niet gerelateerd aan PKU.
 - Begeleiding van het dieet bij over- of ondergewicht, waarbij een gewichtsverandering wordt nagestreefd.
- Indien is gekozen voor contact met een diëtist in een niet academisch ziekenhuis dan is de informatie overdracht als volgt:
 - De diëtist in het Universitair Medisch Centrum informeert de diëtist in het niet academisch ziekenhuis over het ziektebeeld, het dieet en andere relevante aspecten.
 - De diëtist in het niet academisch ziekenhuis rapporteert na afloop van de begeleiding over het dieet en andere relevante aspecten.

Verpleegkundige

- Verpleegkundigen zijn betrokken bij:
 - De dagelijkse persoonlijke verzorging van de patiënt tijdens klinische opname.
 - Verpleeg-technische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of katheter.
 - Verlenen van medische zorg, zoals observatie van patiënten en toedienen van medicatie.
 - Begeleiden van patiënten, zoals bij de omgang van de patiënt met ziekte en behandeling en het bevorderen of aanleren van zelfredzaamheid.

Apotheker

- De apotheker verstrekt de voorgeschreven en zelfzorg medicijnen aan de patiënt. Hierbij heeft hij aandacht voor mogelijke interacties, bijwerkingen en contra-indicaties.
- De apotheker adviseert de patiënt over de wijze van gebruik van het medicijn en de bijwerkingen.
- De apotheker geeft desgevraagd advies aan de hoofdbehandelaar over eventuele alternatieven voor de voorgeschreven medicatie.

5 Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad wordt gebruikt om de meest optimale zorg te leveren. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager zijn.
- Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten, die hoofdbehandelaar is.
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar voor spoedeisende problemen die gerelateerd zijn aan PKU, eventueel via de dienstdoende algemeen kinderarts.
- De leden van het multidisciplinaire behandelteam zijn aanwezig in of beschikbaar voor het Universitair Medisch Centrum.

De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:

- Arts metabole ziekten
- Diëtist

De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:

- Psycholoog
 - Verpleegkundige
 - Neuroloog
 - Maatschappelijk werk
 - Klinisch geneticus
- De behandelaren binnen het behandelteam worden goed geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten en rapporteren actief terug aan deze hoofdbehandelaar.
 - Er is een schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de kinderarts metabole ziekten en internist metabole ziekten voor optimale overdracht tijdens de transitie van kinderarts naar internist.
 - Er is zo nodig een schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten en de huisarts over de huidige situatie van de patiënt.
 - U bespreekt met de patiënt en/of ouders op welke termijn de uitslagen van het onderzoek bekend zijn en worden verteld. In sommige gevallen kunnen u met de patiënt en/of ouders afspreken om alleen bij een afwijkende uitslag dit door te geven.
 - In opdracht van VKS wordt dit zorgpad iedere drie tot vijf jaar herzien zodat de beschreven zorg aan de nieuwste inzichten voldoet.

6 Referentielijst

Albrecht J, Garbade SF, and Burgard P. 2009. Neuropsychological speed tests and blood phenylalanine levels in patients with phenylketonuria: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 33:414-421.

Anjema K, Venema G, Hofstede FC, Carbasius Weber EC, Bosch AM, ter Horst NM, Hollak CEM, Jonkers CF, Rubio-Gozalbo ME, van der ploeg EMC, de Vries MC, Janssen-Regelink RG, Janssen MCH, Zweer-van Essen H, Boelen CCA, van der Herberg-van de Wetering NAP, Heiner-Fokkema MR, van Rijn M, and van Spronsen FJ. 2011. The 48-hour tetrahydrobiopterin loading test in patients with phenylketonuria: Evaluation of protocol and influence of baseline phenylalanine concentration. *Molecular Genetics and Metabolism* 104 (2011) S60-S63.

Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, Feillet F, Giovannini M, Macdonald A, Trefz FK, and van Spronsen FJ. 2009. Optimizing the use of sapropterin (BH(4)) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 96:158-163.

Blau N, van Spronsen FJ, and Levy HL. 2010. Phenylketonuria. *Lancet* 376:1417-1427.

Bosch AM, Tybout W, van Spronsen FJ, de Valk HW, Wijburg FA, and Grootenhuis MA. 2007. The course of life and quality of life of early and continuously treated Dutch patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 30:29-34.

Burgard P. 2000. Development of intelligence in early treated phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 159 Suppl 2:S74-S79.

Burgard P, Armbruster M, Schmidt E, and Rupp A. 1994. Psychopathology of patients treated early for phenylketonuria: results of the German collaborative study of phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl* 407:108-110.

Burton BK, Nowacka M, Hennermann JB, Lipson M, Grange DK, Chakrapani A, Trefz F, Dorenbaum A, Imperiale M, Kim SS, and Fernhoff PM. 2011. Safety of extended treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria: results of a phase 3b study. *Mol Genet Metab* 103:315-322.

Dokoupil K, Gokmen-Ozel H, Lammardo AM, Motzfeldt K, Robert M, Julio CR, van RM, Ahring K, Belanger-Quintana A, and Macdonald A. 2011. Optimising growth in phenylketonuria: Current state of the clinical evidence base. *Clin Nutr*.

Fiege B, Ballhausen D, Kierat L, Leimbacher W, Goriounov D, Schircks B, Thony B, and Blau N. 2004. Plasma tetrahydrobiopterin and its pharmacokinetic following oral administration. *Mol Genet Metab* 81:45-51.

Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, and Sergeant JA. 2002a. Short-term dietary interventions in children and adolescents with treated phenylketonuria: effects on neuropsychological outcome of a well-controlled population. *J Inherit Metab Dis* 25:419-430.

Huijbregts SC, de Sonnevile LM, Licht R, van Spronsen FJ, Verkerk PH, and Sergeant JA. 2002b. Sustained attention and inhibition of cognitive interference in treated phenylketonuria: associations with concurrent and lifetime phenylalanine concentrations. *Neuropsychologia* 40:7-15.

Koch R, Trefz F, and Waisbren S. 2010. Psychosocial issues and outcomes in maternal PKU. *Mol Genet Metab* 99 Suppl 1:S68-74.:S68-S74.

Lee P, Treacy EP, Crombez E, Wasserstein M, Waber L, Wolff J, Wendel U, Dorenbaum A, Bechuk J, Christ-Schmidt H, Seashore M, Giovannini M, Burton BK, and Morris AA. 2008. Safety and efficacy of 22 weeks of treatment with sapropterin dihydrochloride in patients with phenylketonuria. *Am J Med Genet A* 146A:2851-2859.

Levy HL, Milanowski A, Chakrapani A, Cleary M, Lee P, Trefz FK, Whitley CB, Feillet F, Feigenbaum AS, Bechuk JD, Christ-Schmidt H, and Dorenbaum A. 2007. Efficacy of sapropterin dihydrochloride (tetrahydrobiopterin, 6R-BH4) for reduction of phenylalanine concentration in patients with phenylketonuria: a phase III randomised placebo-controlled study. *Lancet* 370:504-510.

Loeber JG. 2007. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis* 30:430-438.

Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, and Lee PJ. 2008. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr* 88:700-705.

Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, Anikster Y, Abraham S, Segev R, and Efrati O. 2007. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inher Metab Dis* 30:202-208.

Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, Bynevelt M, and Burnett JR. 2007. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 17:91-101.

Musson DG, Kramer WG, Foehr ED, Bieberdorf FA, Hornfeldt CS, Kim SS, and Dorenbaum A. 2010. Relative bioavailability of sapropterin from intact and dissolved sapropterin dihydrochloride tablets and the effects of food: a randomized, open-label, crossover study in healthy adults. *Clin Ther* 32:338-346.

Pietz J, Fatkenheuer B, Burgard P, Armbruster M, Esser G, and Schmidt H. 1997. Psychiatric disorders in adult patients with early-treated phenylketonuria. *Pediatrics* 99:345-350.

Poustie VJ, and Wildgoose J. 2010. Dietary interventions for phenylketonuria. *Cochrane Database Syst Rev* CD001304.

Rouse B, Azen C, Koch R, Matalon R, Hanley W, de la Cruz F, Trefz F, Friedman E, and Shifrin H. 1997. Maternal Phenylketonuria Collaborative Study (MPKUCS) offspring: facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *Am J Med Genet* 69:89-95.

Schmidt E, Rupp A, Burgard P, Pietz J, Weglage J, and de SL. 1994. Sustained attention in adult phenylketonuria: the influence of the concurrent phenylalanine-blood-level. *J Clin Exp Neuropsychol* 16:681-688.

Scriver CR, Levy H, and Donlon J. 2011. Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases* .

Simon E, Schwarz M, Roos J, Dragano N, Geraedts M, Siegrist J, Kamp G, and Wendel U. 2008. Evaluation of quality of life and description of the sociodemographic state in adolescent and young adult patients with phenylketonuria (PKU). *Health Qual Life Outcomes* 6:25.

Somaraju UR, and Merrin M. 2010. Sapropterin dihydrochloride for phenylketonuria. Cochrane Database Syst RevCD008005.

ten Hoedt AE, de Sonnevile LM, Francois B, ter Horst NM, Janssen MC, Rubio-Gozalbo ME, Wijburg FA, Hollak CE, and Bosch AM. 2011. High phenylalanine levels directly affect mood and sustained attention in adults with phenylketonuria: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Inher Metab Dis* 34:165-171.

Trefz FK, Burton BK, Longo N, Casanova MM, Gruskin DJ, Dorenbaum A, Kakkis ED, Crombez EA, Grange DK, Harmatz P, Lipson MH, Milanowski A, Randolph LM, Vockley J, Whitley CB, Wolff JA, Bechuk J, Christ-Schmidt H, and Hennermann JB. 2009. Efficacy of sapropterin dihydrochloride in increasing phenylalanine tolerance in children with phenylketonuria: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr* 154:700-707.

van Rijn M, Bekhof J, Dijkstra T, Smit PG, Moddermam P, and van Spronsen FJ. 2003. A different approach to breast-feeding of the infant with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 162:323-326.

van Spronsen FJ, Verkerk PH, van HM, Smit GP, van der Meer SB, Bakker HD, and Sengers RC. 1997. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? National Dutch PKU Steering Committee. *Acta Paediatr* 86:816-818.

Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, and Levy H. 2007. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: a systematic literature review and meta-analysis. *Mol Genet Metab* 92:63-70.

Williams RA, Mamotte CD, and Burnett JR. 2008. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev* 29:31-41.

7 Consensus Zorgpad Phenylketonurie

Er werd consensus (overeenstemming) bereikt over dit zorgpad door de volgende afdelingen metabole ziekten van de Universitaire Medische Centra op 20 januari 2012:

Kinderartsen:

- Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- VU Medisch Centrum, Amsterdam

Internisten (invest):

- Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

8 Disclaimer

De informatie in dit zorgpad is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld.

In dit zorgpad is op basis van de huidige kennis de optimale begeleiding en behandeling vastgesteld. Dankzij wetenschappelijk onderzoek zullen steeds nieuwe inzichten worden ontdekt. De informatie in dit zorgpad kan dus verouderen en daarom wordt dit zorgpad, in opdracht van VKS, iedere 3 à 5 jaar aangepast aan de meest recente inzichten.

Dit zorgpad is een afspraak tussen behandelaren en patiënten over hoe de optimale zorg bij PKU eruit moet zien. Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om in overleg bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Naast deze artsenversie bestaat een patiëntenversie van dit zorgpad.

De geboden informatie kan niet worden beschouwd als vervanging van een consult of een behandeling bij een arts.



