

# Onder het oppervlak

Een Europees position paper over de neurocognitieve impact en de behandeling van PKU



LIVE  
UNLIMITED <sup>PKU</sup>

BIOMARIN™









# Inhoud

<b>Samenvatting</b>	2
Belangrijkste oproepen tot actie in Europa	2
<b>Medewerkers aan het paper</b>	4
Zorgprofessionals	4
Patiënten	5
<b>Onder het oppervlak: een inleiding</b>	5
Een zeldzame stofwisselingsziekte met rechtstreekse impact op de hersenen	5
Definitie van de neurocognitieve impact van PKU	5
De psychosociale impact van PKU begrijpen en beoordelen	6
Thematische analyse van deze neurocognitieve en psychosociale impact	7
<b>Geestelijke gezondheid en stemming</b>	10
<b>Concentratie</b>	11
<b>Sociale impact</b>	
De subtiele effecten van neurocognitieve symptomen kunnen de dagelijkse sociale omgang tot een uitdaging maken	11
Jongeren voelen deze uitdaging maar al te goed in een tijd van sociale druk, vorming van de eigen identiteit en het verlangen naar onafhankelijkheid	12
<b>Relaties</b>	14
<b>Werk en opleiding</b>	16
<b>Verklarende woordenlijst</b>	17
<b>Beschikbare bronnen</b>	17
<b>Referenties</b>	19
<b>Disclaimers</b>	21

# Samenvatting

Oppervlakkig gezien is er een duidelijk traject voor de diagnostiek en behandeling van de zeldzame aandoening fenylketonurie (PKU). Maar toch is PKU een verborgen ziekte met vele facetten die voor anderen, inclusief de medische professionals die de patiënten behandelen, niet altijd fysiek waarneembaar zijn. Dankzij screening bij baby's wordt bij mensen met PKU de diagnose al in een vroeg stadium gesteld en krijgen deze mensen het advies om zich hun hele leven lang te houden aan een streng proteïnearm dieet.<sup>1</sup> Ondanks deze vooruitgang moeten patiënten echter nog steeds leven met de subtiele maar slopende effecten van hun aandoening, vaak alleen en in stilte.

“**PKU kent vele gezichten. Als we ons alleen richten op de medische kant ervan, dan verliezen we het emotionele deel van de patiënt uit het oog.**”

– PKU-patiënt, Italië

PKU heeft dagelijks en op verborgen manieren impact op het leven van patiënten – waarnaar in dit position paper op zoek zal worden gegaan. Dit kan rechtstreeks worden veroorzaakt door subtiele, onopgemerkte neurocognitieve uitdagingen met concentratie of de omgang met sombere stemmingen,<sup>2</sup> of de uitdaging te leren omgaan met het levenslang behandeld moeten worden in een gezins-, sociale en werkomgeving.<sup>3</sup> De focus van dit position paper ligt op de impact van PKU op de hersenen en, daaruit voortvloeiend, op het leven meer in het algemeen van degenen die aan deze ziekte lijden.

PKU is een zeldzame stofwisselingsziekte waarbij iemand eiwitten niet goed kan afbreken. Als de ziekte onbehandeld blijft, kan dit leiden tot cumulatieve toxische effecten op de hersenen. Ongeveer 1:10.000 baby's in Europa wordt hierdoor getroffen.<sup>4</sup> Mensen met PKU zijn vaak goed in staat om zelf hun fenylalanine (Phe) -spiegels onder controle te houden en voluit en onafhankelijk te leven - naar school gaan, een opleiding volgen, een bevredigende carrière opbouwen en een gezin stichten. De verborgen belasting van PKU op de hersenen vormt echter een extra uitdaging waarmee mensen met PKU moeten omgaan, boven op de al bestaande belasting van de omgang met een levenslange aandoening. Dit is waarin dit paper verandering wil aanbrengen door een oproep te doen voor meer ondersteuning en middelen om patiënten te helpen de uitdagingen in hun dagelijks leven, zoals depressie of angst, beter te kunnen identificeren en hiermee om te gaan.

“**Terugkijkend moet ik zeggen dat PKU mij meer last heeft bezorgd dan ik wilde toegeven wanneer mijn Phe-spiegel laag was.**”

- PKU-patiënt, Duitsland

In dit paper wordt afgezet tegen een klimaat waarin nog steeds veel stigma's heersen rond geestelijke gezondheid. Aandoeningen van de geestelijke gezondheid vormen in Europa echter een toenemend probleem dat de afgelopen

jaren nog verergerd is door externe factoren zoals de COVID-19-pandemie.<sup>5</sup> Er is nog steeds een lange weg te gaan om het voor patiënten in heel Europa mogelijk te maken open te praten over de invloeden op hun geestelijke gezondheid die zij, buiten de lichamelijke symptomen, kunnen ervaren als gevolg van hun aandoening. Dit paper wil echter laten zien dat mensen niet alleen staan met deze ervaring en benadrukt dat de situatie in veel landen aan het verbeteren is.

“**Ik had het geluk in een omgeving te verkeren waarin ik open over mijn PKU kon praten. En het heeft mij erg geholpen dit vermogen te ontwikkelen toen ik nog kind was. Ik schaam me er niet voor te zeggen dat ik een erfelijke aandoening heb.**”

– PKU-patiënt, Italië

Dit paper maakt deel uit van de Live Unlimited PKU campagne, die erop gericht is aandacht te vragen voor PKU als een levenslange ziekte, en om iedereen die met deze ziekte leeft te helpen bij beleidsmakers aan te kloppen voor betere toegang tot specialistische en regelmatige volwassenenzorg. De leden van de campagne zijn afkomstig uit patiëntgroepen uit heel Europa, die allemaal terug te vinden zijn onder de beschikbare bronnen aan het eind van dit paper. De campagne is gefinancierd en ontwikkeld door BioMarin in samenwerking met deze patiëntorganisaties.

Er heeft een grondige bestudering van het bestaande bewijs en de bestaande literatuur uit heel Europa over de neurocognitieve en psychosociale impact van PKU plaatsgevonden, die als basis van dit paper dient. Het paper presenteert tevens de oogpunten en inzichten van diverse mensen die met PKU leven en van gespecialiseerde artsen uit heel Europa, die in het kader van dit project werden geïnterviewd. Op basis van dit bewijs roept de Live Unlimited PKU campagne overheden en beleidsmakers op om prioriteit te geven aan de vier belangrijkste oproepen tot actie om met de punten die in dit paper beschreven staan aan de slag te gaan.



“ Voor wat het ontwikkelen van de overgang/overdracht van patiënten van een pediatrisch centrum naar een centrum voor volwassenen betreft... zouden duurzame financiële middelen ter financiering van dit proces zeer welkom zijn. Het zou helpen een overgangsstructuur voor patiënten met PKU en andere stofwisselingsziekten tot stand te brengen. Deze financiële middelen zijn nodig voor de ontwikkeling van een overgangs-/overdrachtsinfrastructuur, het verzamelen van bewijs, resultatenregisters en andere aanbevolen kerndatasets voor zeldzame ziekten.”

– Zorgprofessional, Ierland



# Belangrijkste oproepen tot actie in Europa

**1** Dienstenaanbieders moeten zorgmodellen op maat maken om psychosociale en praktische hulp te bieden aan alle patiënten met PKU, en jongeren en volwassenen de kans bieden om de holistische impact van hun aandoening te bespreken met getrainde specialisten. Om patiënten verder te helpen toegang tot deze ondersteuning te krijgen, moet er een modellering van het huidige en verwachte behandellandschap plaatsvinden om te leren begrijpen waar het best prikkels kunnen worden gegeven om artsen aan te moedigen zich tijdens hun opleiding te specialiseren. Dit zou het volgende kunnen omvatten:

- **Consistent aanbod van en toegang tot psychologen.** In termen van types van specialisten werd de positieve invloed uitgesproken van psychologen, neuropsychologen en zelfs sociaal werkers, die voor een sterke verbetering van de zorg en het welbevinden van de patiënten zorgt.<sup>6</sup>

- **Regelmatige mogelijkheid tot monitoring van de geestelijke gezondheid.** Vanwege het verhoogde risico op neurocognitieve en psychosociale problemen bij PKU-patiënten is een regelmatige monitoring van de geestelijke gezondheid nodig<sup>7</sup> – vooral gezien het feit dat zelfs in een vroeg stadium behandelde PKU-patiënten neurocognitieve symptomen ervaren, zoals het sociaal functioneren, die onopgemerkt kunnen blijven.<sup>8</sup>

- **Voldoende financiële middelen en hulpbronnen voor artsen om een heel leven lang één keer per jaar een follow-up bij hun patiënten te kunnen doen,**<sup>9</sup> en met name om te helpen met overgangszorg voor jongeren, zodat zeker is dat patiënten de juiste neurocognitieve hulp voor hun volwassen leven krijgen.

- **Stimulansen voor specialisten om in een professionele setting te blijven** waarin ze PKU-patiënten kunnen ondersteunen, naast een herziening van de prikkels en programma's om artsen aan te moedigen zich te specialiseren in vakgebieden die niet zo bekend zijn maar die wel erg nodig zijn binnen de patiëntgemeenschap.

- **Hulpmiddelen en speciale training voor familie en verzorgers van PKU-patiënten,** die in het dagelijks leven de belangrijkste bron van ondersteuning voor kinderen en jongeren met PKU blijven.

**2** Om de impact van PKU op concentratie, stemming en kwaliteit van leven volledig te kunnen begrijpen, en ter ondersteuning van regelmatige gesprekken om hierbij te helpen, roept deze campagne verder op tot de integratie van bestaande of nieuwe instrumenten om een inzichtelijke en zinvolle discussie tussen patiënten en artsen mogelijk te maken. Samenwerking tussen beleidsmakers, artsen en de patiëntgemeenschap zal de integratie van deze instrumenten in trajecten en richtlijnen verder bevorderen. Dit zou het volgende kunnen omvatten:

- **Herziening en hervorming van trajecten** op basis van klinische inzichten en ervaringen van patiënten, en betrokkenen de kans bieden om suggesties voor verbetering te doen met behulp van instrumenten die patiënten beter helpen om te gaan met alle facetten van de neurocognitieve aspecten van hun aandoening.

- **Ontwikkeling van campagnes voor en door patiënten ter bevordering van het bewustzijn van en het vertrouwen in het gebruik van deze diensten,** instrumenten en mogelijkheden die voor patiënten beschikbaar zijn om de diverse aspecten van hun aandoening in hun omgeving te bespreken.

- **Monitoring van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven als onderdeel van de standaardbehandeling,** en meer onderzoek naar geschikte instrumenten – zoals vragenlijsten waarmee de impact van PKU op de kwaliteit van leven nauwkeurig wordt vastgelegd, waaronder ook sociale aspecten.<sup>10</sup>

- **Aanmoedigen en stimuleren van zorgprofessionals** om de uitdagingen waar gezinnen mee geconfronteerd worden in kaart te brengen en zich bewust te zijn van de risicofactoren die verband houden met een verminderd welbevinden bij ouders, om zo het gezin beter op de situatie te kunnen afstemmen en tot betere gezondheidsresultaten te komen.<sup>11</sup>

- **Periodieke beoordeling van de ontwikkelingsvoortgang** om neurocognitieve gebreken te kunnen vaststellen en in antwoord hierop een passende therapie te kunnen aanbieden.<sup>12</sup>

### 3

Er zijn punten waar de neurocognitieve impact van PKU meer op de voorgrond komt en daardoor een grotere invloed kunnen hebben op werk, leven en relaties – bijvoorbeeld bij jongvolwassenen die overgaan op zelfbehandeling en vrouwen met PKU die zwanger zijn. Dit position paper roept beleidsmakers, artsen en de patiëntgemeenschap op om kritisch te kijken naar de huidige behandelrichtlijnen om vast te stellen waar en hoe geïndividualiseerde zorgplannen een betere ondersteuning voor PKU-patiënten kunnen vormen. Daarnaast onderkent dit paper de positieve impact van een aantal praktijken die tijdens de recente Covid-19-pandemie zijn opgedoken, waaronder het toegenomen gebruik van telegeneeskunde. In dit paper wordt de suggestie gedaan deze veranderingen door patiënten te laten beoordelen, met het oog op het behoud van elementen die ervoor zorgen dat barrières die een goede toegang in de weg staan, worden geëlimineerd. In de praktijk zou dit het volgende kunnen omvatten:

- **Aanmoedigen van een overgang naar op maat gemaakte PKU-behandelpraktijken** afgestemd op de behoeften van de patiënt. Dit kan bestaan uit individueel op maat gemaakte bloed-Phe-streefwaarden, gebruik van nieuwere medicatie, inplannen van follow-up-afspraken en strategieën om de therapietrouw te verbeteren, gedetailleerdere evaluaties van de voeding, bloedtests en beoordelingen van het neurocognitief functioneren.<sup>13</sup>
- **Introductie van doelstellingen en actieplannen bij het opvolgen en behandelen** van jongeren om patiënten meer verantwoordelijkheid te geven zodra ze loskomen van het ouderlijk toezicht. Dit is waarschijnlijk het best te bereiken via digitale hulpmiddelen.
- **Beoordeling door patiënten van de impact van telegeneeskunde en digitale hulpmiddelen** om te kijken welke mogelijkheden er na de pandemie behouden moeten blijven en hoe deze het best kunnen worden ingezet ter bevordering van geïndividualiseerde zorg, toegang tot specialisten en verbetering van het ondersteuningsnetwerk.
- **Evalueren en elimineren van barrières die toegang tot diensten in de weg staan**, waaronder de beschikbaarheid en locatie van volwassenencentra, kosten en verzekeringen (voor zover van toepassing), educatieniveau en de noodzaak om werk en de omgang met de ziekte met elkaar in evenwicht te brengen. Beleidsmakers, artsen en patiëntorganisaties dienen in nauwe samenwerking vast te stellen en te adviseren waar extra geld en middelen het best besteed zijn voor patiënten die daar behoefte aan hebben.

### 4

Tot slot gapen er binnen de nationale gezondheidszorgsystemen in Europa diepe kloven op het gebied van het begrijpen en prioriteren van zeldzame ziekten, en er bestaan nog steeds stigma's die een zinvolle discussie over behandeling via voeding, geestelijke gezondheid en kwaliteit van leven in de weg staan. Hoewel het belangrijk is de specifieke PKU-behoeften niet uit het oog te verliezen, zouden organisaties en artsen die werkzaam zijn in het domein van zeldzame ziekten in brede zin ook moeten overwegen waar samenwerking mogelijk is en waar geprofiteerd kan worden van een breder en gecombineerd stemgeluid om veranderingen op gedeelde interessegebieden te bespoedigen. Daarnaast doet dit paper een dringende oproep aan beleidsmakers en overheden om nog eens goed te kijken naar de prioritering van zeldzame ziekten binnen het gezondheidszorgsysteem, waaronder:

- **Samen campagne voeren** met een breder netwerk van zeldzame ziekten om de aandacht te vestigen op veel voorkomende problemen en nagestreefde doelen, d.w.z. langere afspraktijden voor chronische aandoeningen en toegang tot psychologen.
- **Meer prioriteit en geld** voor de behandeling van zeldzame ziekten binnen gezondheidszorgsystemen, waaronder betere toegang voor patiënten tot therapieën, excellentiecentra en specialisten.
- **Campagnes die patiënten helpen voluit te leven** zonder stigmatisering, waaronder hulpbronnen en workshops voor lotgenoten, familie en zorgverleners om mensen met PKU beter te kunnen ondersteunen, en openbare initiatieven en samenwerkingsverbanden om stigmatisering op school en op de werkplek, met name met betrekking tot voeding, geestelijke gezondheid of cognitieve functie, terug te dringen.
- **Inzichtelijk, patiëntgestuurd onderzoek** naar de relatie tussen sociale perceptie, psychologische aanpassing en kwaliteit van leven met optimale ziektebeheersing bij PKU.<sup>14</sup> Het is mogelijk dat een betere psychologische en farmacologische behandeling van psychiatrische symptomen subtiele cognitieve tekortkomingen kunnen helpen verlichten, met name op het gebied van complexe aandacht en snelheid van informatieverwerking.

# Medewerkers aan het paper

De patiëntgroepen die betrokken waren bij de Live Unlimited PKU campagne hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan de totstandkoming van dit position paper. Zij hebben concrete en constructieve input geleverd om het position paper te helpen vormgeven. Onze dank gaat uit naar alle leden van de campagne, zonder wie dit paper niet mogelijk was geweest.

Er zijn interviews gehouden met zeven medische professionals en vijf mensen met PKU uit heel Europa. Deze interviews duurden een uur en waren gestructureerd op basis van een aantal vragen die speciaal waren opgesteld om de individuele perspectieven van de geïnterviewden te kunnen begrijpen en hun inzichten omtrent de belangrijkste bevindingen uit het literatuuronderzoek te verzamelen.

De geïnterviewden waren geselecteerd op grond van hun ervaring met het leven met PKU of hun expertise en kennis op het gebied van het behandelen van patiënten met PKU in Europa, en ontvingen in ruil voor hun tijd een honorarium.

Wij willen graag de volgende personen bedanken voor hun bijdrage aan dit paper.

## Zorgprofessionals



### Dr Kirsten Ahring

Klinisch diëtiste bij het Universitair Ziekenhuis van Kopenhagen



### Professor Alvaro Hermida

Specialist stofwisselingsziekten bij het Hospital Clínico Universitario de Santiago



### Professor Karin Lange

Klinisch psychologe aan de Medizinische Hochschule Hannover



### Dr James O'Byrne

Consultant klinisch/biochemisch geneticus bij het Mater Misericordiae University Hospital (MMUH)



### Professor Andrea Pilotto

Assistent professor in de neurologie aan de Università degli Studi di Brescia



### Dr Peter Reismann

Hoofd polikliniek zeldzame stofwisselingsziekten aan de Semmelweis University



### Dr Julio Rocha

Assistent professor (diëtetiek) aan de Nova Medical School

## Patiënten



Antoine | PKU-patiënt



Eva | PKU-patiënt



LaI | PKU-patiënt



Michelle | PKU-patiënt



Nicolo | PKU-patiënt





# Onder het oppervlak: een inleiding

## Een zeldzame stofwisselingsziekte met rechtstreekse impact op de hersenen

PKU is een zeldzame stofwisselingsziekte waarbij iemand eiwitten niet goed kan afbreken. Als de ziekte onbehandeld blijft, kan dit leiden tot cumulatieve toxische effecten op de hersenen. Ongeveer 1:10.000 baby's in Europa wordt hierdoor getroffen.<sup>4</sup>

PKU wordt veroorzaakt door een tekort aan een enzym dat fenylalaninehydroxylase (PAH) wordt genoemd, wat tot hoge Phe-spiegels in het bloed en de hersenen leidt.<sup>9</sup> Hoge Phe-spiegels kunnen verstoringen van de serotonine- en dopaminehuishouding veroorzaken, wat een negatieve invloed heeft op stemming, leervermogen, geheugen en motivatie. Dit gebeurt als gevolg van verkeerde hoeveelheden neurotransmitters (signaleringsmoleculen die door hersencellen gebruikt worden om met elkaar te communiceren), en omdat Phe een direct toxische uitwerking op de hersenen heeft. Verondersteld wordt dat deze veranderingen verklaren waarom een hoge Phe-spiegel invloed uitoefent op de manier waarop iemand met PKU zich voelt, denkt en handelt.<sup>15</sup>

“Ik voel mij persoonlijk altijd emotioneel instabiel als mijn Phe-spiegel hoog is... Ik ben soms gevoeliger, raak sneller geïrriteerd. Het is echt van invloed op mijn emoties.”

– PKU-patiënt, Turkije

Het beheersen van de Phe-spiegel is cruciaal voor PKU-patiënten vanwege de mogelijke bijwerkingen van langdurig hoge Phe-concentraties, zoals mogelijke schade aan executieve functies (mentale vaardigheden zoals geheugen, zelfbeheersing en aandacht).<sup>16</sup> De belangrijkste behandeling voor PKU-patiënten in Europa is echter een levenslang dieet met een strikte eiwitbeperking, dat helaas op zichzelf ook weer een flinke extra belasting met zich meebrengt.<sup>1</sup> Europese richtlijnen stellen duidelijke doelen voor de behandeling van volwassenen, waarvan er een is om tot

een normaal neurocognitief en psychosociaal functioneren te komen,<sup>1</sup> en het is het nastreven van dit doel geweest dat richting heeft gegeven aan het traject van dit paper.

“Ik heb nooit symptomen gehad; het is meer een gevoel. Ik heb soms bijvoorbeeld de neiging om sneller boos te worden of, afhankelijk van mijn Phe-spiegel, anders te reageren.”

– PKU-patiënt, Frankrijk





# Definitie van de neurocognitieve impact van PKU

Het kan lastig zijn om de impact van cognitieve gebreken te bepalen, te beoordelen en te meten, omdat ze puur door hun werking invloed uitoefenen op hoe iemand zich voelt, denkt en in staat is symptomen onder woorden te brengen. De term 'cognitief' wordt breed gebruikt binnen de psychologie om te verwijzen naar het denken en andere verwante processen in de hersenen. De term 'neurocognitief' wordt op deze diverse processen toegepast om te benadrukken dat deze tot meetbare en vaak versturende symptomen kunnen leiden.<sup>9</sup> Neurocognitieve aandoeningen kunnen ook worden toegepast op negatieve veranderingen die gedurende iemands leven worden verworven, wat betekent dat patiënten een achteruitgang in hun executieve functies (EF) kunnen ervaren, die er niet al van kinds af aan was.<sup>2</sup> Voor sommige patiënten met PKU kan dit het geval zijn, aangezien neurocognitieve aspecten van de ziekte van invloed kunnen zijn op intelligentiequotiënt (IQ), aandacht en informatieverwerking.<sup>17</sup>

“ Het is een kwestie van framing – daar kijken wij binnen de psychologie naar. Normaal gesproken wordt [door volwassen PKU-patiënten] een goede kwaliteit van leven gemeld. Maar – als je wat dieper gaat, en meer in detail gaat kijken, dan realiseer je je plotseling, 'ja', er zijn wel degelijk neurocognitieve problemen. Zelfs problemen met het emotionele welbevinden.”

– Medisch psycholoog, Duitsland

De Werkgroep Neurocognitieve Aandoeningen van de American Psychiatric Association is tot zes hoofdgebieden van cognitieve functies gekomen om te helpen neurocognitieve aandoeningen te classificeren:<sup>18</sup>



## De psychosociale impact van PKU begrijpen en beoordelen

Psychosociale kenmerken is een term die gebruikt wordt om iemands psychologische ontwikkeling in relatie tot diens sociale en culturele omgeving te beschrijven.<sup>19</sup> Tot de psychosociale kenmerken kunnen problemen in sociale situaties behoren, zoals:<sup>2</sup>



De psychosociale impact van PKU kan soms betekenen dat patiënten subtiele discrepanties in hun executieve functies (EF) ervaren, zoals een vermindering van de verwerkingssnelheid of sociale of emotionele problemen die jarenlang onopgemerkt kunnen blijven.<sup>2</sup> Gebrekkige EF kunnen van invloed zijn op het vermogen van de patiënt om zich aan belangrijke behandelregimes te houden, wat weer negatieve psychosociale consequenties heeft die voor de omgeving niet altijd zichtbaar zijn.







# Thematische analyse van deze neurocognitieve en psychosociale impact

Deze twee hand in hand gaande symptomen, het rechtstreekse neurocognitieve en toxische effect op de hersenen, en de dagelijkse psychosociale impact van het leven met de chronische en zeldzame ziekte PKU, vormen een leidraad richting de beste zorg en ondersteuning voor patiënten. Deze termen betekenen echter niets zolang hun impact op de daadwerkelijke kwaliteit van leven niet begrepen wordt.

De volgende vijf onderwerpen zijn aan het licht gekomen na gesprekken met artsen en mensen met PKU over hoe deze terminologie en literatuur vertaald moet worden naar klinische praktijk en bruikbare uitkomsten. De volgende paragrafen in dit paper schetsen de belangrijkste bevindingen, conclusies en gegevens met betrekking tot elk onderwerp.



Geestelijke gezondheid en stemming



Concentratie



Sociale impact



Relaties



Werk en opleiding

# Geestelijke gezondheid en stemming

## De ervaring van een slechte geestelijke gezondheid is wijdverbreid binnen Europa

Hoewel de term 'geestelijke gezondheid' in Europa verschillende interpretaties kent, kan een goede geestelijke gezondheid over het algemeen worden beschouwd als een toestand van welbevinden waarin iemand kan omgaan met de dagelijkse uitdagingen en belastingen van het leven, productief kan werken, en in staat is een bijdrage te leveren aan de gemeenschap om hem of haar heen.<sup>1</sup> Aandoeningen op het gebied van een slechte geestelijke gezondheid kunnen worden getypeerd door symptomen als getroebleerde gedachten, emoties, gedrag en relaties met anderen, en komen in Europa erg veel voor.

### Maar stigmatisering en uiteenlopende zienswijzen maken het moeilijker om tot standaarden en doelstellingen voor een goede zorg te komen

Ondanks dat de prevalentie van aandoeningen op het gebied van de geestelijke gezondheid in Europa goed gedocumenteerd is, bestaat er nog steeds een schrijnende behoefte aan voldoende aandacht voor en behandeling van deze ziekten. Uit een rapport van de Europese Commissie uit 2017 bleek dat "hoewel er effectieve behandelingen bestaan, zo'n 56% van de patiënten met een ernstige depressie geen enkele behandeling krijgt."<sup>20</sup>

**110 miljoen mensen (12% van de bevolking in Europa) hebben in 2015 een slechte geestelijke gezondheid ervaren, van wie 80 miljoen mensen melding maakten van angst of depressie.<sup>21</sup>**

Dit gebrek aan behandeling kan voor een deel te wijten zijn aan de diverse attitudes binnen Europa om open over geestelijke gezondheid te praten. Veel mensen in Europa die voor angst of depressie behandeld zouden moeten worden, krijgen die behandeling niet, of zelfs niet eens een diagnose.<sup>20</sup> Tijdens interviews met een aantal patiënten en artsen uit heel Europa merkte een arts uit Hongarije op dat er in het land grote ongelijkheid bestond op het gebied van openheid richting geestelijke gezondheid, waarbij men er in steden veel meer voor open bleek te staan om het onderwerp te bespreken, terwijl er op het platteland door stigmatisering nog veel weerstand was. Daarentegen beschreef een geïnterviewd arts uit Zweden hoe er in zijn land gemakkelijk en vrijuit over geestelijke gezondheid werd gesproken.

### De ervaring van een slechte geestelijke gezondheid en sombere stemming bij PKU begrijpen

Mensen met zeldzame aandoeningen zoals PKU kunnen vaak met een slechte geestelijke gezondheid en een sombere stemming te maken krijgen. In een studie in het Verenigd Koninkrijk uit 2019, de enige in zijn soort, werd door 286 respondenten die onderzoek deden naar de impact van geestelijke gezondheid op het dagelijks leven bij volwassenen met PKU, geschat dat 50% van de PKU-patiënten melding maakt van symptomen van angst of depressie.<sup>22</sup>

Dit werd verder gekwalificeerd in een interview met een expert op het gebied van stofwisselingsziekten in Spanje, die een disproportioneel aantal jonge patiënten met PKU beschreef die medicatie voorgeschreven kregen om met de psychologische symptomen, waaronder angst en depressie, om te gaan. Sombere stemming werd ook door PKU-patiënten zelf gerapporteerd. In een interview met een patiënte uit Turkije beschreef zij hoe een hoge Phe-spiegel voor emotionele instabiliteit zorgde, waarbij ze steeds gevoeliger werd en sneller geïrriteerd raakte.

“ Ik herinner me nog, toen ik een jaar of 13 of 14 was op de middelbare school, dat ik op sommige momenten zo ontzettend gevoelig was. Ik was niet depressief, maar aan de buitenkant zou je denken dat ik dat wel was, omdat ik zo emotioneel over alles was. Op sommige momenten kon ik echt heel boos worden.”

– PKU-patiënte, Turkije

Verondersteld wordt dat deze symptomen grotendeels een gevolg zijn van de extra complexiteit die gepaard gaat met de omgang met een complexe aandoening, waaronder stress en onvoorspelbaarheid, regelmatige bezoeken aan allerlei zorginstellingen en, in sommige gevallen, levenslange behandeling van een ziekte die door de omgeving niet altijd even goed begrepen wordt.<sup>3</sup>



## Een cyclus die sombere stemming en een slechte geestelijke gezondheid versterkt

Voor patiënten met PKU kan de impact op angst en depressie die hieruit voortvloeit als tweeledig worden gezien:

- 1 Het rechtstreekse effect van PKU op de hersenen, resulterend in sombere stemming, angst en depressie.
- 2 De impact in bredere zin van de omgang met een levenslange ziekte waaruit factoren voortkomen die van invloed zijn op de geestelijke gezondheid.<sup>14</sup>

Depressie en angst kunnen door patiënten met PKU door allerlei factoren worden ervaren, waardoor de eigenlijke oorzaak van de kwalen niet altijd duidelijk is. Omdat de oorzaken van een slechte geestelijke gezondheid zo divers zijn, gaan veel patiënten met symptomen van angst en depressie om als onderdeel van hun dagelijks leven. De complexiteit die gepaard gaat met het begrijpen van de oorsprong van een slechte geestelijke gezondheid en stemming is door diverse artsen in interviews ter sprake gebracht, en allemaal bevestigden ze dat deze symptomen bij hun patiënten aanwezig waren. Een arts uit Spanje sprak over de grote sociale impact van PKU, die in dit paper onderzocht zal worden, waarbij duidelijk wordt gemaakt dat het "moeilijk is om te begrijpen waarom het gebeurt. Ik denk dat de belangrijkste reden de stofwisselingsziekte is... maar er zou meer onderzoek gedaan moeten worden om te begrijpen wat er met hen gebeurt."

### Dit alles betekent dat de dagelijkse impact van PKU vaak verborgen blijft en er in stilte met de symptomen wordt omgegaan

Ondanks deze symptomen zijn patiënten vaak in staat om hun Phe-spiegel zelf met succes onder controle te houden en hun leven voluit en onafhankelijk te leven - naar school gaan, een opleiding volgen, een bevredigende carrière opbouwen en een gezin stichten. De verborgen belasting van een slechte geestelijke gezondheid en een sombere stemming vormt echter een extra uitdaging waarmee mensen met PKU moeten omgaan, boven op de al bestaande belasting van de omgang met een levenslange ziekte.

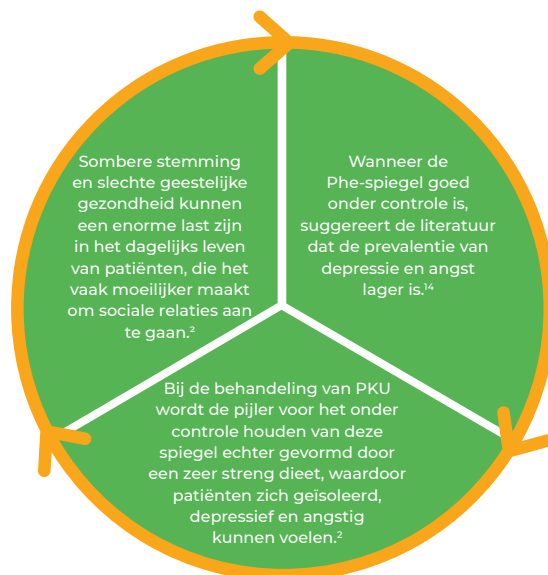


Diagram 1: De tweeledige impact van PKU op stemming

In een Italiaanse studie onder 92 patiënten maakte 30% van de patiënten melding van gevoelens van schaamte over hun voedingsbeperkingen en een negatieve houding tegenover hun behandeling als gevolg hiervan.<sup>11</sup> Dit viel ook op te maken uit een interview met een PKU-patiënt uit Duitsland, die vertelde dat "er een heleboel mensen met PKU zijn die zich schamen om naar de dokter te gaan". Tijdens een interview merkte een klinisch diëtist uit Denemarken op dat het nuttig zou zijn om toegang te hebben tot meer onderzoek naar de link tussen depressie, angst en PKU, "omdat het een groeiend probleem is, voor ons allemaal... om te zien wat PKU daadwerkelijk doet, om te zien of we meer zouden kunnen doen om te voorkomen dat dit gebeurt... kunnen we met ze praten, kunnen we hen een beter gevoel over hun ziekte geven?"


“**PKU heeft me nooit tegengehouden om de dingen te doen die ik graag wilde. Toen ik naar de universiteit ging, heb ik alleen in een flat gewoond. Zodat ik het werkende leven kon ervaren.**”

– PKU-patiënt, Italië

De impact van een slechte geestelijke gezondheid en een sombere stemming neemt verder toe door de noodzaak om je op de meer voor de hand liggende aspecten van een chronische aandoening te moeten richten en hiermee om te gaan. Een internist uit Hongarije observeerde dat "omdat [PKU-patiënten] gefocust zijn op het dagelijkse proces, ze geen tijd en energie hebben om zich met [hun] stemming bezig te houden. Ze hebben er hun handen al aan vol om met hun dagelijkse beslommeringen bezig te zijn." Hetzelfde was ook te horen bij een patiënt uit Turkije, die meldde: "Wanneer je ouder wordt, worden je dagen drukker... je hebt gedurende de dag niet veel tijd voor jezelf...het is moeilijk om altijd aandacht te hebben [voor het omgaan met de aandoening]."

De impact op stemming en geestelijke gezondheid wordt vaak over het hoofd gezien en niet in openheid besproken, noch door vrienden, noch door familieleden of zorgprofessionals. Dit kan tot verdere isolatie van de patiënt leiden en is kenmerkend voor een cultuur waarin in stilte met deze symptomen wordt omgegaan. Deze stilte betekent dat veel patiënten deze factoren niet herkennen als symptoom van hun ziekte,<sup>23</sup> wat betekent dat voor veel patiënten adequate psychologische ondersteuning achterwege blijft.





**“ Een patiëntencohort  
waarvoor significante  
input nodig is, zijn de  
patiënten met PKU die  
zwanger willen worden of  
zwanger zijn... dat is een  
belangrijke taak voor de  
afdeling”**

**– Zorgprofessional, Ierland**



## De impact van PKU op angst, stemming en depressie kan een complicerende factor zijn voor belangrijke mijlpalen in het leven, zoals een zwangerschap

Uit een studie, waarin 300 vrouwen met PKU in Ierland werden onderzocht, bleek dat 73% van hen zorgen, angsten en verdriet over de zwangerschap uitte en dat tweederde van de vrouwen die ten minste één keer zwanger waren geweest aangaf dat het hebben van PKU hun zwangerschap moeilijker en meer stressvol had gemaakt.<sup>24</sup> Deze stress lijkt voornamelijk voort te komen uit twee nauw verband met elkaar houdende factoren: zorgen over het schade toebrengen aan de baby, en angst of ze tijdens de zwangerschap wel in staat zouden zijn om een streng dieet aan te houden.<sup>24</sup>

Deze duidelijke impact van de geestelijke gezondheid bleef ook na de zwangerschap aanhouden, waarbij 48% van de vrouwen te maken kreeg met stemmingswisselingen of somberheid, en 41% met een depressie.<sup>24</sup> Een arts uit Ierland die geïnterviewd werd, sprak over de druk op ziekenhuismiddelen bij de zorg voor zwangere PKU-patiënten, die vaak in het ziekenhuis moesten worden opgenomen als bleek dat het moeilijk was om gecombineerd met de zwangerschap hun ziekte onder controle te houden.

Net zoals jongeren worstelen met de omgang met hun behandelregime naast de verantwoordelijkheden van het volwassen leven, gaf 33% van de nieuwe moeders aan dat ze niet tegelijkertijd met hun PKU bezig konden zijn en voor hun baby konden zorgen.<sup>24</sup>

## Niet-specialisten merken vaak dat ze bezig zijn de emotionele behoeften van patiënten te ondersteunen

De behoefte aan multidisciplinaire zorgteams (MZT's) voor het behandelen van patiënten met PKU is uitgebreid aanwezig, en de Live Unlimited PKU campagne en de hieraan verbonden partners doen al lang oproepen om alle volwassenen in Europa toegang te geven tot MZT's, inclusief een psycholoog. Maar de realiteit is verre van perfect.

## Uit een Europees onderzoek uit 2010 onder patiënten met PKU bleek dat slechts 12% van hen op dat moment toegang had tot een multidisciplinair team dat uit specialisten, voedingsdeskundigen, gespecialiseerde verpleegkundigen, psychologen en klinisch biochemici bestaat.<sup>25</sup>

Uit dit paper bleek dat bij een aantal geïnterviewde artsen die geen specialisatie op het gebied van psychologie hadden, de zorg voor de emotionele behoeften van hun patiënten aan hen werd overgelaten, ondanks dat ze geen specialistische opleiding en expertise hadden.<sup>25</sup> Het gebrek aan toegang tot psychologen werd tijdens de interviews bevestigd door diverse artsen, die vaak hun frustratie tot uitdrukking brachten en op allerlei verschillende manieren met dit probleem omgingen. Een arts uit Hongarije beschreef hoe hij gedwongen was om patiënten alleen te helpen met de strikt medische aspecten van hun aandoening, omdat hij ze niet kon doorverwijzen naar een specialist die hen kon helpen met sociale problemen. Hij verklaarde: "We zijn een medisch team, we zijn geen sociaal werkers, en helaas hebben we geen sociaal verpleegkundige of iemand die ondersteuning kan bieden bij iemands privéleven of sociale [leven]. Wij moeten ons focussen op iemands medische problemen." Een geïnterviewde klinisch diëtiste uit Denemarken vertelde daarentegen dat ze vaak bredere zorg aan haar patiënten bood, waaronder veel gevraagde emotionele steun, naast het geven van het voedingsadvies waarvoor ze was opgeleid.

**Eén geïnterviewde die gespecialiseerd is in stofwisselingsziekten, beschreef hoe het aantal PKU-patiënten met depressie of angst extreem hoog was, wat leidde tot "een forse werkdruk voor een parttime klinisch psycholoog".**

**De arts verklaarde dat "Hoewel we enige toegang tot klinische psychologie hebben (parttime psycholoog in dienstverband), er in het volwassenen centrum meer nodig is", en beschreef vervolgens dat een "volledig dagcentrum, zodat patiënten, als ze problemen of zorgen hebben, dagelijks van deze dienst gebruik zouden kunnen maken" de ideale oplossing zou zijn.**  
– Specialist stofwisselingsziekten, Ierland

# Concentratie

## De impact van PKU op concentratie blijft het meest voorkomende neurocognitieve symptoom

Een schat aan bestaande studies laat zien dat concentratieproblemen één van de meest genoemde neurocognitieve effecten van PKU is. Diverse studies hebben gerapporteerd dat een langdurig hoge Phe-spiegel een negatieve impact kan hebben op de cognitieve functie, waaronder concentratie en reactietijd.<sup>26, 27</sup>

### Patiënten melden dit als een 'hersennist', die kan opkomen en de executieve functies kan beïnvloeden

Patiënten met PKU rapporteren vaak symptomen van "hersennist", die van invloed is op hun concentratievermogen. Onderzoek heeft aangetoond dat PKU-patiënten, vergeleken met de bredere bevolking, meer moeite hebben met geheugen, probleemoplossende vaardigheden en strategie.<sup>28</sup> Zelfs patiënten bij wie de Phe-spiegel meer onder controle is, kunnen problemen met concentratie hebben.<sup>27</sup>

Meerdere specialisten konden hun observaties omtrent het effect van PKU op het concentratievermogen van de patiënt beschrijven. Een internist uit Hongarije ontdekte dat, hoewel de meeste van zijn patiënten oppervlakkig gezien hetzelfde lijken te zijn als alle andere mensen in Hongarije, een deel van hen problemen met focussen had en een lager IQ vergeleken met de gemiddelde bevolking. Tot de andere symptomen die hij waarnam behoorden problemen met motorische vaardigheden en executieve functies.

**In een onderzoek onder respondenten met betrekking tot welke uitkomsten nieuwe behandelingen zouden moeten hebben, gaf 43% aan dat het optrekken van de mist een gewenst resultaat zou zijn.**<sup>29</sup>

### De domino-effecten blijven onopgemerkt en ongecontroleerd

Omdat concentratieproblemen een impact kunnen hebben op de ontwikkeling en het leven van alledag, zijn de resultaten van het onderzoek naar deze impact cruciaal om uit te vinden hoe de neurocognitieve impact effectief aangepakt, ondersteund en gereduceerd kan worden. Zonder de ontwikkeling van een goede mate van concentratie, focus en geheugen kunnen patiënten moeite blijven ondervinden om de verantwoordelijkheden na te komen die bij het volwassen leven horen, zoals het vinden en houden van werk, omgaan met geld, het stichten van

een gezin en autorijden.<sup>2,30</sup> Zonder gestandaardiseerde tests om de impact van PKU op de kwaliteit van leven te beoordelen, kan het echter zijn dat de bredere aspecten van het leven met PKU en de domino-effecten van symptomen onopgemerkt en ongecontroleerd blijven.

**Eén geïnterviewde patiënt had een leraar die de gewoonte had om door de klas te lopen en willekeurig mensen uit te kiezen om ter plekke vragen te beantwoorden. Omdat de patiënt moeite had om tijdens de les bij te blijven, en vaak na de les het lesmateriaal nog eens doorlas, leidde deze manier van lesgeven tot problemen en paniek.**

**Een PKU-patiënt uit Zweden, die beschrijft hoe hij, hoewel hij zijn concentratieproblemen nooit als een speciale last had ervaren, toch ooit gedwongen was om een leraar te mailen omdat hij gedurende een langere periode concentratieproblemen had.**

De afgelopen tien jaar is er een verandering geweest in het begrijpen hoe PKU van invloed is op de hersenen. Van sommige cognitieve gebreken wordt nu verondersteld dat ze een kenmerk van PKU zelf zijn, in plaats van een secundair effect als gevolg van het niet goed naleven van het dieet. Zoals een arts uit Italië benadrukte, is er extra onderzoek nodig om de impact van een schommelende Phe-spiegel op concentratie te begrijpen.

Hoewel patiënten hun Phe-spiegel goed onder controle kunnen houden door goed op hun voeding te letten en zo de impact van hersennist kunnen terugdringen, blijft er een verhoogd risico bestaan op sombere stemming, angst en aandachtsstoornissen in het volwassen leven, en het is goed mogelijk dat er door specifieke research naar deze symptomen nieuwe behandelopties aan het licht komen ter verlichting van dergelijke symptomen in vergelijking met een dieet.<sup>14</sup>





# Sociale impact

## De subtiele effecten van neurocognitieve symptomen kunnen de dagelijkse sociale omgang tot een uitdaging maken

Leven met PKU kan de manier waarop je je leven leidt tot een uitdaging maken, met name met het oog op het strenge dieet en de noodzaak om constant je Phe-spiegel in het oog te moeten houden. Uit rapporten is gebleken dat zelfs PKU-patiënten die al in een vroeg stadium een goede behandeling hebben gekregen, te maken kunnen krijgen met sociale en emotionele problemen die jarenlang onopgemerkt kunnen blijven,<sup>2</sup> waarvan de impact onder 'kwaliteit van leven' breed wordt meegewogen. Dit werd vastgelegd in een interview met een patiënt uit Turkije, die aangaf: "Ik probeer altijd om aandachtig te blijven. Maar dan word ik moe. Als ik moe word, raak ik in paniek, is dat omdat mijn Phe-spiegel te hoog is? Het voelt alsof ik rondloop in een cirkeltje."

**Uit een studie bleek dat, hoewel patiënten sociale interactie erg belangrijk vonden, ze ook vaststelden dat hun stemming weerslag kon hebben op hun vermogen om te socialiseren.<sup>11</sup> Uit een Italiaanse studie bleek dat de Phe-spiegel regelmatig van invloed was op de stemming van de patiënt:**



**25%**  
rapporteerde  
vermoeidheid



**14%**  
rapporteerde  
prikkelbaarheid  
(n=16, 14%)



**13%**  
rapporteerde  
stemmingswisselingen  
(n=16, 14%).<sup>23</sup>

n=111

Uit interviews met artsen bleek dat er diverse zienswijzen zijn hoe de impact van de ziekte op de kwaliteit van leven accuraat moet worden beoordeeld en gemeten, maar dat het niet in alle landen routine is om deze aan te bevelen. Een internist uit Hongarije adviseerde bijvoorbeeld om de neurocognitieve aspecten van PKU bij patiënten op twee manieren te meten. Ten eerste op een ad-hoc-basis, waarbij patiënten specifieke problemen melden die leiden tot een bredere discussie over de uitdagingen waarmee zij geconfronteerd worden. Ten tweede door het meer formele gebruik van de Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) testinstrumenten. Deze kunnen om de vijf jaar worden gebruikt om de stemming van een patiënt en andere neurocognitieve symptomen te meten, en zo veranderingen in de loop van de tijd te kunnen registreren. Daarnaast deed een andere geïnterviewde arts uit Spanje de suggestie dat een instrument voor real-time-monitoring voor gebruik in klinieken nuttig zou zijn om de relatie tussen de Phe-spiegel en de gepresenteerde neurocognitieve symptomen te helpen onderzoeken.

### Omgaan met de zorg voor een chronische aandoening draagt bij aan de stress en de uitdaging van het socialiseren

Hoewel de neurocognitieve effecten van PKU rechtstreeks sociale problemen kunnen veroorzaken, kan ook de bredere last van het omgaan met een chronische, zeldzame stofwisselingsziekte zoals PKU tot sociale uitdagingen leiden. Patiënten die aan een zeldzame ziekte lijden melden bijvoorbeeld vaak dat ze zich geïsoleerd voelen, omdat ze moeten leven met een ziekte die de mensen om hen heen waarschijnlijk niet begrijpen. In een recent onderzoek zei meer dan 50% van de respondenten met een zeldzame ziekte te kampen te hebben met isolatie van familie en vrienden, die door hun zeldzame ziekte veroorzaakt of versterkt werd.<sup>31</sup> In hetzelfde onderzoek bevestigden patiënten dat ze het beu waren om hun PKU steeds maar weer uit te moeten leggen aan vrienden of collega's, en er daardoor vaak de voorkeur aan gaven om het sociale gebeuren dan maar helemaal uit de weg te gaan.<sup>31</sup>



## Praten over PKU kan gevoelens van gêne stimuleren en van invloed zijn op het gevoel van eigenwaarde

Eerder is al onderzocht dat, hoewel de psychosociale aspecten van PKU gereduceerd kunnen worden door de Phe-spiegel onder controle te houden, het primaire behandelprogramma voor patiënten gericht is op een streng, levenslang dieet, dat vaak tot gevoelens van sociale isolatie en uitsluiting kan leiden waar eten een onderdeel van het sociale gebeuren is. Dit kan met name gebeuren in bepaalde sociale settings, zoals in restaurants, op feestjes, of als je voor je werk onderweg bent. Hoewel aandoeningen die met voeding te maken hebben de afgelopen jaren meer aandacht hebben gekregen, is het voor de meeste mensen in Europa met een zeldzame ziekte zoals PKU nog steeds niet zo dat dieetbehoeften in een sociale setting zonder stigmatisering, en met een zekere mate van begrip, gemakkelijk besproken kunnen worden.

In een studie uit het Verenigd Koninkrijk rapporteerden PKU-patiënten dat ze vonden dat hun behandeling een belangrijke oorzaak van gêne, ergernis en frustratie was, wat voor veel patiënten vaak een reden was om zich niet goed aan hun dieet te houden.<sup>22</sup> Op vergelijkbare wijze bleek uit een Italiaans onderzoek dat patiënten met een

gebrek aan therapietrouw rapporteerden dat hun gebrek aan therapietrouw te wijten was aan de emotionele nood die veroorzaakt werd doordat ze zich in sociale situaties anders voelden dan de mensen om zich heen.<sup>23</sup>

Deze bevinding kwam uit meerdere interviews naar voren. Tijdens een interview beschreef een klinisch diëtist uit Denemarken hoe "we heel vaak horen dat [opgroeivende PKU-patiënten] zich er niet prettig bij voelen om op de middelbare school hun aminozuursupplementen te nemen. Ze schamen zich ervoor." Hetzelfde was te horen bij een medisch psycholoog uit Italië, die geobserveerd had dat PKU-patiënten vaak doen alsof hun PKU een allergie is om te voorkomen dat ze over hun ziekte moeten uitwijken, en die een oproep doet om "veel meer aandacht te schenken aan de eigenwaarde" om zulke patiënten te helpen.

Als zodanig treffen veel patiënten met PKU zichzelf aan in een positie waarin de neurocognitieve effecten van PKU socialiseren moeilijk maken, maar waarin de meest gebruikte methode om die neurocognitieve effecten terug te dringen (een streng dieet om de Phe-spiegel onder controle te houden) de gevoelens van angst en sociale isolatie die toch al werden ervaren, nog verder kan verergeren.





“ Ik geloof niet dat ik ooit iemand ben tegengekomen die ook maar een flauw idee had wat PKU is. Dat is maar één of twee keer in mijn leven gebeurd.”

“Vóór de behandeling was elke dag weer een worsteling. Eten op school, eten in een restaurant, je buitengesloten voelen in sociale situaties.”

- PKU-patiënt, Zweden



# Jongeren voelen deze uitdaging maar al te goed in een tijd van sociale druk, vorming van de eigen identiteit en het verlangen naar onafhankelijkheid

Veel jongeren die overgaan van een pediatrische naar een volwassen setting kunnen vanwege hun PKU meer moeite hebben met sociale situaties en het aangaan van relaties met anderen. Dit kan te wijten zijn aan het verlies van controle over hun stofwisseling, zoals vaak te zien is bij deze leeftijdsgroep, of aan de factoren die verband houden met het naleven van een streng behandelregime in een uitdagende levensfase. Een patiënte uit Zweden vertelde dat ze behalve met haar ouders nooit met iemand over de neurocognitieve impact van PKU had gesproken. Dezelfde patiënte verklaarde dat het voor haar ouders erg stressvol was geweest om de 'last' van haar PKU op hun schouders te dragen, waarbij ze haar angst uitte hoe de ziekte zich in de toekomst tot de primaire oorzaak van deze stress zou kunnen ontwikkelen. Een andere patiënte uit Duitsland beschreef hoe ze nu spijt had van de weerstand tegen de door haar ouders 'opgelegde' dieetbeperkingen, terwijl ze alleen maar het beste met haar voor hadden.

Net als leeftijdsgenoten krijgen ook jongeren met PKU te maken met sociale druk en het verlangen naar meer onafhankelijkheid, wat kan leiden tot een gebrek aan therapietrouw voor de behandeling.<sup>7</sup> Dit gedrag kan worden aangenomen ter verlichting van een aantal van de sociale stigma's die jongeren in verband brengen met hun PKU, maar kan uiteindelijk ook zorgen voor een verergering van een aantal van de gedragsymptomen waarmee deze patiënten te kampen krijgen omdat hun Phe-spiegel niet onder controle is. Studies hebben laten zien dat tijdens de overgang naar volwassenheid de therapietrouw significant afneemt als gevolg van het verlangen naar onafhankelijkheid en minder ouderlijk toezicht, sociale factoren en organisatorische problemen.<sup>7</sup>

**Uit één studie bleek dat 61,5% van de volwassenen hun stofwisseling slecht onder controle had, vergeleken met slechts 25,5% van de kinderen.<sup>29</sup>**

## Het verlangen om 'normaal te zijn' betekent dat jongeren rebelleren tegen hun behandelregime en juist in deze cruciale tijd 'verloren' raken voor klinische follow-up

Veel volwassenen met PKU in Europa zijn ofwel 'verloren geraakt' in het overgangsproces van pediatrische naar volwassenenzorg, of moeten in een pediatrische setting gezien blijven worden, die niet meer geschikt is.<sup>32</sup> In een Italiaanse studie uit 2020 werd gerapporteerd dat volwassenen heel graag buiten de pediatrische setting behandeld willen worden, en er werd gesuggereerd dat dit niet-therapietrouwe volwassenen zou kunnen aanmoedigen om zich beter aan hun behandelregime te houden.<sup>23</sup> Een geïnterviewde medisch psycholoog uit Duitsland noemde de situatie waarin patiënten met PKU na het bereiken van de leeftijd van 18 jaar verloren raken in het follow-upproces 'onethisch'. Bij deze patiënten is de therapietrouw over het algemeen laag, en zij lopen verhoogd risico op het ontwikkelen van comorbiditeiten die om regelmatige controle vragen.<sup>32</sup> Dezelfde geïnterviewde beschreef hoe veel van de opgroeiende PKU-patiënten die zij behandelde "zo klaar zijn met hun PKU", met tegenzin om zich aan de behandeling te houden tot gevolg.

In een ander interview beschreef een patiënt de omslachtige administratieve processen die bij de overgang van de

gezondheidszorg voor jongeren (scholieren) naar die voor volwassenen komen kijken. Hij verklaarde dat er vooraf geen hulp of informatie over deze procedures te krijgen was, en dat jonge mensen met PKU vaak vinden dat dit voor aanzienlijke stress zorgt.

**“ Ze hopen gewoon dat als ze er niet meer over nadenken, als ze ermee stoppen zich aan hun dieet te houden, het allemaal vanzelf zal verdwijnen, en dat gebeurt natuurlijk niet, het wordt alleen maar veel erger.”**

– Zorgprofessional, Duitsland

Eén patiënte vertelde aan deze arts hoe ze zich mentaal beter begon te voelen als ze stopte zich aan haar dieet te houden, omdat ze dan niet voortdurend aan haar ziekte herinnerd werd.

Binnen Europa zijn er aanzienlijke verschillen hoe patiënten met PKU behandeld worden zodra ze de volwassen leeftijd hebben bereikt (in Europa gewoonlijk geaccepteerd als 18 jaar). In Italië is de klinische gemeenschap er bijvoorbeeld nog niet uit welke artsen verantwoordelijk zouden moeten zijn voor volwassen PKU-patiënten, terwijl er in Denemarken één centrum is uitgerust om mensen hun hele leven lang ondersteuning te bieden.

Een extra last waarmee volwassen patiënten te kampen hebben is een groeiende zorg en een gevoel van onzekerheid over hoe de toekomst er voor PKU-patiënten uitziet, met name bij de overgang van volwassen naar geriatrische zorg. In de meeste Europese landen gaat iemand op de leeftijd van 65 jaar over naar geriatrische zorg, wat hoofdzakelijk gebaseerd is op de pensioengerechtigde leeftijd.<sup>33</sup> De eerste generatie in een vroeg stadium behandelde volwassenen met PKU (de eerste patiënten met screening via een hielprik en met levenslange behandeling van PKU) begint in Europa tot de vijftigers te behoren. Op dit moment is er nog weinig verkennend onderzoek gedaan naar het traject van de geriatrische zorg.

Onderzoekers hebben tevens hun bezorgdheid geuit over de onbekende effecten van een hoge Phe-spiegel op de ouder wordende hersenen, omdat er over dit onderwerp maar beperkt bewijs beschikbaar is.<sup>34</sup> Uit een studie bleek dat, op basis van een neuropsychologische evaluatie bij volwassenen met PKU, er met name bij oudere volwassen patiënten sprake was van neurocognitieve achteruitgang. Binnen deze onderzoekscontext werden met 'oudere' patiënten echter patiënten van in de dertig bedoeld, wat de suggestie wekt dat er een onderzoekskloof gaapt waar nodig iets aan gedaan moet worden, omdat PKU-patiënten ouder worden.<sup>35</sup>

Meerdere geïnterviewden uitten hun bezorgdheid over hoe de ervaring van ouder worden met PKU eruit zou zien. Een Italiaanse patiënt had het bijvoorbeeld over "een hiaat in het proces van ouder worden bij PKU-patiënten. In bestaande klinische data gaat het erover hoe het leven er voor een volwassene uit zal zien. En daar zit de hiaat...over het proces van ouder worden is weinig bekend". Daarnaast rapporteerden meerdere patiënten dat ze "benieuwd zijn om te zien hoe ons leven eruit zal zien als we 80 of 90 zijn".

**“ Ze hopen gewoon dat als ze er niet meer over nadenken, als ze ermee stoppen zich aan hun dieet te houden, het allemaal vanzelf zal verdwijnen, en dat gebeurt natuurlijk niet, het wordt alleen maar veel erger.”**

– Zorgprofessional, Ierland

# Relaties

## Onbegrip, ongeloof en concentratieproblemen kunnen het lastiger maken om relaties aan te gaan.

Het onderhouden van persoonlijke, professionele en familierelaties is een bron van steun, plezier en stabiliteit voor iedereen – of je nu met een zeldzame ziekte leeft of niet. Uit een EURORDIS onderzoek uit 2017 onder 2689 patiënten met een zeldzame ziekte bleek echter dat 70% rapporteerde vanwege hun zeldzame aandoening moeite te hebben met socialiseren en het aangaan van relaties met andere mensen, en dat 43% rapporteerde problemen te hebben om met anderen te communiceren.<sup>31</sup> Uit een studie bleek dat patiënten met een zeldzame ziekte (niet-PKU) onbegrip en ongeloof van anderen ten aanzien van hun ziekte als hoofdoorzaak van intermenselijke problemen rapporteerden.<sup>24</sup>

Een andere uitdaging voor PKU-patiënten is dat sommige van de neurocognitieve symptomen die verband houden met PKU, zoals concentratieproblemen en een tragere verwerkingssnelheid, problemen bij het aangaan van intermenselijke relaties kunnen veroorzaken,<sup>2</sup> zelfs bij patiënten die al vanaf hun geboorte onder behandeling staan.

Uit Bilders evaluatie van psychiatrische symptomen en aandoeningen bij PKU bleek bijvoorbeeld dat kinderen met in een vroeg stadium behandelde PKU toch nog vaak geringere sociale vaardigheden vertoonden. In hetzelfde paper werd ook gemeld dat volwassenen met vroeg behandelde PKU te kampen hadden met sociale isolatie, terugtrekkingsgedrag en gebrek aan autonomie.<sup>16</sup> Deze symptomen kunnen een probleem vormen bij het aangaan en onderhouden van bestendige relaties. Aanvullend veldonderzoek, ook al was het aan de magere kant, heeft gesuggereerd dat problemen met het aangaan van relaties voortkomen uit de neuropsychologische, gedragsmatige en sociale symptomen die sommige patiënten gedurende hun leven rapporteren en die toe te schrijven zijn aan hun PKU.<sup>14</sup>

### Er 'normaal' uitzien kan druk op patiënten leggen om hun aandoening uit te leggen, te verdedigen en proactief te bespreken

Zoals veel zeldzame aandoeningen is PKU een verborgen ziekte met comorbiditeiten en symptomen die voor anderen niet altijd zichtbaar zijn. Sommige patiënten melden dat ze moeite met relaties hebben door een gebrek aan bewustzijn bij anderen, en beschrijven dat ze zich door deze mensen onbegrepen of onder de loep genomen kunnen voelen.<sup>22</sup>

“ Ik denk dat ik [angst] misschien minder interessant vind dan wanneer het iets zichtbaar fysieks was dat me zou overkomen en dat mensen interessant zouden vinden. Ik heb niet het gevoel dat het de moeite waard is om mensen die ik niet goed ken te vertellen dat ik me algemeen een beetje meer zorgen maak.”

- PKU-patiënt, Zweden

### Ondersteunende netwerken spelen een cruciale rol bij therapietrouw

Opgroeïende en volwassen patiënten kunnen zich meer geïsoleerd gaan voelen wanneer de verantwoordelijkheid voor de behandeling van hun aandoening alleen bij hen komt te liggen, en ze niet voor ondersteuning kunnen terugvallen op familie, vrienden of sociale netwerken.<sup>23</sup> Onder deze omstandigheden kan het een hele uitdaging zijn om zich aan welke vorm van behandeling dan ook te houden, en studies hebben laten zien dat steun van familie of vrienden bevordelijk kan zijn voor het naleven van het behandelregime.<sup>11</sup> Gezien het feit dat de therapietrouw in de kindertijd groter is, is steun en betrokkenheid van de ouders bij de omgang met de ziekte cruciaal voor veel mensen die met PKU leven.<sup>11</sup>

“ De rol van ouders en familieleden in de vroege levensjaren is absoluut essentieel. Ik heb het idee dat het systeem op dit moment helemaal geen hulp biedt aan degenen die deze zware last moeten dragen (soms met meerdere kinderen met PKU in één gezin) om het dagelijks leven op de rit te krijgen.”

- PKU-patiënt, Frankrijk

Hoewel het bekend is dat neurocognitieve en psychosociale effecten door een goede therapietrouw kunnen verbeteren, kan dit toch een hele uitdaging zijn. Uit de literatuur blijkt dat een patiënt voor een goede therapietrouw in staat moet zijn om effectief te plannen, aan zelfcontrole te doen en verleidingen op het gebied van voeding te weerstaan,<sup>14</sup> en dat kan allemaal lastiger zijn als de executieve functies zijn aangetast – of als de patiënt sociaal actief is en belangrijke relaties aangaat.



Het belang van ondersteunende netwerken kwam sterk naar voren in de interviews die voor dit paper zijn gehouden, waarbij meerdere zorgprofessionals gesprekken met de familie of partner van hun patiënt de enige manier noemden om zich een duidelijk beeld te vormen of iemand zich weet te redden. Een arts uit Portugal die geïnterviewd werd, beschreef hoe de eerste barrière om de neurocognitieve impact van PKU te begrijpen vaak al het gesprek met de patiënt is. Dit probleem werd ook aangekaart door een specialist op het gebied van stofwisselingsziekten:

“ Ik moet dezelfde vraag ook stellen aan hun partner, aan hun ouders, aan hun vrienden, aan de mensen om hen heen, omdat ze vaak zelf echt niet in de gaten hebben wat er gebeurt. Het zijn juist de anderen die zich daar echt bewust van zijn.’

- Specialist stofwisselingsziekten, Spanje

Relaties met zorgprofessionals zijn essentieel, maar die hebben vaak maar weinig tijd en veel centra kampen met een gebrek aan psychologische en voedingsondersteuning.

Zorgstandaards die nodig zijn om volwassenen te helpen zich aan hun behandelregime te houden, werden in 2017 vastgelegd in Europese richtlijnen, waarin geadviseerd wordt om volwassenen met PKU hun hele leven lang één keer per jaar te zien.<sup>1</sup> Helaas wekken registergegevens de indruk dat niet alle patiënten één keer per jaar gezien worden, en dat dit gebrek aan continue zorg voor sommige patiënten ernstige neurocognitieve consequenties kan hebben.<sup>25</sup>

In een studie uit Italië werd onderzoek gedaan naar de perceptie die patiënten met een gebrekkige therapietrouw richting zorgprofessionals hadden. Uit de studie bleek dat deze patiënten de connectie met het zorgsysteem verloren en zich soms boos voelden op hun medisch team.<sup>23</sup> Patiënten rapporteerden dat, hoewel de professionals bij wie ze onder behandeling waren hun best deden om te helpen, ze vaak de kennis niet hadden hoe PKU het best kon worden aangepakt, afgezien van het beperkende dieet.<sup>23</sup> Om de zorg voor mensen met PKU te verbeteren, zijn een beter begrip en het gebruik van de juiste taal en instrumenten tussen patiënten en artsen van cruciaal belang. Een goede relatie met het zorgsysteem is onontbeerlijk om de meeste kans op therapietrouw en een fatsoenlijke behandeling van de PKU te hebben.<sup>27</sup>


“ Er is veel voor nodig om dat stapje extra te zetten en om hulp te vragen... Ik weet niet of ik die hulp [psychologische steun] had gekregen als ik er niet om had gevraagd. Het is niet iets wat ik aangeboden heb gekregen.”

- PKU-patiënt, Zweden

Daarnaast vinden veel patiënten het nuttig om in contact te worden gebracht met andere mensen met PKU die met vergelijkbare aspecten van de ziekte worstelen of geworsteld hebben. Een arts uit Denemarken vertelde tijdens het interview bijvoorbeeld hoe zij haar patiënten in contact brengt met andere mensen met PKU die zich in dezelfde situatie bevinden, en hoe ze zomerkampen en andere activiteiten organiseert om deze groepen bij elkaar te brengen.







**“ We moeten de mens  
behandelen. Niet de  
ziekte.”**

– Hoogleraar voeding en  
stofwisseling, Spanje



Deze problemen op het gebied van de interactie met zorgprofessionals worden niet alleen ervaren door mensen met PKU, maar ook in bredere zin door mensen met een zeldzame ziekte. Vanwege de lage prevalentie van hun aandoening en het gebrek aan professionele kennis, blijkt dit een veel voorkomend probleem te zijn bij mensen met een weinig voorkomende ziekte.<sup>37</sup>

“ Het kan ongemakkelijk zijn om steeds aan een reguliere arts te moeten uitleggen wat PKU...Ik geloof niet dat ik al ooit heb meegemaakt dat een arts wist wat PKU is. Dit geeft mij een onveilig gevoel.”

- PKU-patiënt, Zweden

### Vertrouwen, begrip en het herkennen van de verborgen last vormen een belangrijk onderdeel van de relatie patiënt-arts

Tijdens een interview zei een klinisch voedingsdeskundige uit Portugal dat het zijn stellige overtuiging was dat “we aandacht moeten schenken aan de realiteit van de patiënt”, en hoe hij zwaar inzet op het verschuiven van de dynamiek tussen arts en patiënt om dit te bewerkstelligen. Hij gelooft dat als je eenmaal het sociale leven van de patiënt begrijpt, de impact van het beperkende dieet verbeterd kan worden. De geïnterviewde gaf een voorbeeld van een patiënte die door hem werd gezien en bij wie behandeling met een dieet niet werkte, en hoe hij, door naar haar te luisteren en tot de ontdekking te komen dat zij door examens onder hoge druk stond, haar behandelaanpak aanpaste en ze zich beter begon te voelen. De wens om deze aanpak breder in te zetten werd geuit door een patiënt uit Turkije, die verklaarde: “We moeten het dieet aanpassen aan ons leven, nu passen we ons leven aan aan het dieet.”

Uit een onderzoek door EURORDIS [2017] bleek dat patiënten met een zeldzame ziekte hun ervaring met de gezondheidszorg slechts 2,5 van 5 punten gaven, substantieel lager dan patiënten met een chronische ziekte, vanwege een gevoel dat hun specialisten te weinig kennis of informatie hadden.<sup>31</sup> Patiënten en zorgverleners rapporteerden dat ze graag meer ondersteuning wilden bij hoe ze zich emotioneel onder hun aandoening voelden.<sup>38</sup> Voor mensen met PKU kunnen deze gevoelens erger worden door een gebrek aan specialisten binnen de volwassenenzorg, met name psychologen en voedingsdeskundigen.<sup>38</sup>

Meerdere geïnterviewde patiënten en artsen uitten hun bezorgdheid dat patiënten met PKU geen toegang tot een psycholoog hebben, waarbij een patiënt uit Italië aangaf: “Ik heb het gevoel dat als ik [een psycholoog] had, ik waarschijnlijk meer over mezelf te weten zou komen. Ik weet zeker dat er bepaalde neveneffecten op mijn sociale leven zijn waarvan ik me niet bewust ben of geen aandacht aan besteed. Maar als ik met een psycholoog zou kunnen praten, dan weet ik zeker dat ik me daar wel bewust van zou worden.”

# Werk en opleiding

## Verborgen effecten van PKU zijn het hele leven merkbaar, wat betekent dat mensen harder moeten werken om niet voor anderen onder te doen

Net als de uitdagingen die ervaren worden bij het onderhouden van relaties, kunnen de verborgen aspecten van PKU impact hebben op het vermogen van een patiënt om op het werk of op school volledig tot ontplooiing te komen. Concentratieproblemen kunnen bijvoorbeeld een

domino-effect op de werkprestaties hebben.<sup>2</sup>

Uit een Duitse studie onder 48 respondenten bleek dat slechts 19% van de volwassen patiënten met PKU een middelbareschooldiploma had gehaald, vergeleken met 38% van de algemene bevolking.<sup>40</sup> Uit een tweede studie in Duitsland bleek dat de meerderheid van de patiënten met een laat gediagnosticeerde PKU naar scholen voor speciaal onderwijs waren gegaan.<sup>41</sup> In deze tweede studie behaalden PKU-patiënten die continu onder behandeling waren geweest, diploma's van een hoger niveau.

“ Tijdens lopend onderzoek op de afdeling wordt gekeken, hoe de cohort van volwassenen met PKU het doet vergeleken met volwassenen zonder PKU... voor wat betreft succes in het afronden van voortgezet en hoger onderwijs en het vinden van betaald werk.”

– Zorgprofessional, Ierland

Factoren met betrekking tot therapietrouw kunnen ook van invloed zijn op iemands vermogen om op het werk tot volledige ontplooiing te komen.

**36%**  
van de patiënten gaf aan zich te schamen voor hun vloeibare voeding<sup>11</sup>

**33%**  
gaf aan dat zulke producten buiten de thuisomgeving niet gemakkelijk te gebruiken zijn<sup>11</sup>

**34%**  
had problemen om op reis de juiste voeding te vinden<sup>11</sup>

### Bijvoorbeeld, in een onderzoek:

Uit een interview met een arts uit Duitsland bleek dat, hoewel patiënten met PKU die aan een duidelijke cognitieve beperking lijden, zich met aanzienlijke stigmatisering geconfronteerd zien, en vaak moeite hebben om een baan te vinden of te behouden, ze vaak niet als gehandicapt genoeg beschouwd worden om in aanmerking te komen voor hulp van de overheid.

Ook werden er frustraties van een andere aard geuit door een geïnterviewde patiënt, die aangaf niet eerder de behoefte aan psychologische steun te hebben gevoeld. Onlangs werd echter bepaald dat er bij het volgende onderzoek gevraagd zou worden om een jaarlijkse afspraak met een psycholoog om de intellectuele eisen die zijn beroep aan hem stelt te bespreken, en om te kijken hoe hij hiermee beter om kan gaan.



## Opvallen – sociaal stigma en je anders voelen op school

Zoals al bij eerdere onderwerpen is onderzocht, kunnen ook de sociale aspecten van werk en school voor mensen met PKU een moeilijk te bewandelen weg zijn, waarbij 44% van de volwassen patiënten rapporteert dat zij zich vanwege hun PKU sociaal buitengesloten voelen.<sup>22</sup> Het moeten innemen van medicatie in publieke ruimtes kan er nogal eens voor zorgen dat mensen zich geïsoleerd en sociaal ongemakkelijk voelen en tot een gebrek aan therapietrouw leiden. Uit een interview met een neuroloog uit Italië bleek dat als patiënten het verband tussen hun lage Phe-spiegel en hun cognitieve prestaties eenmaal volledig hebben begrepen, de patiënt mogelijk meer gemotiveerd is om zich aan het behandelregime te houden.

Ook nadat ze van school zijn blijven PKU-patiënten sociale stigmatisering ervaren. Een geïnterviewde patiënt beschreef hoe hij voor een aanstaande zakenreis apart eten moest bereiden en niet samen met zijn collega's kon eten.

Vanwege het substantiële aantal patiënten met cognitieve inefficiënties bij wie stemmings- en angstsymptomen als comorbiditeiten gerapporteerd worden, hebben wetenschappers opgeroepen tot nader onderzoek naar de bijdrage van depressie en angst aan het neuropsychologische profiel bij PKU en de impact van deze factoren op schoolprestaties.<sup>14</sup>

Tijdens een interview beschreef een in Spanje gevestigde arts dat, hoewel breed werd aangenomen dat bij patiënten bij wie de PKU goed onder controle was er geen neurocognitieve beperkingen waren, zijn eigen ervaringen met zijn patiënten lieten zien dat zelfs therapietrouwe patiënten met een gecontroleerde Phe-spiegel problemen kenden. De arts verklaarde dat veel volwassen patiënten met PKU in zijn kliniek werkloos waren, wat betekende dat ze nog steeds afhankelijk van hun ouders waren. Er zijn duidelijk meer instrumenten en onderzoek nodig om de volledige impact van PKU op schoolprestaties beter te begrijpen, met name gezien de opmars van nieuwe behandelingen.



# Verklarende woordenlijst

In deze lijst staan de definities van de termen die in dit paper gebruikt worden.

## Fenylketonurie (PKU)

Een zeldzame stofwisselingsziekte waarbij iemand eiwitten niet goed kan afbreken, wat vaak tot cumulatieve toxische effecten op de hersenen leidt.

## Cognitief

Een term die binnen de psychologie breed wordt gebruikt om te verwijzen naar het denken en andere verwante processen in de hersenen.

## Neurocognitief

Een term die van toepassing is op diverse processen om te benadrukken dat deze tot meetbare en vaak versturende symptomen kunnen leiden.

## Psychosociale kenmerken

Een term die gebruikt wordt om iemands psychologische ontwikkeling in relatie tot diens sociale en culturele omgeving te beschrijven.

## Geestelijke gezondheid

Een toestand van welbevinden waarin iemand met de dagelijkse uitdagingen van het leven kan omgaan, productief kan werken, en in staat is een bijdrage te leveren aan de gemeenschap om hem of haar heen.

# Beschikbare bronnen

## Live Unlimited PKU campagne

De Live Unlimited campagne is erop gericht om aandacht te vragen voor de levenslange ziekte PKU, en om iedereen die met deze ziekte leeft te helpen bij beleidsmakers aan te kloppen voor betere toegang tot specialistische en regelmatige volwassenenzorg.

Meer informatie over de campagne is te vinden op: <https://liveunlimitedpku.com/> of stuur een e-mail naar de campagne op [LiveUnlimitedPKU@portland-communications.com](mailto:LiveUnlimitedPKU@portland-communications.com)

De Live Unlimited PKU campagne is gefinancierd en ontwikkeld door BioMarin in samenwerking met tien patiëntgroepen en hun leden: AMMeC (Italië), Cometa A.S.M.M.E (Padua, Italië), Les Feux Follets (Frankrijk), Svenska PKU-föreningen (Zweden), PKU Aile Derneği (Turkije), FEEMH (Spanje), DIG (Duitsland), PKUAI (Ierland), APOFEN (Portugal) en de Hongaarse Vereniging voor PKU (Hongarije).

## AMMeC (Italië)

AMMeC (Associazione Malattie Metaboliche Congenite) is een Italiaanse vereniging voor neurometabole aandoeningen die verantwoordelijk is voor het bieden van ondersteuning aan patiënten en hun familie. Tot de doelstellingen van de vereniging behoren het bevorderen van meer kennis over stofwisselingsziekten, het stimuleren van medisch wetenschappelijk onderzoek en preventie, en ervoor zorgen dat artsen die voor patiënten met deze ziekte zorgen de juiste scholing krijgen.

E-mail: [ammec@ammec.it](mailto:ammec@ammec.it)

Telefoon: +39 349 7656574



## Cometa A.S.M.M.E (Padua, Italië)

COMETA ASMME is een Italiaanse vereniging voor patiënten met een stofwisselingsziekte, waaronder PKU. De vereniging wijdt zich aan het ondersteunen van mensen die getroffen zijn door een erfelijke stofwisselingsziekte en het bevorderen van de financiering van onderzoek naar stofwisselingsziekten. Daarnaast richt Cometa ASMME zich erop, het publiek bewust te maken van zowel het bestaan als de ernst van deze ziekten, en gezondheidsinstanties bewust te maken van de specifieke en continue medische assistentie die nodig is om patiënten in de maatschappij te laten integreren.

E-mail: [info@cometaasmme.org](mailto:info@cometaasmme.org)

Telefoon: 049.8962825

## Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (Spanje)

Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias (FEEMH) is een Spaanse non-profit-organisatie met de missie om de kwaliteit van leven van mensen die getroffen zijn door een erfelijke stofwisselingsziekte te verbeteren. De organisatie doet dit door middel van workshops op het gebied van psychologie en voeding, het geven van subsidies voor het kopen van voeding met een laag eiwitgehalte, bewustmaking, samenwerking op het gebied van onderzoek, en de uitbreiding en homogenisering van de screening bij pasgeborenen op regionaal niveau.

E-mail: [federacion@metabolicos.es](mailto:federacion@metabolicos.es)

Telefoon: +34 910 82 88 20

## Svenska PKU-föreningen (Zweden)

Svenska PKU-föreningen is een Zweedse organisatie die is opgericht in 1991 en deel uitmaakt van de Rare Diagnosis Association (Vereniging voor Zeldzame Diagnoses). De vereniging wil het leven van PKU-patiënten en hun familie verbeteren. Dit wordt weerspiegeld door de doelstellingen van de vereniging, die het verspreiden van informatie over PKU, het bevorderen van meer keuze in dieetproducten en het werken aan duidelijke richtlijnen voor PKU omvatten.

E-mail: [marcus.strandepil@pku.se](mailto:marcus.strandepil@pku.se)

Telefoon: +46 73 336 58 18

## PKU Aile Derneği (Turkije)

PKU Aile Derneği is een Turkse PKU-organisatie met doelstellingen die zich concentreren rond het verbeteren van de levens van mensen die getroffen zijn door PKU. Tot deze doelstellingen behoren het geven van training op het gebied van de behandeling van mensen met PKU, het voorbereiden en implementeren van speciale educatie-/integratieprogramma's voor mensen met een handicap, en de samenwerking met relevante instellingen voor dieetproducten.

E-mail: [info@pkuaile.com](mailto:info@pkuaile.com)

Telefoon: 212 613 42 81

## Les Feux Follets (Frankrijk)

Les Feux Follets is een nationale Franse vereniging van ouders van kinderen en volwassenen met een erfelijke stofwisselingsziekte die met een streng dieet behandeld wordt, waaronder PKU. De missie van de vereniging is het overbrengen van wetenschappelijke en medische informatie via professionals, het geven van advies, families in staat stellen elkaar te ontmoeten en ervaringen uit te wisselen, en het bieden van administratieve ondersteuning aan families. Voor Les Feux Follets is het belangrijk om kinderen, jongeren, volwassenen en de mensen om hen heen bij elkaar te brengen om hen te helpen en ondersteunen bij de dagelijkse omgang met de ziekte. De vereniging probeert dit doel op verschillende manieren te bereiken, bijvoorbeeld door het organiseren van regionale workshops op het gebied van koken.

E-mail: [lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org](mailto:lesfeuxfollets@phenylcetonurie.org)

Telefoon: 06 98 87 31 31

## PKUAI (Ierland)

De PKU Association of Ireland (PKUAI), opgericht en geleid door een groep vrijwilligers uit de gemeenschap, heeft als doel mensen in Ierland die aan PKU lijden te assisteren en ondersteunen. PKUAI streeft voortdurend naar de best mogelijke kwaliteit van zorgverlening voor mensen met PKU door: het creëren van bewustzijn over deze zeldzame ziekte, het pleiten voor een meer proactieve en holistische levenslange zorg vanaf de diagnose bij pasgeborenen, doorlopend tijdens de jeugd tot op oudere volwassen leeftijd, en het bieden van een ondersteuningsnetwerk voor de gemeenschap. PKUAI is van mening dat met een meer vastberaden en wetenschappelijke benadering van de behandeling van PKU mensen die met deze zeldzame ziekte leven een betere kwaliteit van leven kunnen hebben en beter in staat zijn volledig tot ontplooiing te komen.

| E-mail: [info@pku.ie](mailto:info@pku.ie) / [communications@pku.ie](mailto:communications@pku.ie)

## Hongaarse Vereniging voor PKU (Hongarije)

Opgericht in 1990 biedt de Hongaarse Vereniging voor PKU voedingsondersteuning, zomerkampen, studiebeursprogramma's, ondersteuning voor evenementen en informatiematerialen voor gezinnen in heel Hongarije.

| E-mail: [pku@pkuegyesulet.hu](mailto:pku@pkuegyesulet.hu)

| Telefoon: +36-30/493-7738

## APOFEN (Portugal)

APOFEN is een non-profit-organisatie die in Portugal ondersteuning biedt bij PKU en andere erfelijke stofwisselingsziekten van de eiwitstofwisseling die, zij het met verschillende farmacologische benaderingen, een proteïnearm dieet als gemene deler hebben. De missie van de organisatie is het verbeteren van de kwaliteit van leven van patiënten in een nauwe relatie met al deze mensen. APOFEN promoot diverse activiteiten het hele jaar door om deze missie te volbrengen, zoals: mentorschapsprogramma's; gezinsondersteuningsprogramma's, "Young APOFEN" groep, psychologische steun; campagnes op kleuterscholen en scholen; culturele weekends voor jongvolwassenen; zomerkampen; nationale familiedagen; regionale bijeenkomsten (eilanden); kookworkshops en themabijeenkomsten.

| E-mail: [geral@apofen.pt](mailto:geral@apofen.pt)

| Telefoon: +351 917 077 569

## DIG PKU (Duitsland)

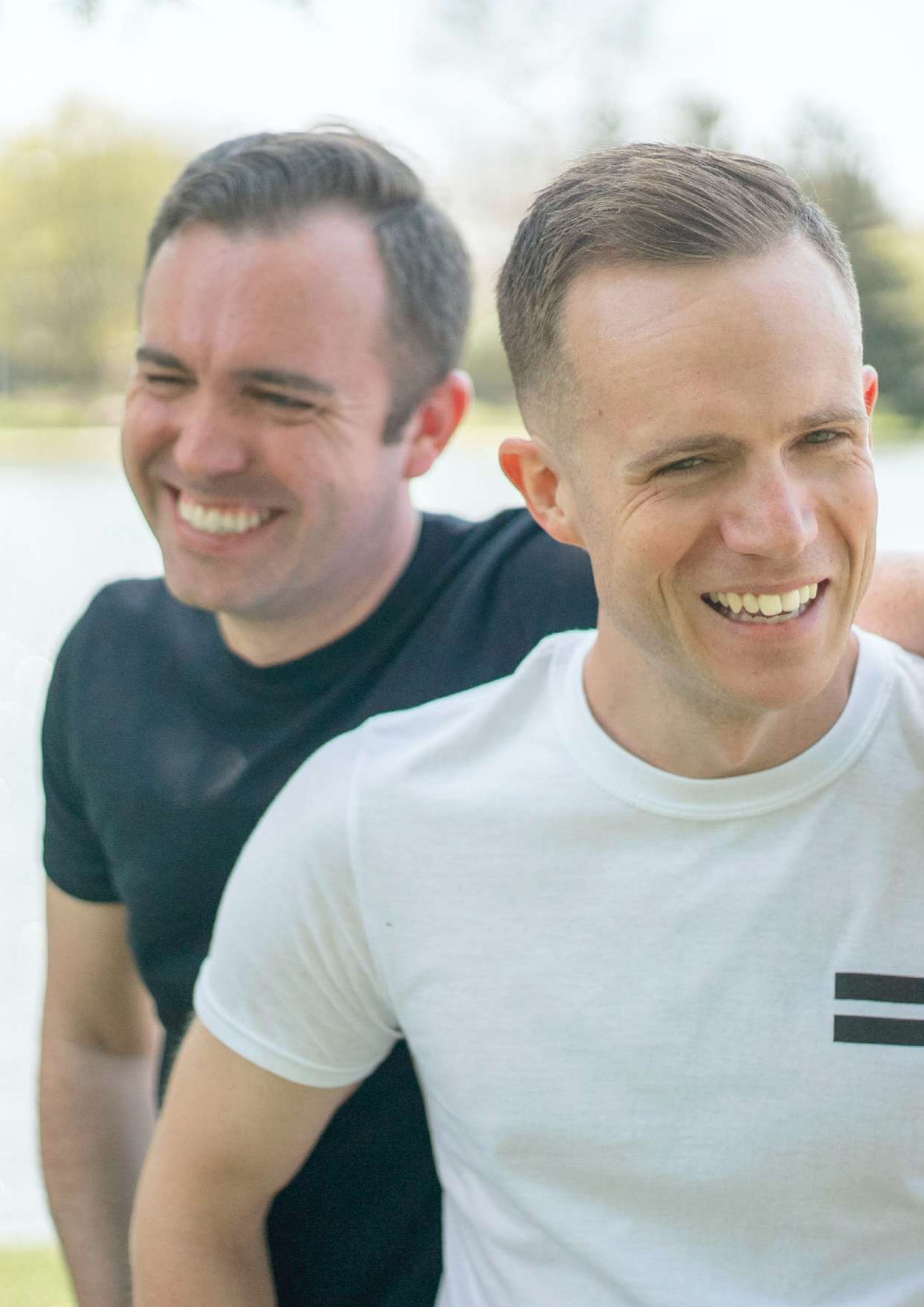
De DIG PKU is in december 1975 opgericht door 8 ouderstellen wiens kinderen de diagnose fenylketonurie (PKU) hadden gekregen. Tegenwoordig heeft de DIG PKU bijna 1900 leden en biedt ondersteuning aan PKU-patiënten, maar ook aan mensen met een verwante eiwitstofwisselingsziekte, en hun familieleden en zorgverleners.

# Referenties

1. Van Wegberg, A.M.J., Macdonald, A., Ahring, K., et al. (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12: 162. Published online 2017 Oct 12. doi: 10.1186/s13023-017-0685-2
2. Gentile, J.K., Ten Hoedt A.E., Bosch, A.M (2010) Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities – A review. *Mol Genet Metab*, 99 Suppl 1:S64-7. doi: 10.1016/j.jymgme.2009.10.183.
3. Nunn, R (2017). "It's not all in my head!" - The complex relationship between rare diseases and mental health problems. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(29). Available at: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0591-7> [Accessed June 2021]
4. Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis.* 2007;30(4):430–438
5. Webb R.T., S. McManus, et al. Evidencing the detrimental impact of the COVID-19 pandemic on mental health across Europe. *The Lancet*. Accessed at: [https://www.thelancet.com/journals/lanpe/article/PIIS2666-7762\(21\)00029-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpe/article/PIIS2666-7762(21)00029-6/fulltext) [Accessed June 2021]
6. Jurecki E.R., Cederbaum, S., Kopesky, J., et al (2017). Adherence to clinic recommendations among patients with phenylketonuria in the United States. *Mol Genet Metab*, 120(3), pp190-197. doi: 10.1016/j.jymgme.2017.01.001.

7. Vockley, J., Andersson, H., Antshel, K., et al (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 6, pp 188–200.
8. ESPKU (2015). PKU: Closing the Gaps in Care, An ESPKU benchmark report on the management of phenylketonuria within EU healthcare economies. Available at: [https://www.espku.org/wp-content/uploads/2015/06/PKU\\_report\\_FINAL\\_v2\\_nomarks.pdf](https://www.espku.org/wp-content/uploads/2015/06/PKU_report_FINAL_v2_nomarks.pdf) [Accessed June 2021]
9. Macdonald, A., van Wegberg, A.M.J., Ahring, K., et al (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15, Article number: 171 (2020)
10. Barta A., Sumanzski C., Turgonyi Z., et al. (2020) Health Related Quality of Life assessment among early-treated Hungarian adult PKU patients using the PKU-QOL adult questionnaire. *Mol Genet Metab Rep* 23: 100589 Published online 2020 Apr 22. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100589
11. Cazzorla, C., Bensi, G., Biasucci, G. (2018) Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep* 2018 Jul 11;16, pp. 39–45. doi:10.1016/j.ymgmr.2018.06.007. eCollection 2018 Sep.
12. Singh, R., Cunningham, A., Mofidi, S., et al. (2016) Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab Jun*;118(2), pp. 72–83. doi:10.1016/j.ymgme.2016.04.008.
13. Enns, G.M., Koch, R., Brumm, V., et al. (2010) Suboptimal outcomes in patients with PKU treated early with diet alone: Revisiting the evidence. *Mol Genet Metab*, 101(2–3), pp 99–109. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.05.017. Epub 2010 Jun
14. Ashe, K., Kelso, W., Farrand, S et al (2019). Psychiatric and Cognitive Aspects of Phenylketonuria: The Limitations of Diet and Promise of New Treatments. *Front Psychiatry*, 10: 561. doi: 10.3389/fpsy.2019.00561
15. PKU Living (2020). Phe in the brain. Available at: <https://www.pkuliving.eu/about-pku/phe-in-the-brain>. [Accessed June 2021]
16. Brumm, V.L., Bilder, D., and Waisbren, S.E. (2010) Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab*, 99(1), pp 59–63. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.10.182.
17. Weglage, J., Fromm, J., van Teeffelen-Heithoff, A., et al. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long-term study. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110, pp 544–548
18. Sachdev, P.S., Blacker, D., Blazer, D.G., et al (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nature reviews; Neurology*. Advanced online publication, pp. 1–9. Available at: [https://escholarship.org/content/qt77g8t63q/qt77g8t63q\\_noSplash\\_59d7fb60fc063e6dba5c393fe7ea300.pdf](https://escholarship.org/content/qt77g8t63q/qt77g8t63q_noSplash_59d7fb60fc063e6dba5c393fe7ea300.pdf) [Accessed June 2021]
19. Vizzotto A.D.B., de Oliveira A.M., Elkis H., Cordeiro Q, Buchain P.C. (2013) Psychosocial Characteristics. In: Gellman M.D., Turner J.R. (eds) *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9\\_918](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1005-9_918)
20. P. György, P. Ionela, et al. Joint Action on Mental Health and Well-being. (2017). Available at: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/mental\\_health/docs/2017\\_depression\\_suicide\\_ehealth\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/mental_health/docs/2017_depression_suicide_ehealth_en.pdf) [Accessed June 2021]
21. World Health Organization (2018). Fact sheets on sustainable development goals: health targets. Available at: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0017/348011/Fact-sheet-SDG-Mental-health-UPDATE-02-05-2018.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0017/348011/Fact-sheet-SDG-Mental-health-UPDATE-02-05-2018.pdf) [Accessed June 2021]
22. Ford S, O'Driscoll M, MacDonald A (2018). Living with Phenylketonuria: lessons from the PKU community. *Mol Genet Metab Rep*, 17: pp 57–63. 10.1016/j.ymgmr.2018.10.002
23. Borghi, L., Moreschi, C., Toscano, A., et al (2020). The PKU & ME study: A qualitative exploration, through co-creative sessions, of attitudes and experience of the disease among adults with phenylketonuria in Italy. *Mol Genet Metab Rep*. 2020 Jun; 23: 100585. Published online doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100585
24. S. Ford, M. O'Driscoll, et al. (2018). Reproductive experience of women living with phenylketonuria. *Mol Genet Metab*. (17). Pp. 64–68. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2018.09.008
25. Blau, N., Bélanger-Quintana A., Demirkol M., et al. (2010). Management of phenylketonuria in Europe: Survey results from 19 countries. *Mol Genet Metab Feb*;99(2) pp 109–15. doi: 10.1016/j.ymgme.2009.09.005
26. Evinç SG, Pektaş E, Foto-Özdemir D, et al. (2018). Cognitive and behavioral impairment in mild hyperphenylalaninemia. *Turk J Pediatr*, 60(6), pp. 617–624. doi: 10.24953/turkjped.2018.06.001.
27. Fonnesebeck CJ, McPheeters ML, Krishnaswami S et al (2013). Estimating the probability of IQ impairment from blood phenylalanine for phenylketonuria patients: a hierarchical meta-analysis. *J Inherit Metab Dis* 2013 Sep;36(5):757–66. doi: 10.1007/s10545-012-9564-0.
28. Bartus, A., Palasti, F., Juhasz, E., et al. (2018) The influence of blood phenylalanine levels on neurocognitive function in adult PKU patients. *Metabolic Brain Disease*, 33, pp. 1609–1615 (2018)
29. Brown, C.S. and Lichter-Konecki, U. (2015) Phenylketonuria (PKU): A problem solved? *Mol Genet Metab*, Mar;(6), pp.8–12. Doi: 10.1016/j.ymgmr.2015.12.004
30. Romani, C., Manti, F., Nardecchia, F., et al. (2019). Adult cognitive outcomes in phenylketonuria: explaining causes of variability beyond average Phe levels. *Orphanet J Rare Dis*, Nov 28;14(1):273. doi: 10.1186/s13023-019-1225-z
31. Eurordis (2017). Juggling care and daily life: The balancing act of the rare disease community. A Rare Barometer survey. Available at: [http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rbv/2017\\_05\\_09\\_Social%20survey%20leaflet%20final.pdf](http://download2.eurordis.org.s3.amazonaws.com/rbv/2017_05_09_Social%20survey%20leaflet%20final.pdf) [Accessed June 2021]
32. Ceberio, L., Hermida, A., Venegas, E., et al (2019) Phenylketonuria in the adult patient. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 7(6), pp 265 – 276. <https://doi.org/10.1080/21678707.2019.1633914>
33. L. Alderslade. (2020) What age is considered 'old'? *Aged Care Guide*. Accessed at: <https://www.agedcareguide.com.au/talking-aged-care/what-age-is-considered-old> [June 2021]
34. A. Romani, F. Manti, et al. (2020). Cognitive Outcomes and Relationships with Phenylalanine in Phenylketonuria: A Comparison between Italian and English Adult Samples. *Pub Med*. DOI: 10.3390/nu12103033
35. J. Weglage, J. Fromm, et al. (2013). Neurocognitive functioning in adults with phenylketonuria: Results of a long term study. *Mol Genet Metab*. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.08.013
36. Burlina, A., Leuzzi, V., Spada, M., et al (2021). The management of phenylketonuria in adult patients in Italy: a survey of six specialist metabolic centers. *Curr Med Res Opin Mar*;37(3), Pp. 411–421. doi: 10.1080/03007995.2020.1847717. Epub 2021 Feb
37. Uhlenbusch, N., Lowe, B. and Depping, M. (2019). Perceived burden in dealing with different rare diseases: a qualitative focus group study. *BMJ Open* 2019;9:e033353. doi:10.1136/bmjopen-2019-033353
38. Eurordis (2021). Improve our experience of healthcare: Key findings from a survey on patients' and carers' experience of medical care for their rare diseases. Available at: [https://download2.eurordis.org/rbv/HCARE/HCARE\\_FS\\_long.pdf](https://download2.eurordis.org/rbv/HCARE/HCARE_FS_long.pdf) [Accessed June 2021]
39. Burton, BK., Bradford Jones, B., Cederbaum, S., et al. (2018). Prevalence of comorbid conditions among adult patients diagnosed with Phenylketonuria. *Mol Genet Metab Nov*;125(3), pp. 228–234. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.09.006. Epub 2018 Sep 12
40. Mütze, U., Roth, A., Weigel, J.F.W., et al (2011). Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *Mol Genet Metab Dis*, 34(3), pp. 701–9. doi: 10.1007/s10545-011-9284-x. Epub 2011 Feb 9.
41. Mütze, U., Thiele A. G., et al. (2016). Ten years of specialized adult care for phenylketonuria. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 11. 27. <https://orjrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-016-0410-6>





# Disclaimer

Dit position paper, gepresenteerd onder de PKU Live Unlimited campagne, werd opgesteld in samenwerking met 10 patiëntgroepen en gefinancierd door BioMarin. Deze patiëntgroepen hebben concrete en constructieve inzichten geleverd om het position paper te helpen vormgeven.

Dit position paper presenteert de analyse van het team van de Live Unlimited PKU campagne met betrekking tot de neurocognitieve en psychosociale effecten van PKU. Het is uitsluitend opgesteld voor informatieve doeleinden, ontleend aan bestaande literatuur. Dit position paper is niet bedoeld als een professionele opinie. De PKU Live Unlimited campagne geeft geen garanties of bedenkingen aangaande dit paper en de hierin aanwezige informatie. Noch BioMarin, noch enige persoon of rechtspersoon die namens BioMarin optreedt aanvaardt enige aansprakelijkheid voor de informatie in dit paper of het gebruik hiervan. BioMarin wil met name benadrukken dat dit paper niet bedoeld is als een aansporing om een bepaald geneesmiddel voor te schrijven, te leveren, toe te dienen, aan te bevelen, te kopen of te verkopen.

## **Auteursrecht**

Auteursrecht BioMarin International Limited, 2021.

Vermenigvuldiging is toegestaan mits de bron wordt vermeld, tenzij anders is bepaald.



LIVE **PKU**  
UNLIMITED



