

# Informatie voor de huisarts over

## Phenylketonurie



VSOP



# Algemene aandachtspunten bij de begeleiding van patiënten met zeldzame ziekten

---

Afhankelijk van het ziektebeeld kunnen bepaalde aandachtspunten in het overzicht *niet of minder* van toepassing zijn. Verschillende van de hieronder genoemde aandachtspunten zijn vanzelfsprekend, maar voor de volledigheid opgenomen. Het overzicht is voortgekomen uit meningsvormend onderzoek naar de taakopvatting van huisartsen op het gebied van neuromusculaire ziekten\* en geschikt gemaakt voor zeldzame ziekten in het algemeen.

## Na het stellen van de diagnose

- De patiënt op korte termijn actief benaderen zodra de specialistische diagnose bekend is.
- Zo nodig navragen hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling door de patiënt en/of de ouders is ervaren; nagaan of iets in die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie negatief beïnvloed heeft.
- Toetsen in hoeverre de patiënt en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Navragen welke afspraken met de patiënt en/of de ouders gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreken met de patiënt en/of de ouders wat van de huisarts verwacht kan worden aan behandeling en begeleiding.

## Gedurende de ziekte

- Afspreken met betrokken behandelaars wie hoofdbehandelaar is en het beloop van de ziekte bewaakt.
- Beleid afspreken en blijven afstemmen met hoofdbehandelaar (en overige specialisten).
- Eerste aanspreekpunt zijn voor de patiënt, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Zelf behandelen/begeleiden/verwijzen bij medische klachten of problemen zonder specifieke ziektegebonden risico's, tenzij anders afgesproken met hoofdbehandelaar.
- Kennis hebben van de effecten van de ziekte op gewone aandoeningen zoals longontsteking, blaasontsteking, griep(vaccinatie).
- Bewust zijn van extra ziektegebonden risico's en de patiënt en de betrokkenen daarop attenderen.
- Doorverwijzen naar de juiste hulpverleners bij complicaties.
- Alert zijn op fysieke of emotionele uitputting van de naaste omgeving bij (zwaarder wordende) mantelzorgtaken.
- Signaleren van en anticiperen op niet-medische vragen en problemen ten gevolge van diagnose en ziekte.
- Ondersteunen bij praktische en psychosociale hulpvragen (aanpassingen, voorzieningen).
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte met zich meebrengt.
- Anticiperen op vragen rondom het levenseinde.

## Rondom het levenseinde

- Bewust zijn van en de patiënt en de betrokkenen attenderen op extra ziektegebonden risico's in deze fase.
- Wensen rond levenseinde tijdig bespreken en alert zijn op mogelijke (latere) veranderingen hierin.
- Zorgen dat de dienstdoende huisartsen (o.a. de huisartsenpost) bekend zijn met de patiënt en met de speciale kenmerken en omstandigheden die de ziekte in deze fase met zich meebrengt.
- Beleid afspreken voor crisissituaties.
- Zo nodig inschakelen van thuiszorg.
- Anticiperen op een eventuele opname in een ziekenhuis, verpleeghuis of hospice, mochten de omstandigheden in de overlijdensfase dit noodzakelijk maken.
- Verlenen van palliatieve zorg/stervensbegeleiding.
- Verlenen van nazorg aan nabestaanden.

\* *Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk' 2006 E.C. Eijssens.*

# Phenylketonurie

Phenylketonurie (PKU) is een autosomaal-recessief erfelijke stofwisselingsziekte en heeft, indien onbehandeld, als hoofdkenmerk mentale retardatie. Andere symptomen kunnen o.a. zijn: epilepsie, ernstige gedragsproblemen, hypopigmentatie van huid en haren en/of een groeiachterstand. Alle pasgeborenen in Nederland worden door middel van een hielprik op PKU gescreend. Vroegtijdig stellen van de diagnose en start van de behandeling zijn zodoende mogelijk. Tegenwoordig worden daarom eigenlijk geen klinische verschijnselen van PKU meer gezien. Schade ontstaat doordat het aminozuur phenylalanine (Phe) niet of onvoldoende wordt afgebroken. Door de hoge Phe-concentratie in het bloed worden verschillende processen in de hersenen verstoord. Hoe de hoge Phe-bloedconcentratie tot hersenbeschadiging/mentale retardatie kan leiden, is niet precies bekend. Hoge Phe-concentraties leiden tot vorming van phenylketonen. Phenylketonen worden uitgescheiden via de urine. In bijna alle gevallen wordt PKU veroorzaakt door een gebrek aan het enzym phenylalaninehydroxylase (PAH) dat normaliter Phe omzet in het niet-schadelijke tyrosine. Bij 1-2% van de patiënten is de oorzaak een gebrek aan de cofactor tetrahydrobiopterine (BH4). De symptomatische behandeling van PKU bestaat uit een sterk Phe-beperkt dieet. In het dagelijks leven betekent dit een sterke beperking van natuurlijke eiwitten in de voeding en suppletie met een kunstmatig bereid eiwitpreparaat, dat alle aminozuren (zonder Phe) en vitamines, mineralen etc. bevat. Vroegtijdige start hiermee is essentieel en levenslange voortzetting is nodig. Monitoren van de bloedwaarden van Phe bij zowel kinderen als volwassenen is daarbij van belang. Goede begeleiding en ondersteuning voor patiënten (en hun gezinsleden) dragen bij aan de therapietrouw.

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** Bij 180.000 geboorten is de prevalentie in Nederland ongeveer 1/16.000. De huisarts met een normpraktijk van 2.500 patiënten die dertig jaar werkt, heeft op basis van deze cijfers, op zijn hoogst één patiënt met PKU in zijn praktijk. Door het erfelijke aspect zullen er per praktijk soms meerdere patiënten uit een gezin zijn.
- **Incidentie** Elk jaar worden er in Nederland ongeveer 8-15 kinderen met PKU geboren.
- **Geslachtsverdeling** De geslachtsverdeling is gelijk.
- **Leeftijd** Zonder behandeling wordt de ziekte vaak vanaf de leeftijd van circa zes maanden duidelijk.
- **Etniciteit** In het oostelijk deel van Turkije is de prevalentie hoger (1/5.000). In deze streek wordt veelvuldig binnen een gesloten gemeenschap getrouwd.
- **Geografische spreiding** In Nederland verschilt de prevalentie per provincie. Zo komt PKU vaker voor in Limburg (1/8.250) dan in Zuid-Holland (1/33.600).

### Erfelijkheid en etiologie

- **Erfelijkheid** PKU is een autosomaal-recessief erfelijke stofwisselingsziekte. Ouders die beiden drager zijn van de mutatie hebben per kind 25% risico dat het PKU heeft. Meestal wordt pas na de geboorte van een kind met PKU vastgesteld dat beide ouders drager zijn. Wanneer één ouder drager is en de andere ouder is aangedaan met PKU, dan bestaat een risico van 50% dat hun kind PKU heeft.
- **Etiologie** In de meeste gevallen (98%) is er gebrek aan phenylalaninehydroxylase (PAH) in de lever. Dit enzym zorgt voor de omzetting van het essentiële aminozuur phenylalanine (Phe) in het aminozuur tyrosine. Het gen

voor dit enzym bevindt zich op chromosoom 12. Er zijn meer dan 580 verschillende mutaties in dit gen bekend. Door het gebrek aan PAH ontstaan verhoogde waarden van Phe in bloed en weefsels met lage/laagnormale tyrosinebloedwaarden. Hoe de hoge concentratie Phe in het bloed tot hersenschade leidt, is niet precies bekend. De hoge concentratie Phe leidt tot vorming van phenylketonen, die via de urine worden uitgescheiden. Tyrosine is nodig bij de aanmaak van neurotransmitters, huidpigment (melanine) en schildklierhormoon (thyroxine). Schildklierproblematiek is echter niet bij onbehandelde, en ook niet bij behandelde, PKU-patiënten beschreven.

### Varianten

- **Klassieke PKU** Aanvankelijk werd de term klassieke PKU gereserveerd voor die patiënten die, onbehandeld, op basis van de klinische symptomen en verschijnselen en phenylketonen in de urine, werden herkend. Tegenwoordig ontbreekt (door vroege start van adequate behandeling) de klinische presentatie en zijn de Phe-concentratie in het bloed en de phenylketonen in de urine veelal lager. Onderscheid tussen klassieke PKU en mildere vormen is daarom moeilijk. Er wordt in het algemeen gesproken van PKU of van PAH-deficiëntie.
- **Hyperphenylalaninemie (HPA)** Bij HPA zijn de Phe-concentraties slechts licht verhoogd (120-360 µmol/l) en is behandeling niet nodig. Met vrouwelijke patiënten worden specifieke vervolgfafspraken gemaakt omdat behandeling voorafgaand aan en tijdens een eventuele zwangerschap noodzakelijk is (zie Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap).

- **BH<sub>4</sub>-deficiëntie** Bij circa 1-2% van de patiënten met verhoogde Phe-concentraties is het gen voor één van de enzymen, die betrokken zijn bij de stofwisseling van tetrahydrobiopterine (BH<sub>4</sub>), gemuteerd. BH<sub>4</sub> is een cofactor voor het enzym PAH. Het heeft daarnaast een rol bij de productie van neurotransmitters. Bij deze genmutatie ontstaan (door gebrek aan BH<sub>4</sub>) licht verhoogde concentraties van Phe in bloed en daarnaast verlaagde concentraties van een aantal neurotransmitters: dopamine, (nor)adrenaline en serotonine. Ten gevolge van het tekort aan neurotransmitters staat bij deze kinderen, naast het beeld van een vertraagde ontwikkeling, neurologische problematiek (o.a. hypo-/hypertonie, speekselvloed, soms epilepsie en/of kleine schedel) op de voorgrond. Deze vorm werd ook wel maligne PKU genoemd. Tegenwoordig wordt liever gesproken van BH<sub>4</sub>-deficiënties.

### **Beloop**

- **Verschijnselen** Kinderen met PKU zijn bij de geboorte meestal normaal. Door de Phe-verhoging wordt (zonder behandeling) vanaf circa zes maanden na de geboorte een vertraagde ontwikkeling duidelijk. De hersenschade leidt tot irreversibele (ernstige) mentale retardatie, neurologische klachten (epilepsie) en ernstige gedragsproblemen (concentratieproblemen, druk gedrag). Ook huidklachten (hypopigmentatie en eczeem) worden gezien. Een groeiachterstand (laag geboortegewicht, groeivertraging baby/peuterleeftijd) en hartafwijkingen kunnen voorkomen.
- **Prognose** Bij een tijdig gestarte en gecontinueerde goede behandeling is de (mentale) ontwikkeling van het kind met PKU in principe normaal en is er ook geen beperking in de levensverwachting. Ten opzichte van de algemene populatie wordt door deze kinderen wel vaker speciaal onderwijs gevolgd dan op basis van IQ zou mogen worden

verwacht. Levenslange behandeling is nodig o.a. omdat de cognitieve functie samenhangt met de regulatie van de Phe-bloedconcentratie (zie Symptomen).

### **Diagnose**

- De diagnose wordt gesteld door de kinderarts in een universitair medisch centrum op basis van de verhoogde Phe-concentratie in het bloed. Urine-onderzoek heeft, behalve voor het uitsluiten van de BH<sub>4</sub>-deficiënties, weinig aanvullende waarde.
- De verschijnselen ontwikkelen zich geleidelijk bij een hoge Phe-bloedconcentratie. De diagnose kan daarom alleen vroeg gesteld worden via screening van alle pasgeborenen.
- Sinds 1974 worden kinderen in geheel Nederland gescreend op PKU. Met een hielprik wordt, binnen 72-168 uur na de geboorte, bloed afgenomen door de verloskundige, de verpleegkundige van het consultatiebureau of in het ziekenhuis. Bij Phe-waarden boven 400 µmol/l wordt het kind direct door de huisarts verwezen naar de kinderarts van een universitair medisch centrum. Bij waarden tussen de 200 en 400 µmol/l wordt de test zo snel mogelijk herhaald, na aanvraag door de regionale medisch adviseur van het RIVM. Bij een tweede afwijkende test (≥ 200 µmol/l) dient dezelfde dag verwezen te worden naar een universitaire kinderkliniek (zie Consultatie en verwijzing). Bij waarden lager dan 200 µmol/l is geen actie nodig.
- Bij alle kinderen met HPA wordt het gebrek aan de cofactor BH<sub>4</sub> onderzocht door middel van bloed- en urineonderzoek. Het klinisch beeld van BH<sub>4</sub>-deficiëntie met progressieve neurologische achteruitgang is ernstig en vraagt een andere behandeling dan PKU, waarbij het dieet zelden een plaats heeft.
- DNA-onderzoek kan bijdragen aan het bepalen van de ernst van de PAH-deficiëntie en een indicatie geven over de respons op BH<sub>4</sub>.

## **SYMPTOMEN**

### **Klassieke PKU**

- **Eerste symptomen** Het kind met PKU is bij de geboorte meestal normaal. Door de neonatale screening kan meestal vroegtijdig worden gestart met de behandeling. Het merendeel van de symptomen wordt daarom tegenwoordig (bij patiënten geboren na 1974) zeer zelden tot niet gezien. De genoemde symptomen treden vooral op bij onbehandelde patiënten en ook de mate waarin de patiënt Phe kan verdragen, is medebepalend. Aangenomen wordt dat de meeste symptomen zich geleidelijk ontwikkelen, naarmate hogere Phe-concentraties gedurende langere tijd de cerebrale ontwikkeling nadelig beïnvloeden. Enkele symptomen (laag geboortegewicht, hartafwijkingen) ontstaan echter voor de geboorte.
- **Braken** PKU-patiënten kunnen met name gaan braken, wanneer eiwitrijke voeding niet wordt verdragen.
- **Mentale retardatie** Bij onbehandelde kinderen is het belangrijkste kenmerk de mentale retardatie. Hoge Phe-concentraties kunnen, met name tijdens de kinderleeftijd,

tot irreversibele beschadiging van de hersenen en daarmee tot lagere IQ-niveaus leiden. Het IQ kan tussen patiënten variëren, maar bijna alle onbehandelde kinderen zouden waarschijnlijk een IQ lager dan 60 hebben. Echter, bij tijdige start van de behandeling is het verschil tussen de (mentale) ontwikkeling van kinderen met PKU en die van kinderen zonder PKU minder groot. Ten opzichte van de algemene populatie ligt het IQ-niveau wel iets lager (-5 IQ-punten) en wordt vaker (mogelijk niet specifiek aan het IQ gerelateerd) speciaal onderwijs gevolgd.

- **Cognitieve problemen** Er zijn aanwijzingen dat ook na de kinderleeftijd, hoge waarden van Phe in het bloed het cognitieve functioneren negatief kunnen beïnvloeden. Na de kinderleeftijd leiden hogere Phe-concentraties (> 360 µmol/l) meer tot reversibele beschadiging met waarschijnlijk minder optimale hogere hersenfuncties (executieve functies) en soms ook gedragsproblemen tot gevolg. Patiënten ervaren o.a. problemen met planning en concentratie.

- **Epilepsie** Epilepsie komt bij onbehandelde patiënten vrij vaak voor. Ongeveer een derde van deze groep krijgt geregeld aanvallen en circa 80% heeft EEG-afwijkingen. De epileptische aanvallen kunnen soms lastig te onderkennen zijn. Zo kan men aanvankelijk denken aan andere vormen van aanvallen (bijvoorbeeld koortsstuipen). Epilepsie bij behandelde patiënten is niet het gevolg van PKU.
  - **Gedragsproblemen** Bij onbehandelde patiënten kunnen gedragsproblemen als hyperactiviteit, agressiviteit en onrust door verhoogde Phe-concentraties voorkomen. Hoge Phe-concentraties bij patiënten die hun dieet volgen, kunnen aanleiding zijn voor geïrriteerdheid en concentratieproblemen. Sommige PKU-patiënten kunnen in zichzelf gekeerd zijn. Ook depressieve klachten kunnen voorkomen. Daarnaast kunnen PKU-patiënten het gevoel hebben anders te zijn door hun ziekte en behandeling.
- Overige symptomen**
- **Groeiachterstand** Ten gevolge van maternale PKU kan intra-uterien een groeiachterstand optreden. Ook bij behandelde kinderen met PKU kan in de eerste 3 jaar enige vertraging in de groei worden gezien.

- **Huidafwijkingen** PKU-patiënten kunnen een lichte of geelkleurige huid hebben door verminderde pigmentvorming. Ook de haarkleur kan licht zijn. Door de verminderde tyrosine-aanmaak is de aanmaak van melanine verstoord. Bij tijdige behandeling wordt tyrosine voldoende aangevuld en ontstaan de lichte huid- en haarkleur niet. Ook eczeem-achtige huidafwijkingen kunnen bestaan. Daarnaast kan de lichaamsgeur onaangenaam zijn (omschreven als 'muisgeur') ten gevolge van een metabooliet van Phe.
- **Gebitsafwijkingen** Soms is er een forse kaak met ruimte tussen de tanden.
- **Skeletafwijkingen** Soms heeft het kind een kleine schedel. Schedelafwijkingen kunnen ook ontstaan bij maternale PKU (zie Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap).
- **Hartafwijkingen** Bij kinderen van moeders met PKU (maternale PKU) kunnen, bij onvoldoende behandeling voor en tijdens de zwangerschap, hartafwijkingen voorkomen. Daarnaast zijn in Nederland enkele kinderen met PKU beschreven die een hartafwijking hadden (o.a. transpositie van de grote vaten, ventrikel septum defect).

## BELEID

### Algemeen

- **Multidisciplinair team** De coördinatie van de zorg is in handen van een multidisciplinair specialistisch team. De samenstelling hiervan kan per centrum verschillen. De hoofdbehandelaar is meestal een kinderarts of internist, gespecialiseerd in stofwisselingsziekten, in een universitair medisch centrum. Sommige volwassenen worden behandeld door een kinderarts met PKU-expertise, omdat niet in alle metabole centra een internist met PKU-expertise beschikbaar is. Samen met de diëtiste vormt de kinderarts/internist de kern van het team. Ook verpleegkundigen, klinische biochemici, psychologen en maatschappelijk werkers maken meestal deel uit van het expertise team. Daarnaast zijn soms een (kinder-) neuroloog en een klinisch geneticus op consultatieve basis betrokken. De controlefrequentie is o.a. afhankelijk van de leeftijd en de Phe-bloedwaarden (zie Bijlage Tabel 1).
- **Zorgcoördinatie** De patiënt, de huisarts en het multidisciplinaire team kunnen afspraken maken over de zorgcoördinatie (bijvoorbeeld over de rol van de huisarts in acute situaties en bij psychosociale begeleiding).
- **Monitoring** Om hersenschade te voorkomen, moet de Phe-concentratie in het bloed binnen streefwaarden blijven. De Phe-bloedwaarden worden daarom regelmatig bepaald (zie Bijlage Tabel 1). Ouders en patiënten worden geïnstrueerd om zelf thuis bloed via een hielprik (bij kinderen tot 1 jaar) of een vingerprik af te nemen. De bloeddruppels worden net als bij de screening opgevangen op een formulier of in een microbuisje en verzonden naar het laboratorium. De concentraties dienen 'laag' en constant te zijn. Daarnaast vindt poliklinische controle plaats, waarbij groei en ontwikkeling worden gevolgd. De vroege kindertijd en zwangerschap zijn redenen voor frequentere controle (zie Bijlage Tabel 1).

### Klassieke PKU

- **Dieet** De behandeling voor PKU is een phenylalanine-beperkt dieet. Een zo snel mogelijke start, in ieder geval binnen 10 dagen na de geboorte, is van belang. De behandeling wordt gestart bij Phe-concentratie van 360 µmol/l of hoger. Flesgevoede zuigelingen krijgen een aminozuren-preparaat. Borstvoeding kan worden gegeven. De hoeveelheid hangt af van de Phe-concentraties. De borstvoeding wordt aangevuld met een aminozuren-preparaat (zie Erfelijkheidsvoorlichting en zwangerschap). Wanneer de behandeling op latere leeftijd wordt gestart, is eerder opgetreden hersenschade niet meer omkeerbaar. Behandeling voorkomt met name hersenschade (mentale retardatie, epilepsie, gedragsproblemen) en beperkt daarnaast ook de huidklachten. Het gespecialiseerde PKU-team stelt op basis van de individuele situatie een behandelplan op. De meeste patiënten volgen een eiwitbeperkt dieet. Natuurlijke eiwitten bevatten aminozuren die essentieel zijn voor de groei en ontwikkeling. Daarom moeten deze weer worden aangevuld met een Phe-vrij aminozuurpreparaat dat alle andere aminozuren en daarnaast ook vitamines, mineralen, etc. bevat. Voorbeelden hiervan zijn volledig Phe-vrije zuigelingenvoeding, repen en dranken. De totale hoeveelheid eiwit die een patiënt met PKU op deze manier nuttigt, is normaal en bestaat dus deels uit natuurlijk eiwit en deels uit een Phe-vrij aminozuurpreparaat. De totale hoeveelheid eiwit die wordt gegeven, wordt samengesteld volgens de landelijke richtlijnen. De hoogte van de toegestane Phe in de voeding (natuurlijk eiwit) is afhankelijk van de gemeten Phe-concentratie in het bloed. Steeds weer wordt de hoeveelheid Phe in de voeding op basis van deze Phe-concentraties aangepast. Het dieet dient levenslang gevolgd te worden.

Voor een zeer kleine groep van patiënten met HPA, waarbij de Phe-concentratie in het bloed < 360 µmol/l blijft, is geen dieet nodig.

Voedingsproducten die veel natuurlijk eiwit en dus Phe bevatten, zijn verboden (zie Bijlage Tabel 2). Bij gebruik van Phe-arme voedingsmiddelen hoeft de genuttigde hoeveelheid Phe niet te worden berekend. Het is van belang dat de geringe hoeveelheid natuurlijk eiwit wordt aangevuld met het aminozuurpreparaat. Het is voor de patiënt mogelijk schadelijker om geen aminozuur-aanvulling op het dieet te hebben, dan (incidenteel) het dieet niet te volgen.

- **Therapietrouw** Bij kinderen kan het (o.a. vanwege de smaak van het preparaat) moeilijk zijn om de dagelijkse benodigde hoeveelheid (3 of meer porties) in te nemen.
- **Ziekte en koorts** Verminderde eetlust bij ziekte en koorts kan ook tot onvoldoende inname van aminozurenpreparaten leiden. Door een hogere energiebehoefte (koorts) wordt het eigen lichaamseiwit afgebroken. Zo ontstaat een te hoge Phe-concentratie, waardoor vervolgens minder natuurlijk eiwit genuttigd kan worden en juist meer aminozuurpreparaat moet worden gebruikt.
- **Complicaties bij het dieet** Door het dieet kunnen bijvoorbeeld vitaminegebreken (o.a. B12) en osteoporose ontstaan. Zo nodig wordt op advies van de diëtiste de voeding aangevuld met vitamine D, calcium of andere preparaten (bijvoorbeeld ijzer, visolie). Vooral tijdens de groei worden o.a. suikers (bijvoorbeeld dextrine maltose) geadviseerd als aanvullende energiebron. Door het gebruik van extra koolhydraten, de suikers en zuren in de aminozuurpreparaten en de meerdere eetmomenten op de dag (bij kleinere porties) is de kans op cariës en tanderosie groter. Goede gebitsverzorging en tandheelkundige zorg zijn daarom van belang.
- **BH4-preparaten** Een klein aantal patiënten kan, naast het dieet, worden behandeld met BH4-preparaten (bijvoorbeeld sapropterine Kuvan®). Soms worden hierbij bijwerkingen als hoofdpijn en rhinorroe (>10%) gezien en nader wetenschappelijk onderzoek hiernaar is nodig. Sapropterine wordt in het Farmacotherapeutisch Kompas vermeld bij de niet-geclassificeerde preparaten.
- **Epilepsie** Normaliter worden PKU-patiënten zelden of nooit door de (kinder-)neurologen gezien. Echter bij epilepsie ziet de (kinder-)neuroloog de patiënt 1-4 keer per jaar. Zo nodig is er vaker contact. De behandeling van epilepsie is specialistisch maatwerk.

- **Diagnostiek bij het gezin met PKU en familieleden** Beide ouders van een kind met PKU zijn altijd drager, tenzij één van de ouders PKU heeft. Zij hebben 25% risico op een volgend kind met PKU. DNA-onderzoek kan het dragerschap bij de ouders en eventuele broertjes of zusjes bevestigen. Eerstegraads familieleden, bijvoorbeeld de broers en zussen van het ouderpaar, kunnen ook een hoger risico hebben op een kind met PKU. Zij kunnen verwezen worden naar een klinisch genetische afdeling, verbonden aan één van de UMC's. De klinisch geneticus kan informeren over de erfelijkheidsaspecten en onderzoek naar dragerschap kan verricht worden.
- **Kinderwens** Bij een volgende kinderwens kan de behandelend kinderarts de ouders informeren over het herhalingsrisico. De ouders van een kind met PKU kunnen ook worden verwezen naar een klinisch geneticus. Afhankelijk van de gemaakte afspraken worden de ouders door de kinderarts of de klinisch geneticus geïnformeerd over de mogelijke handelingsopties die er zijn om PKU bij een volgend kind vast te stellen en/of te voorkomen. Als er nog geen DNA-onderzoek is gedaan, kunnen de behandelend kinderarts en/of de klinisch geneticus dit onderzoek regelen. Wanneer een vrouwelijke patiënt met PKU zelf een kinderwens heeft, zijn een voorlichtings- en adviesgesprek, bij voorkeur vóór de conceptie, door de internist /kinderarts metabole ziekten, gynaecoloog en/of de klinisch geneticus ook belangrijk. In dit preconceptionele gesprek kunnen o.a. de risico's voor toekomstige kinderen worden besproken. In samenspraak met de kinderarts/ internist metabole ziekten kan (DNA)- en metaboliëten onderzoek naar dragerschap bij de partner van zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten worden gedaan.
- **Prenatale diagnostiek** Ouders die een risico van 25% of 50% hebben op een (volgend) kind met PKU kunnen dit in de zwangerschap laten onderzoeken door middel van een vlokkentest. Een vlokkentest is mogelijk wanneer de mutatie (verantwoordelijk voor PKU) bij de aanstaande ouders bekend is. Een vlokkentest wordt gedaan bij 11-12 weken zwangerschap. De uitslag duurt 2-3 weken. Als de uitslag van de vlokkentest afwijkend is en de aanstaande ouders dus een kind met PKU verwachten, staan de ouders voor de beslissing de zwangerschap wel of niet af te breken. Deze beslissing moet zorgvuldig overwogen worden, liefst vóór een zwangerschap. Ouders kunnen daarbij hulp krijgen van een centrum voor prenatale diagnostiek (in de UMC's), waaraan klinisch genetici en gespecialiseerde gynaecologen verbonden zijn. Er kan ook een vruchtwaterpunctie rond de 16de week gedaan worden, maar de uitslag hiervan laat circa 4-5 weken op zich wachten. Dit maakt het een minder geschikte optie.
- **Pre-implantatie genetische diagnostiek** Wanneer wordt overwogen om via pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) zwanger te worden, kan worden verwezen naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek (zie Consultatie en verwijzing). Met een IVF-procedure worden embryo's verkregen. Voor terugplaatsing van de embryo's worden enkele cellen van een embryo afgenomen

en onderzocht op de bekende mutaties (PGD-onderzoek). Een of twee niet-aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst.

- **Zwangerschapsrisico's** Indien een zwangere met PKU, ten tijde van de conceptie en/of tijdens de zwangerschap, verhoogde concentraties van Phe in het bloed heeft, heeft dit schadelijke gevolgen voor het ongeboren kind. Dit wordt maternale PKU genoemd. Afhankelijk van de hoogte van de Phe-concentraties bij de moeder kunnen bij het kind afwijkingen ontstaan: een kleine schedel, mentale retardatie (75-90%), hartafwijkingen (15%), een groeiachterstand en mogelijk ook een verhoogd risico op abortus. Bij milde verhogingen van de maternale Phe-bloedconcentratie (tot 360  $\mu\text{mol/l}$ ) vertoont het kind geen symptomen.
- **Beleid** In verband met de zwangerschapsrisico's voor het kind wordt een adviesgesprek met de internist/kinderarts en gynaecoloog vóór de conceptie aanbevolen. Voorafgaand en tijdens de zwangerschap worden lagere Phe-streefwaarden in het bloed aangehouden om maternale PKU te voorkomen (zie Bijlage Tabel 1). De concentraties Phe moeten bij voorkeur al duidelijk vóór de conceptie laag zijn en het dieet dient de gehele zwangerschap gevolgd te worden. Alvorens de vrouw met PKU zwanger kan worden, wordt door het behandelteam gedurende een proefperiode (meestal 3 maanden) gekeken of zij zich langdurig aan het strikte dieet kan houden. Tot het einde van deze proefperiode wordt adequate anticonceptie ten stelligste geadviseerd. Indien de proefperiode goed verloopt, kan de anticonceptie worden gestaakt. Bij uitblijven van een spontane zwangerschap wordt in deze situatie al na 6 cycli geadviseerd om fertiliteitdiagnostiek in gang te zetten. Vanaf een zwangerschapsduur van circa 20 weken wordt de concentratie Phe in het bloed steeds lager. Voor de groei van het kind en de placenta is veel Phe nodig. De moeder kan daardoor steeds meer Phe uit de voeding verdragen zonder dat de Phe-concentratie te hoog wordt. Tegen het einde van de zwangerschap c.q. direct na de bevalling wordt juist het tegenovergestelde gezien. Dan moet de hoeveelheid natuurlijk eiwit in de voeding snel in grote mate worden verminderd om de Phe-concentratie op het gewenste niveau te houden.
- **Medicatie** Er is (momenteel) een probleem met vrouwelijke patiënten die buiten de zwangerschap BH<sub>4</sub> gebruiken. Geadviseerd wordt BH<sub>4</sub>-preparaten uitsluitend op strikte indicatie te gebruiken, maar in de huidige situatie wordt BH<sub>4</sub>-gebruik tijdens de zwangerschap meestal nog geheel ontraden. Patiënten moeten dan een extra streng dieet volgen, omdat de Phe-streefwaarden lager zijn voor zwangeren, terwijl door het staken van de medicatie de Phe-concentraties juist zullen stijgen.
- **Borstvoeding** De eerste dag na de diagnose mag het kind met PKU meestal hoofdzakelijk phenylalanine-vrije voeding drinken. Door te kolven, kan de melkproductie op gang blijven. De volgende dag wordt in principe altijd weer gedeeltelijk overgeschakeld op borstvoeding, ook bij hoge Phe-concentraties in het bloed van het kind. De hoeveelheid borstvoeding hangt (net als de hoeveelheid gewone flesvoeding) af van de Phe-concentratie in het bloed. Aminozuurpreparaten moeten ook bij het geven van borstvoeding worden gebruikt.

### Algemeen

- **Acute situaties** In acute situaties, maar ook in minder acute omstandigheden (bijvoorbeeld bij vragen over de voeding) geldt in het algemeen de afspraak dat ouders of patiënten contact opnemen met het behandelend PKU-team.
- **Andere ziekten/koorts** Door koorts of door spierafbraak bij ziekte kan de Phe-concentratie in het bloed stijgen. Daarnaast is bij ziekte de therapietrouw in het geding door verminderde intake bij malaise, terwijl dan juist het nuttigen van een minimale hoeveelheid aminozuren noodzakelijk is. Kortom, andere ziekten die de inname van Phe-vrije aminozuurpreparaten beperken of de afbraak van phenylalanine beïnvloeden, kunnen effect hebben op de Phe-bloedconcentratie.
- **Medicatie** Sommige geneesmiddelen kunnen eiwitten bevatten (o.a. antibiotica). Indien beschikbaar wordt bij voorkeur een alternatief zonder phenylalanine voorgeschreven. Indien geen alternatief voorhanden is, kan na overleg met de kinderarts/internist het geneesmiddel worden voorgeschreven.
- **Aspartaam** De zoetstof aspartaam (E951, E962) bestaat voor ongeveer de helft uit Phe en voor de andere helft uit asparaginezuur. Suikervrije medicamenten waaraan aspartaam is toegevoegd, moeten vermeden worden. Ook veel light-producten worden gezoet met aspartaam. De samenstelling van producten kan veranderen in de loop van de tijd. De patiënt kan worden aangeraden altijd de bijsluiters en etiketten te bekijken. Het is in Nederland verplicht op het etiket te vermelden dat het product een bron van phenylalanine bevat.
- **Apotheker** Ook de apotheker dient op de hoogte te zijn van de Phe-/aspartaam beperking.
- **Vitaminegebrek** Het strikte dieet kan leiden tot gebrek aan vitamines (o.a. B2 en B12) en ijzer. De huisarts is alert op symptomen van deze gebreken. Suppletie en adviezen van de diëtiste zijn vaak wenselijk.
- **Osteoporose** Ten gevolge van het strikte dieet (beperking melkproducten) kan soms door calciumgebrek osteoporose optreden. Voldoende vitamine D (door zonlicht of suppletie) en voldoende calcium (voeding of suppletie) zijn nodig. De diëtiste kan adviezen geven.
- **Bescherming huid** Voor patiënten met een lichte huid ten gevolge van het gebrek aan tyrosine (voorloper van melatonine) is goede bescherming tegen UV-straling/zonlicht extra van belang.

### Psychosociale aspecten

- **Psychosociale ondersteuning** Indien er sprake is van een verstandelijke beperking zal rekening gehouden moeten worden met de opleidings- en beroepsmogelijkheden. De huisarts kan psychosociale ondersteuning bieden of verwijzen naar maatschappelijk werk en/of psychologische hulpverlening.
- **Dieet** Het dieet kan door de patiënt (en ouders) als erg beperkend ervaren worden; veel producten moeten worden vermeden en er moet altijd worden gelet op wat wordt genuttigd. In sociale situaties (uit eten, feesten)

moet de patiënt steeds zoeken naar mogelijkheden binnen de dieetregels. Extra uitleg over het dieet aan de omgeving (leeftijdsgenootjes, school, hulpverleners) is altijd nodig. Ook kan het moeilijk zijn een keuze te maken in producten, met name bij een verstandelijke beperking. Goede voorlichting, hulp en ondersteuning door een diëtist zijn dan ook gewenst. Voor diverse doelgroepen zijn er materialen op maat beschikbaar, zoals vereenvoudigde methodieken of vertalingen in het Turks.

- **School** In principe is een normale schoolcarrière reëel, tenzij de behandeling laat is begonnen en/of de Phe-concentraties langere tijd te hoog zijn. Ook bij een normaal IQ wordt er desondanks beschreven dat er sprake kan zijn van cognitieve problemen. Hogere Phe-concentraties kunnen belemmerend werken op specifieke hersenfuncties als planning, concentratie, etc.
- **Adolescentie** In de puberteit zijn de frequente bloedcontroles en het dieet mogelijk nog meer belastend en is aandacht voor de therapietrouw van belang. De huisarts kan hierbij ondersteunen of wijzen op de mogelijkheden tot lotgenotencontact.

- **Belasting omgeving** Door het strikte dieet, de bloedcontroles en bij een eventuele verstandelijke beperking wordt een beroep op de omgeving van de patiënt gedaan. De huisarts let op signalen die kunnen wijzen op een te grote lichamelijke en/of psychische belasting van het gezin en/of de partner.
- **Lotgenotencontact** Via de patiëntenvereniging is er mogelijkheid tot lotgenotencontact (zie Consultatie en verwijzing).
- **Verzekeringen** De behandelend specialisten kunnen bij problemen met het afsluiten van verzekeringen de verzekeringsarts nader informeren. Het onderdeel VraagWelder van kenniscentrum Welder kan worden ingeschakeld voor advies over werk, uitkeringen en verzekeringen (zie Consultatie en verwijzing).
- **Voorzieningen en aanpassingen** Voorzieningen en aanpassingen kunnen nodig zijn afhankelijk van de beperkingen. De huisarts kan de (ouders van de) patiënt wijzen op mogelijke vergoedingen, zoals de Tegemoetkoming Onderhoudskosten thuiswonende Gehandicapte kinderen (TOG) en het persoonsgebonden budget (PGB) en verwijzen naar instanties, o.a.: MEE en Welder (zie Consultatie en verwijzing).

## Literatuurlijst

---

1. Erlandsen H, Stevens RC. The structural basis of phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 1999 Oct;68(2):103-25.
2. Fiege B, Blau N. Assessment of tetrahydrobiopterin (BH4) responsiveness in phenylketonuria. *J Pediatr.* 2007;150:627-30.
3. Guldberg P, Güttler F. J. Mutation screening versus gene scanning for genotyping phenylketonuria patients. *Inherit Metab Dis.* 1994;17:359-61.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria: screening and management, October 16-18, 2000. *Pediatrics.* 2001 Oct;108(4):972-82.
5. Matalon R, Michals-Matalon K, Bhatia G, et al. Double blind placebo control trial of large neutral amino acids in treatment of PKU: effect on blood phenylalanine. *J Inherit Metab Dis.* 2007;30:153-8.
6. Maternal phenylketonuria. *Pediatrics.* 2008 Aug;122(2):445-9.
7. Scriver CR, Clow CR. Phenylketonuria: epitome of human biochemical genetics. *N Engl J Med.* 1980;303:1336-42.
8. van Spronsen FJ, Verkerk PH, van Houten M, Smit GPA, van der Meer SB, Bakker HD, Sengers RCA. Does impaired growth of PKU patients correlate with the strictness of dietary treatment? *Acta Paediatr Scand.* 1997;86:816-8.
9. Svensson E, Iselius L. Severity of mutation in the phenylalanine hydroxylase gene influences phenylalanine metabolism in phenylketonuria and hyperphenylalaninemia heterozygotes. *J Inherit Metab Dis.* 1994;17:215-22.
10. Svensson E, et al. Two missense mutations causing mild hyperphenylalaninemia associated with DNA haplotype 12. *Hum Mutat.* 1992; 1:129.
11. Verkerk PH. 20-year national screening for phenylketonuria in the Netherlands. *Ned Tijdschr geneesk.* 1995;139: 2302-5.
12. Verkerk PH, van Spronsen FJ, Smit GPA, Cornel MC, Kuipers JRG, Verloove-Vanhorick SP. Prevalence of congenital heart disease in patients with phenylketonuria. *J Pediatr.* 1991;119:282-3.
13. Wappner, RS. Disorders of amino acid and organic acid metabolism. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds). Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2006. p.2153.
14. Weglage J, Funders B, Wilken B, Schubert D, Ullrich K. School performance and intellectual outcome in adolescents with phenylketonuria. *Acta Paediatr.* 1993;81:582-6.



## CONSULTATIE EN VERWIJZING

- **Diagnostiek, behandeling en begeleiding** Elk universitair medisch centrum heeft een afdeling Metabole Ziekten met een multidisciplinair behandelteam voor PKU. Deze teams beschikken over actuele kennis op het gebied van PKU. Men kan hier terecht voor het stellen van de diagnose, erfelijkheidsonderzoek of voor een second opinion. Het UMCG in Groningen is sinds een aantal jaren een internationaal toonaangevend centrum van PKU.
- **Landelijke Adviescommissie Neonatale Screening voor Metabole Ziekten** De Adviescommissie Neonatale Screening voor Metabole Ziekten is samengesteld uit kinderartsen van de universitaire metabole centra, biochemici, diëtisten en een TNO-afgevaardigde (zie [www.nvk.nl.pedianet.nl](http://www.nvk.nl.pedianet.nl)).
- **Nederlandse Vereniging van Kinderartsen Sectie Metabole Ziekten (SMZ)** De SMZ is nauw verwant met de wetenschappelijke sectie van de ESN (Erfelijke Stofwisseling Nederland) waarin kinderartsen, kinderneurologen, biochemici, genetici en moleculair biologen, evenals AIO'S in betreffende vakgebieden participeren (zie [www.nvk.nl.pedianet.nl](http://www.nvk.nl.pedianet.nl)).
- **Werkgroep PKU** De Werkgroep PKU bestaat uit kinderartsen en internisten van de universitaire metabole centra (indien beschikbaar), diëtisten, een biochemicus en een TNO-afgevaardigde.
- **Erfelijkheid**
  - Voorlichting/advisering: Klinisch genetische centra (zie [www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)).
  - DNA diagnostiek vindt plaats in de laboratoria van de klinisch genetische centra in Utrecht en Maastricht (zie [www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)).
  - Intake en laboratoriumonderzoek voor Pre-implantatie Genetische Diagnostiek (PGD) vinden plaats op de afdeling Klinische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Maastricht (MUMC+). De IVF-behandeling kan worden verricht in Maastricht en ook in de universitaire centra van Groningen en Utrecht (zie [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl) en [www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)).
- **Patiëntenvereniging** De Nederlandse Phenylketonurie Vereniging (NPKUV) biedt naast belangenbehartiging ook voorlichtingsmateriaal en lotgenotencontact. Informatie, zowel voor patiënten als voor hulpverleners is beschikbaar. Ook voor advies en praktische ondersteuning kunnen patiënten terecht. Naast het schriftelijk materiaal, kunnen ook contactpersonen, eventueel Turks sprekend, hierbij helpen. Lotgenotencontact is mogelijk via een forum op de website, een landelijke dag, een jeugdweekeinde en themadagen (zie [www.pkuvereniging.nl](http://www.pkuvereniging.nl)).
- **MEE MEE** geeft voorlichting, advies en praktische ondersteuning aan mensen met een verstandelijke handicap en/of lichamelijke handicap of een chronische ziekte. De ondersteuning is voor ouders met kinderen, maar ook voor volwassenen. Landelijk informatienummer: 0900 999 88 88 (lokaal tarief) of website: [www.mee.nl](http://www.mee.nl).
- **Welder** Welder (voorheen Breed Platform Verzekerden en Werk) geeft als landelijk onafhankelijk kenniscentrum informatie over werk, uitkeringen en verzekeringen in relatie tot gezondheid en handicap. Het onderdeel VraagWelder is bereikbaar via het landelijk informatienummer: 0900 480 03 00 (30 cent/minuut) of via de website: [www.weldergroep.nl](http://www.weldergroep.nl).
- **Achtergrondinformatie**
  - De website van de Nederlandse Phenylketonurie Vereniging met informatie over PKU, nieuws en mogelijkheden tot lotgenotencontact middels een forum: [www.pkuvereniging.nl](http://www.pkuvereniging.nl).  
*Via de website zijn diverse materialen te downloaden, onder andere informatie over PKU en voedingsmiddellijsten:*
    - Informatiefolder Nederlandse PKU vereniging;
    - Informatiefolder Nederlandse PKU vereniging (Turkse vertaling);
    - Het PKU-handboek;
    - Variatielijsten Eiwitten en Phe;
    - Supermarktljst (voor leden);
    - Snoeplijst (voor leden).
  - Website van het AMC met uitleg over PKU: [www.metaboleziekten.nl/ziekten/pku/](http://www.metaboleziekten.nl/ziekten/pku/).
  - Website met brochure van het RIVM over PKU en de hielprik: [www.rivm.nl/hielprik/Images/PKU-info\\_tcm94-35175.pdf](http://www.rivm.nl/hielprik/Images/PKU-info_tcm94-35175.pdf).
  - Website met informatie, uitleg en verwijzingen over erfelijke aandoeningen: [www.erfelijkheid.nl/zena/fenylketonurie.php](http://www.erfelijkheid.nl/zena/fenylketonurie.php).
  - Website van de Europese PKU vereniging: [www.espku.org](http://www.espku.org).  
Verenigingen van bijna alle landen in Europa zijn lid van deze vereniging.
  - Website van de Stichting PKU-research: [www.pku-research.nl](http://www.pku-research.nl).
  - Website van de vereniging onderzoek naar metabole ziekten: [www.ssiem.org](http://www.ssiem.org).
  - Website met informatie over zeldzame aandoeningen: [www.orphanet.nl](http://www.orphanet.nl).
  - Website met informatie over pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD): [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl).

# Bijlage

**Tabel 1 Phe-bloedbepaling en poliklinische controle: frequenties.**

De controlefrequentie wordt zo nodig verhoogd op basis van de bloedwaarden of bij belangrijke veranderingen in de levensomstandigheden.

<i>Leeftijd</i>	<i>Phe bloedbepaling Grenswaarden in <math>\mu\text{mol/l}</math></i>	<i>Phe bloedbepaling Frequentie</i>	<i>Poliklinische controle Frequentie</i>
0-1 jaar	120-360	1x/1 week	1x/1-3 maanden
1-2 jaar	120-360	1x/2 weken	1x/3 maanden
2-4 jaar	120-360	1x/maand	1x/3 maanden
4-10 jaar	120-360	1x/maand	1x/4 maanden
10-12 jaar	120-360	1x/maand	1x/6 maanden
> 12 jaar	120-600	1x/maand	1-2x/jaar
zwanger	120-240	1-2x/week	1x/4-8 weken

**Tabel 2 Voedingsproducten volgens de ‘stoplichtmethode’.**

<p><i>Eiwitrijke voedingsproducten:</i> In principe verboden voor de PKU-patiënt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vlees, vis, kip, wild en gevogelte</li> <li>• schaal- en schelpdieren</li> <li>• eieren</li> <li>• melk, melkproducten, kaas</li> <li>• sojaproducten: sojabonen, tahoe, tempeh</li> <li>• peulvruchten: linzen, erwten, bonen</li> <li>• noten</li> <li>• chocolade</li> </ul>
<p><i>Tussengroep:</i> Gebruik met mate.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aardappelen, rijst, pasta, e.a. normale graanproducten</li> <li>• tussendoortjes: koekjes, ontbijtkoek, chips, snoep</li> <li>• eiwitbevattende groente, als champignons, bloemkool</li> <li>• broodbeleg als sandwichspread</li> </ul>
<p><i>Eiwitarme voedingsproducten:</i> Onbeperkt gebruik in principe mogelijk.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fruit: appel, peer, kers, watermeloen</li> <li>• waterrijke groente: komkommer, tomaat, wortel</li> <li>• olie, boter, margarine</li> <li>• eiwitarme graanproducten maizena, aardappelmeel, tapioca (via apotheek)</li> <li>• suiker, zoet broodbeleg</li> <li>• Speciale voedingsproducten zijn verkrijgbaar (o.a. kaas, brood, macaroni, koekjes). Deze zijn echter (zeer) prijzig.</li> </ul>

# Verantwoording

---

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen de Nederlandse Phenylketonurie Vereniging, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

## **Nederlandse Phenylketonurie Vereniging (NPKUV)**

De Nederlandse Phenylketonurie Vereniging is in 1988 opgericht door ouders van kinderen met PKU. De NPKUV heeft inmiddels ruim 450 leden. Daarnaast zijn er ongeveer 100 donateurs die de vereniging (financieel) steunen. Doelstellingen zijn: lotgenotencontact, belangenbehartiging en voorlichting. Ook voor advies en praktische ondersteuning kunnen patiënten bij de NPKUV terecht. Overheidssubsidie, de ledencontributie en de donaties worden ingezet om aan deze doelstellingen te werken.

Nederlandse Phenylketonurie Vereniging  
Postbus 91  
3980 CB BUNNIK  
Telefoon: 06 22 509 503  
E-mail: [info@pkuvereniging.nl](mailto:info@pkuvereniging.nl)  
[www.pkuvereniging.nl](http://www.pkuvereniging.nl)

## **Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)**

Binnen de VSOP werken ongeveer 60 patiëntenorganisaties -voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter- samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door o.a. stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken. Deze huisartsenbrochure maakt deel uit van een serie brochures over zeldzame aandoeningen die mede onder verantwoordelijkheid van de VSOP zijn gerealiseerd.

VSOP  
Koninginnelaan 23  
3762 DA SOEST  
Telefoon: 035 603 40 40  
Fax: 035 602 74 40  
E-mail: [vsop@vsop.nl](mailto:vsop@vsop.nl)  
[www.vsop.nl](http://www.vsop.nl)

## **Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap bestaat sinds 1956 en is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Belangrijkste doelstelling van het NHG is de bevordering en ondersteuning van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Met het kwaliteitsbeleid, waarvan de standaardontwikkeling, de deskundigheidsbevordering en de bevordering van een goede praktijkvoering de hoofdbestanddelen zijn, levert het NHG een belangrijke bijdrage aan de professionalisering van de beroepsgroep.

Nederlands Huisartsen Genootschap  
Postbus 3231  
3502 GE UTRECHT  
Telefoon: 030 282 35 00  
Fax: 030 282 35 01  
E-mail: [info@nhg.org](mailto:info@nhg.org)  
[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

## **Redactie**

P. van Berkel, bestuurslid Nederlandse Phenylketonurie Vereniging  
Mevrouw drs. S.A. Hendriks, jeugdarts KNMG/auteur VSOP  
Mevrouw drs. S. Oude Vrielink, huisarts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Implementatie, Sectie Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG  
Mevrouw J.E. Ras, auteur VSOP/ Universitair Medisch Centrum Utrecht  
Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk medewerker Afdeling Richtlijnontwikkeling & Wetenschap, Sectie Standaarden NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van: Dr. F.J. van Spronsen, kinderarts Metabole Ziekten, Beatrix Kinderziekenhuis, UMC Groningen en mevrouw Dr. C.E.M. de Die-Smulders, medisch coördinator PGD Nederland/klinisch geneticus Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+)Maastricht.

De tekst is becommentarieerd door mevrouw drs. G. Veraart, huisarts, D. Abeln, voorzitter Nederlandse Phenylketonurie Vereniging en M. van Grondelle, penningmeester Nederlandse Phenylketonurie Vereniging.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, 2010

