

**Správa z 30. výročnej konferencie Európskej spoločnosti pre PKU (E.S.PKU)
v dňoch (04/11/2016 – 05/11/2016 – Dublin, Írsko)**

Účastník: Mgr. Michaela Hoffmanová; PharmDr. Peter Hoffman, PhD.

Národné združenie pre fenylketonúriu, Slovensko

dátum: 04/11/2016 – účasť na celodennom vzdelávaní a rokovaní predsedníctva E.S.PKU (08:45 – 18:15 a 21:00 – 22:00)

dátum: 05/11/2016 – účasť na vzdelávaní (08:45 – 12:45)

CeloEurópske stretnutie pacientov a združení s PKU sa odohrávalo v Dubline, Írsko. Stretnutie a prezentácie sa viedli výlučne v anglickom jazyku, pričom účasť bola približne 400 ľudí. Prezentácie a prednášky sa odohrávali v 3 blokoch (delegátska, patientska a vedecká časť), z ktorých väčšina prebiehala súčasne.

Najbližšie stretnutia:

2017–Nórsko (žiadosť podaná v roku 2014)

2018 – Slovensko (žiadosť podaná v roku 2014)

Najdôležitejšie témy vzdelávania:

Príprava EÚ guidelinov

Nakoľko v jednotlivých krajinách EÚ existujú veľké rozdiely v odporúčaní liečby fenylketonúrie, či sa týka odporúčanej hladiny u detí a dospelých alebo odporúčaného príjmu bielkovinových zmesí, pripravovaný dokument má vytvoriť jednotný základ pre rovnaké princípy liečby v celej EÚ. Aby boli tieto odporúčania akceptované lekármi vo všetkých krajinách, ESPKU pripravilo odborné články, ktoré budú v najbližších mesiacoch publikované vo významných vedeckých časopisoch.

Následne po publikovaní článkov sa pripraví preklady najzákladnejších odporúčaní v liečbe PKU do jednotlivých jazykov (aj slovenčiny) a úlohou národných združení bude ich uvedenie do života – distribúcia medzi lekárov a pacientov s PKU. Pre dospelých pacientov bude v odporúčaní hladina do 600 μ M.

Publikácia v najvýznamnejšom vedeckom časopise (LANCET) sa predpokladá o 4 týždne.

PKU v Írsku

Skríning novorodencov v Írsku začal v roku 1966, v súčasnosti má Írsko 2200 pacientov s PKU. U novorodencov sa diagnostikuje PKU do 72 až 102 hodín od narodenia (3 až 4 dni), pričom PKU strava sa začína podávať do 10 dní od narodenia. Pre dospelých sú odporúčané hladiny 200 – 400 μ M.

Predsedníctvo E.S.PKU

Na predsedníctve E.S.PKU sa prezentovali jednotlivé členské krajiny stavom PKU združení a aktuálnymi problémami. Priam nás zarazil fakt, že aj mnohé vyspelé štáty (západné aj severské) majú problémy s vytvorením vlastných združení a neochotou či nezaujmom vlastných členov o prácu v združeníach. Práve nejednotnosť alebo nefungovanie národných združení vedie k nulovému tlaku na politické elity a jednotlivé ministerstvá v zmysle zlepšenia postavenia pacientov s PKU. Často sa vyskytujú problémy s kategorizáciou (preplácaním) najmä doplnkových potravín ako je ryža či cestoviny pre PKU pacientov. V mnohých krajinách, kde funguje silná organizácia, je súčasne aj lepšie postavenie pacientov s PKU.

Zástupkyňa zo Španielska odprezentovala úspešnú kampaň, počas ktorej futbalista Suárez vyzliekol svoj dres a všetkým predviedol tričko s nápisom „podporujem PKU“. Táto akcia si získala v španielsku veľkú popularitu a pomohla španielskej PKU organizácii zviditeľniť každodenné problémy, s ktorými sa pacienti s PKU bežne stretávajú.

Nakoľko delegát za Slovensko v roku 2014 prihlásil Slovensko ako krajinu, ktorá bude hostiť výročné stretnutie E.S.PKU v roku 2018 (o necelé 2 roky!), je potrebné začať sa pripravovať na túto neľahkú úlohu. Súčasne však toto stretnutie prináša so sebou možnosť vysokokvalifikovaných prednášok pre slovenských pacientov s PKU a možnosť zvýšeného tlaku na ministerstvá s cieľom vyjednať lepšie postavenie PKU pacientov na Slovensku.

EÚ legislatíva

Zavedením Nariadenia Európskeho parlamentu a rady 609/2013 došlo k zrušeniu Smernice 2009/39/EC (pre nás bol dôležitý článok 11 smernice). Z tohto dôvodu by „teoreticky“ nemalo byť možné označovať na nálepke dietetických potravín pre špeciálne medicínske účely obsah množstva fenylalanínu (iba množstva bielkovín), čo by mohlo sťažiť prístup pacientov s PKU k takýmto potravinám. Nakoľko sa však jedná o smernicu, jej uvedenie do praxe je viazané na zákony v príslušnej krajine – je na členských krajinách, aby sledovali domácu legislatívu a nedošlo k narušeniu súčasného stavu. Čiže zabezpečiť, aby v slovenskej legislatíve boli nízkobielkovinové potraviny rozpoznané ako dietetické potraviny na špeciálne medicínske účely.

Na európskej úrovni E.S.PKU vyvolalo tlak na vytvorenie tzv. Guidancedocument, ktorý by mal byť pripojený k Nariadeniu 609/2013, ktorý by mal vysvetliť, že uvedené nariadenie nemá vplyv na dietetické potraviny.

Súčasne bude nahradená Smernica 1999/21/EC o dietetických potravinách delegovaným nariadením 2016/128, ktorý zvyšuje ochranu dietetických potravín na špeciálne medicínske účely. Vstupuje do platnosti 22.2.2019 a označuje ich ako „Potraviny na osobitné lekárske účely“.

Materstvo žien s PKU

Prof. Gizewska ihneď na úvod poznamenala: Pre matku s PKU nie je najťažšie priviesť na svet dieťa, ale dosiahnuť také hladiny PHE, aby sme neohrozili ešte nenarodené dieťa. Plánované tehotenstvo sa u matiek s PKU vyskytuje u menej ako 50% prípadov.

Odporúčané hladiny pred a počas tehotenstva sú 120 až 360 μM . Treba si uvedomiť, že PHE sa vychytáva placentou a dieťa má následne ešte vyššiu hladinu než matka. Pani profesorka uviedla príklad mladej ženy, ktorá plánovala materstvo a bežne dosahovala hladiny cca 1400 μM . Následne vďaka pomoci doktorky a nemalému úsiliu pacientky sa jej podarilo znížiť a udržať hladinu PHE na požadovanej úrovni. Pred tehotenstvom si merala hladiny PHE 1x týždenne, počas materstva 2x týždenne.

Zvýšená hladina PHE pôsobí na organizmus dieťaťa ďaleko horšie než napríklad dlhodobý vplyv alkoholu u matky alkoholičky. Okrem toho, že sa mozog dieťaťa výrazne pomalšie vyvíja (tzv. mikrocefália – rovnako ako v súčasnosti známy vírus Zika), aj celkovo sa pomalšie vyvíja organizmus dieťaťa z nedostatku aminokyselín pre tvorbu bielkovín (vysvetlenie je v časti patofyziológia). Pri dlhodobo vysokých hladinách PHE počas tehotenstva sa až v 92% prípadov objavuje u plodu mentálna retardácia, u 24% nastáva spontánny potrat. Vysoká hladina PHE však takisto silno ovplyvňuje vývoj srdca dieťaťa (vyvíja sa v 18. až 60. deň tehotenstva) a bola preukázaný vysoký výskyt vrodených srdcových ochorení u matiek s neliečenou fenylketonúriou. Takisto nebezpečná je však aj hladina PHE pod 120 μM .

Obzvlášť dôležitá je kontrola hladiny PHE v prvom trimestri tehotenstva. Odporúča sa pravidelne jesť v malých porciách nehladovať, mať dostatočný bielkovinový príjem (aminokyselinové zmesi) ale aj kalorický príjem. Odporúča sa predchádzať prázdnemu žalúdku. V súvislosti s tehotenskou nevoľnosťou sa odporúča piť aminokyseliny studené.

Patofyziológia PKU – prečo a ako PHE spôsobujem zdravotné komplikácie?

Fenylalanín (PHE) je bežná aminokyselina, ktorá je dôležitá pre tvorbu svalov, nervových signálov (neurotransmitterov) a ďalších dôležitých zložiek tela. Má však jednu veľmi nepríjemnú vlastnosť – vďaka svojej štruktúre sa veľmi „lepí“ na membrány tela (mozgová membrána, placenta). Je dokonca taká lepkavá, že pri vysokých hladinách PHE odmieta vpustiť k membráne iné aminokyseliny. Práve pre túto jej vlastnosť sa vo veľkom množstve nahná do membrán a následne aj do mozgu či placentou k dieťaťu. Na druhej strane tejto membrány tak je veľa škodlivého PHE, ale súčasne veľký nedostatok ďalších aminokyselín (tyrozín, tryptofán a iné), ktoré sú základom neurotransmitterov. Z tohto dôvodu nastáva problém v komunikácii buniek (nervových, svalových a iných) a k poruchám koordinácie pohybov, či k zhoršeniu komunikácie mozgových buniek (zmätenosť, nervozita, agresivita).

Profesor Spronsen tiež poznamenal, že z dlhodobého hľadiska je pri vývoji mozgu v detskom veku výrazne lepšie dosahovať cieľové hodnoty 240 μM než 360 μM , v čoho dôsledku je možné pozorovať výrazné zlepšenie fyziologických funkcií.

Neskoro zachytená PKU

Existuje veľké množstvo pacientov s PKU, ktorí nikdy neboli liečení, či už v dôsledku chýbajúceho novorodeneckého skríningu (napr. pred jeho zavedením vo vyspelých krajinách) alebo v dôsledku nesprávneho stanovenia ochorenia (príklad zámény krvi novorodencov). Je potrebné si uvedomiť, že dospelí neliečení pacienti nemajú len znížený intelekt (IQ), ale veľmi častá je niektorá z foriem

epilepsie, psychotické správanie (zúrivosť, agresivita), problémy so sústredením až neschopnosť samostatne sa rozhodovať.

Prof. Gizewska uviedla niekoľko desiatok pacientov, u ktorých bola zavedená liečba PKU nízkobielkovinovou stravou a prídavkom aminokyselinových zmesí. Kým u detí vo veku 0,7 až 7 rokov bola pozorovaná čiastočne zlepšenie mentálnych schopností, u dospelých viedla skôr k zlepšeniu správania (pacienti sú kludnejší, menej ukričaní, optimisticky naladení) a zníženiu neurologických porúch (napr. epilepsie). Doktorka uviedla, že aj u týchto pacientov je zavedenie liečby síce otázne, keďže dopredu nedokážeme posúdiť vplyv liečby, ale úvodná 6 mesačná liečba by mohla stačiť na posúdenie vhodnosti liečby.

PKU – ďalšie možnosti liečby? Vedou, nie vedou.

Vo vedeckej časti sa rozoberalo viacero rôznych prístupov k liečbe PKU ako aj teóriu a praxou v súčasnej liečbe.

Faktom je, že príčinou všetkých problémov v súvislosti s PKU je vysoká hladina PHE. Avšak svoju rolu tu zohrávajú aj ďalšie faktory – napr. nedostatok iných aminokyselín (najmä tyrozínu a treonínu) pre tvorbu neurotransmiterov. Niektoré vedecké práce sa tak zameriavali na tzv. LAT1-transportér, ktorý je zodpovedný za prenos aminokyselín cez biomembrány (do mozgu, do placenty). Zistili, že prídavkom veľkých neutrálnych aminokyselín (tyrozín, treonín, leucín a izoleucín) k bežným aminokyselinovým zmesiam v potrave pre myši s umelo vyvolanou PKU došlo k zlepšeniu tvorby neurotransmiterov a k zlepšeniu mentálnych schopností. Je možné predpokladať, že pri nedostatočne kontrolovanej hladine PHE v krvi môže byť zvýšenie podielu týchto aminokyselín výhodné pre pacientov na zlepšenie neurologických príznakov.

Dr. Ney z USA uviedla zaujímavú štatistiku o mineralizácii kostí fenyلكetonurikov. Vápnik a horčík sú základné minerály v kostiach, podieľajú sa však aj na udržiavaní správneho pH v krvi. Z uvedenej štatistiky vyplynulo, že kým v bežnej populácii je výskyt zníženej mineralizácie len 2%, u PKU pacientov sa vyskytuje až z 20%. Zistila však, že hladina PHE v tomto prípade nespôsobuje vylučovanie vápnika a horčíka. Dr. Ney predpokladá, že acidobázické vlastnosti aminokyselinových zmesí (ich mierna kyslosť) spôsobuje po vstrebaní do krvi, že telo spustí kompenzačné mechanizmy na udržanie pH v normálnom stave, v čoho dôsledku dochádza k zvýšenému vylučovaniu práve uvedených minerálov. Vylučovanie vápnika a horčíka sa deje prostredníctvom moču, čo preukázala na 8 pacientoch s PKU.

Veľmi zaujímavá bola aj prezentácia doktoranda z Univerzity v Groningene, ktorý aktívne vyhľadával dospelých neliečených PKU pacientov (viac ako 1200 μM) s pomerne vysokým IQ (viac ako 80). Z teórie vyplýva, že neliečení PKU pacienti sú silno postihnutí mentálnou retardáciou, preto táto kombinácia vyvoláva veľký záujem zo strany vedcov. Je možné, že patologické procesy plynúce z vysokej hladiny PHE nemusia byť jediné, ktoré ovplyvňujú rozvoj mentálnych funkcií a môže existovať aj alternatívny prístup k liečbe PKU, ktorý však zatiaľ nebol objavený.