

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia

Novità, compliance e management della dietoterapia per il paziente PKU

Report Convegno, Bologna 15 novembre 2019

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Comitato Scientifico

Ferdinando De Negri
Medicina Interna

Pier Carlo Salari
Pediatria

Massimo Mari
Psichiatra

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Edizione
Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it - www.pacini medicina.it

Divisione Pacini Editore Medicina
Andrea Tognelli
Medical Projects and Publishing Director
Office: 050 3130255 - Mail: atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager – Tel. 050 3130218 - fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato
Junior Sales Manager – Tel. 050 31 30 239 - acrosato@pacinieditore.it
Manuela Mori
Advertising and New Media Manager – Tel. 050 3130217 - mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli – Tel. 050 3130224 - lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono – Tel. 050 3130231 - marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini - Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa



OPEN ACCESS

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>.

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998. Quaderni di Medicina e Chirurgia 2020, n. 2. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx>

Indice

Introduzione <i>The evolution in PKU nutritional management</i>	4
APR dalle origini alle malattie rare <i>Paolo Galfetti</i>	5
Gli <i>unmet needs</i> della PKU, il rilascio prolungato degli amminoacidi e le basi medico-scientifiche del progetto di APR <i>Giorgio Reiner</i>	7
Esperienza nell'utilizzo del prodotto GOLIKE in pazienti con fenilchetonuria (PKU): l'esperienza di Padova <i>Christian Loro</i>	10
Il modello UK: dieta e gestione del paziente PKU <i>Anita MacDonald</i>	15
Il ruolo dello psicologo del team metabolico nella gestione del paziente PKU: l'esperienza di Padova <i>Chiara Cazzorla</i>	19

Introduzione

The evolution in PKU nutritional management

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia ereditaria che registra in Italia una prevalenza media di 1 caso ogni 10mila e rientra nello screening a cui, grazie alla Legge Nazionale n. 104 del 05/02/92, vengono sistematicamente sottoposti tutti i neonati. La causa è l'assenza o il malfunzionamento della fenilalanina idrossilasi, che opera la trasformazione della fenilalanina (Phe), un aminoacido essenziale presente negli alimenti, in tirosina. L'incremento di fenilalanina nel sangue, conseguente a questa carenza enzimatica, si ripercuote in maniera negativa e irreversibile sullo sviluppo cerebrale.

Attualmente, il trattamento standard della PKU si basa principalmente su due elementi fondamentali:

- una dieta a basso contenuto proteico per tutta la vita (per limitare l'assunzione di Phe dagli alimenti);
- la somministrazione di sostituti proteici a supporto della sintesi proteica fisiologica.

L'obiettivo principale del trattamento è di mantenere i livelli di Phe nell'intervallo raccomandato; ovviamente la sua efficacia è fortemente influenzata dall'aderenza alla dieta prescritta.

La fenilchetonuria, se non adeguatamente controllata attraverso la dieta, determina complicazioni di ampiezza differente, a seconda dell'età del paziente, da un deficit cerebrale irreversibile in età neonatale a disordini cognitivi e psichici che insorgono in età adulta e si ripercuotono sulle funzioni esecutive, di attenzione e di relazione sociale.

L'aderenza al regime nutrizionale diventa sempre più difficile con l'età a causa di diversi fattori. Il sapore, l'odore

e il retrogusto poco gradevoli dei sostituti proteici a base di aminoacidi liberi sono ancora un importante elemento che favorisce l'uscita dalla dieta di un numero considerevole di adolescenti e adulti.

Alcuni studi scientifici, inoltre, indicano che esistono ancora outcome clinici non ottimali anche nei pazienti PKU aderenti al trattamento. Ciò è dovuto principalmente al profilo di assorbimento degli aminoacidi liberi, che è molto diverso da quello delle proteine naturali intatte. Gli aminoacidi liberi bypassano la fase digestiva dando luogo a livelli plasmatici di aminoacidi che sono più alti, raggiungono la concentrazione massima più rapidamente e diminuiscono più velocemente.

PKU GOLIKE nasce con l'intento di superare queste complessità, promuovendo un'evoluzione nella gestione nutrizionale della fenilchetonuria.

PKU GOLIKE è una miscela di aminoacidi in forma di granuli priva di fenilalanina (Phe), a rilascio prolungato, che permette un assorbimento più fisiologico degli aminoacidi ed è in grado di mascherare il loro sgradevole odore e sapore, nonché di prevenirne il retrogusto.

PKU GOLIKE è stato sviluppato con un rigoroso approccio farmaceutico, con lo scopo di migliorare significativamente il benessere e la qualità di vita delle persone affette da PKU.

PKU GOLIKE è un alimento a fini medici speciali indicato per la gestione dietetica della fenilchetonuria.

APR dalle origini alle malattie rare

Paolo Galfetti

Chief Executive Officer, APR

Tecnologia, ricerca, sviluppo, innovazione... sono oggi alcuni dei termini più frequentemente impiegati nelle presentazioni aziendali, in particolare nell'ambito farmaceutico. Giustamente il progresso scientifico ha permesso di raggiungere traguardi inimmaginabili, di guardare a nuovi orizzonti e di ampliare le aspettative dei pazienti. APR Applied Pharma Research s.a., società svizzera, con il suo impegno nell'ambito delle malattie rare, non si discosta da questa *mission*, ma si differenzia da altre realtà industriali per la peculiarità del suo *concept* operativo: il suo obiettivo, infatti, è quello di soddisfare, laddove possibile, gli *unmet needs* gestionali e/o terapeutici di malattie specifiche e di rispondere in maniera efficace alle nuove richieste dei pazienti. Questa visione è frutto della mia personale esperienza e si concretizza in un approccio unico nel suo genere, in grado di coniugare le metodiche d'avanguardia, come *drug delivery system* brevettati, con lo studio e la comprensione dei bisogni di chi deve affrontare quotidianamente le sfide imposte da una malattia cronica. Un esempio è per l'appunto rappresentato dalla fenilchetonuria: la terapia si basa unicamente su una dieta specifica e deve tenere conto non soltanto dei fabbisogni nutrizionali ma anche di cosa significa per un paziente, nelle sue varie fasi di crescita e in differenti situazioni contingenti di vita, attenersi costantemente a un particolare regime alimentare, pena il rischio di esiti e danni rilevanti conseguenti a un insufficiente controllo metabolico. La "scelta" della fenilchetonuria è stata dettata non da logiche strategiche bensì da una vicenda personale: la nascita di un figlio affetto da questa malattia ha imposto la necessità di conoscerne non soltanto gli aspetti fisiopatologici ma anche gli obiettivi, le necessità e gli strumenti del suo trattamento e, oltre ad avvicinarmi al mondo della clinica e della ricerca, mi ha stimolato a cercare di cogliere e affrontare i bisogni insoddisfatti dei pazienti.

La sinergia tra un consolidato *know-how* formulativo e una profonda conoscenza delle più avanzate tecnologie farmaceutiche ha consentito la messa a punto di prodotti con benefici terapeutici significativi rispetto agli *standard of care* disponibili, in linea con gli orientamenti attuali della ricerca scientifica.

Dalla ricerca alla tecnologia brevettata

Alla base di APR c'è il desiderio di innovazione, resa possibile dalla qualificata competenza dei ricercatori e del personale, che sono in grado di seguire l'intera filiera produttiva dalla creazione al monitoraggio delle singole fasi del processo di sviluppo, dall'introduzione e applicazione di tecnologie di ultima generazione alle attività di pre-clinica e clinica, fino al completamento dell'iter regolatorio necessario per la commercializzazione.

È stata così sviluppata la PhysiomimicTechnology™, una tecnologia farmaceutica che ha permesso la creazione di PKU GOLIKE, una miscela aminoacidica innovativa per la gestione dietetica della PKU. La sua formulazione garantisce l'apporto di tutta la gamma di aminoacidi con un profilo di assorbimento del tutto simile a quello delle proteine alimentari. La Physiomimic Technology™ ha consentito di superare numerosi limiti e difetti riportati dai pazienti relativamente alle miscele di aminoacidi attualmente disponibili in commercio, con particolare riguardo all'odore, al sapore e al retrogusto, e ha offerto un preparato appetibile, gradevole e di pratico impiego.

Uno sguardo al futuro

APR, ancor più della ricerca e della tecnologia, pone al centro del proprio impegno il paziente, nel rispetto dell'umanizzazione della medicina e nella consapevolezza che una miscela aminoacidica può essere determinante nel promuovere l'aderenza del paziente, ossia il suo massimo rispetto delle indicazioni terapeutiche. Questo approccio ha reso unica la nostra visione aziendale e ha delineato un nuovo modo di fare scienza nella creazione di prodotti o soluzioni dedicate. Per raggiungere questo traguardo, APR ha perciò voluto consultare esperti, medici, nutrizionisti e professionisti che "operano sul campo" tutti i giorni e, soprattutto, raccogliere direttamente dai pazienti i loro bisogni insoddisfatti. Essere vicino a loro, infatti, per APR vuol dire cambiare la cultura, aprirsi all'ascolto e interrogarsi su quanto e come le proprie competenze possano essere indirizzate per migliorare la qualità di vita presente e futura.

Domande e Risposte

In che modo APR è “approdata” allo scenario delle malattie metaboliche?

È stata determinante la mia vicenda personale, avendo avuto un figlio affetto da PKU. Ci sono voluti più di 4 anni per prendere consapevolezza di questa malattia e coniugare le problematiche familiari con le opportunità professionali. Il percorso di conoscenza ci ha così portato a frequentare associazioni, ospedali ed esperti del settore e a una più approfondita comprensione dei bisogni dei pazienti e dei loro genitori.

In che modo la sua storia personale ha condizionato la visione aziendale delle malattie rare?

L'impulso principale è stato quello di cambiare l'approccio alle malattie, mantenendo il paziente al centro, in modo da comprenderne necessità e aspettative. Questo approccio impone l'apertura all'ascolto e un orientamento allineato a quello di medici, dietisti e professionisti sul campo. Un approccio ben diverso rispetto a quello tipico di un'azienda farmaceutica.

Qual è la logica formulativa e la strategia commerciale dei vostri prodotti?

I nostri prodotti sono incentrati sulle esigenze dei pazienti e pertanto mirano a risolvere problemi, diventando in questo modo anche patrimonio di “contenuti educazionali”. Per questa ragione intendiamo la promozione non come una strategia di vendita ma un'opportunità per identificare, con l'aiuto di medici e pazienti le loro eventuali aree di miglioramento da apportare.

Gli *unmet needs* della PKU, il rilascio prolungato degli aminoacidi e le basi medico-scientifiche del progetto di APR

Giorgio Reiner

Responsabile Ricerca e Sviluppo, APR

Dopo confronto e approfondimento con nutrizionisti, medici e *key opinion leaders* esperti di PKU, APR si è posta come obiettivo il miglioramento della compliance delle miscele di aminoacidi in termini di sapore, odore e retrogusto, e il miglioramento del management metabolico.

Il limite da superare

Le miscele di aminoacidi oggi disponibili sul mercato hanno sapore e odore poco gradevoli, lasciano un retrogusto che può ripresentarsi anche a distanza di qualche ora dall'assunzione, accentuando la difficoltà a seguire la terapia soprattutto in età adolescenziale. Inoltre gli aminoacidi liberi vengono assorbiti rapidamente a livello gastrointestinale, determinando un picco a livello plasmatico dopo solo 30 minuti dall'ingestione, seguito da una riduzione plasmatica altrettanto rapida (Fig. 1). Un assorbimento elevato di aminoacidi in un tempo breve spesso supera le capacità anaboliche dell'organismo, favorendo la "perdita" di parte degli aminoacidi stessi a seguito di ossidazione e trasformazione in azoto ureico a livello plasmatico, che viene escreto poi come urea nelle urine. La riduzione plasmatica rapida degli aminoacidi può portare inoltre a processi catabolici, ovvero a proteolisi muscolare. Come evidenziato nell'articolo "Optimising amino acid absorption: essential to improve nitrogen balance and metabolic control in phenylketonuria" (MacDonald A et al. *Nutr Res Rev* 2019;32:70-8), un assorbimento "fisiologico" degli aminoacidi offre invece una serie di vantaggi: favorisce un utilizzo migliore degli aminoacidi e promuove la riduzione di episodi catabolici e fluttuazioni dei livelli di fenilalanina. Questo aspetto potrebbe avere un impatto positivo sia nei bambini che negli adulti, potenzialmente portando a raggiungere una tolleranza di fenilalanina superiore a quella riferibile alle miscele di aminoacidi classiche. La ricerca di APR si è quindi focalizzata sul regime nutrizionale e sul management metabolico.

La difficoltà di gestione della compliance e del controllo metabolico

L'intento di migliorare la compliance e l'assorbimento più "fisiologico" degli aminoacidi ha incontrato diverse difficoltà in fase di sviluppo formulativo: da un lato la necessità di "gestire" i 17 singoli aminoacidi, tutti diversi per quanto riguarda le caratteristiche fisiche, quali il *particle size* e la forma cristallina, e dall'altro quella di rispettare limiti im-

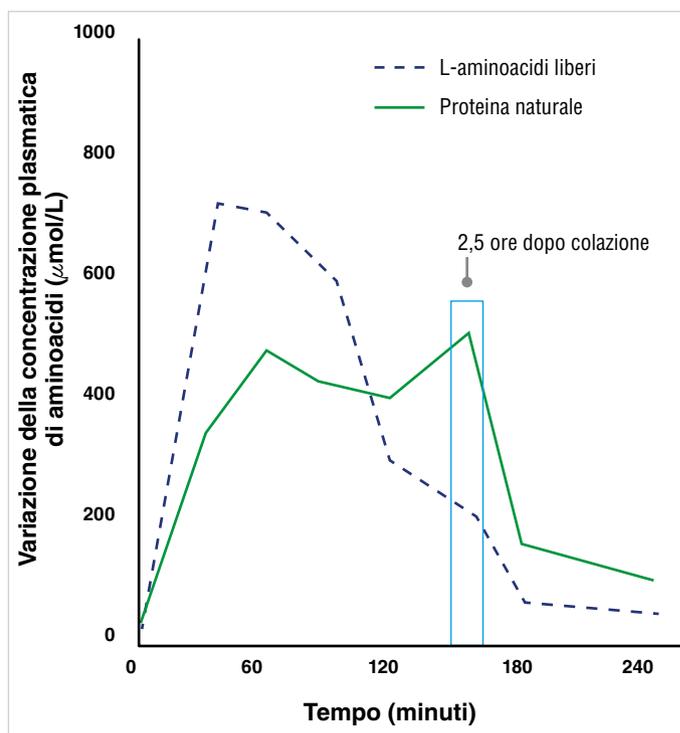


Figura 1.

Confronto della cinetica di assorbimento di una miscela a base di aminoacidi liberi rispetto a quello di proteine naturali (adattato da Gropper SS, Acosta PB. Effect of simultaneous ingestion of L-amino acids and whole protein on plasma amino acid and urea nitrogen concentrations in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:48-53).

posti agli eccipienti e/o agli additivi utilizzabili nel settore degli alimenti dietetici a fini medici speciali. La tecnologia messa a punto da APR, denominata Physiomimic Technology™ (oggetto di brevetto), in estrema sintesi, consiste nel miscelare i vari aminoacidi, granularli con una soluzione di sodio alginato in acqua in modo da creare degli aggregati (granuli) che vengono poi ricoperti con etilcellulosa, una fibra non idrosolubile utilizzata comunemente come additivo alimentare (Fig. 2). La Physiomimic Technology™ consente sia il miglioramento della palatabilità (maschera infatti odore, sapore e retrogusto), sia il rilascio e l'assorbimento graduale degli aminoacidi durante la fase digestiva. La cinetica di assorbimento degli aminoacidi risulta così simile alla cinetica di assorbimento degli stessi

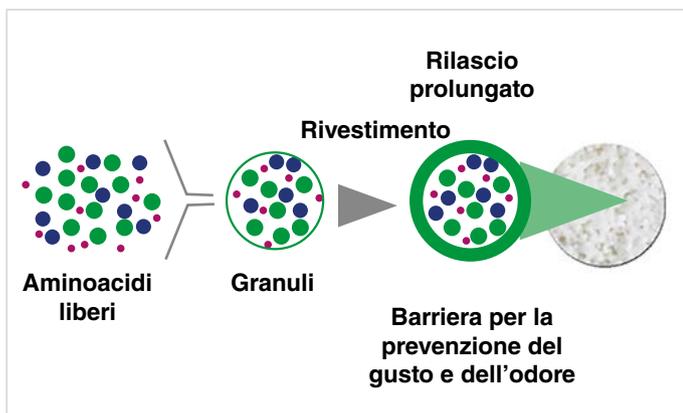


Figura 2.
Esemplificazione della Physiomimic Technology™.

derivanti da proteine naturali, come evidenziato da esperimenti in vitro (il rilascio degli aminoacidi è stato misurato in un medium acido che simula l'ambiente gastrico) e in vivo su modello animale e a seguire su volontari sani. In questo ultimo studio su 30 soggetti, mirato a valutare la cinetica di assorbimento e alcuni parametri metabolici, la miscela di aminoacidi ingegnerizzata con la Physiomimic Technology™ (PKU GOLIKE), è stata confrontata con la

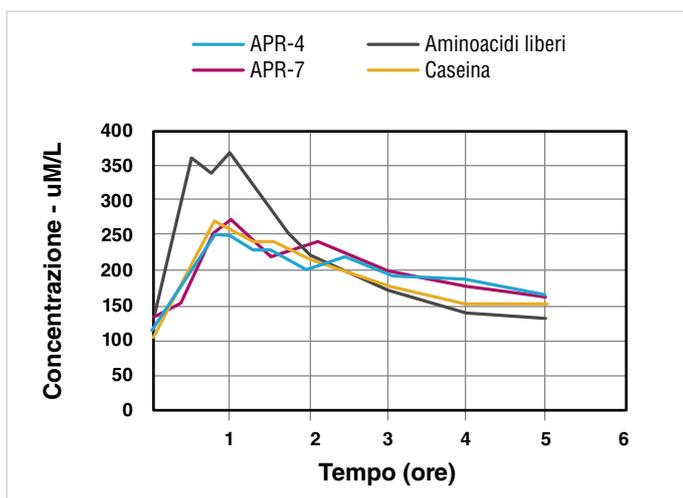


Figura 3.
Risultati di uno studio *cross-over* su un modello animale: in 8 maiali la miscela di aminoacidi liberi è stata posta a confronto con una miscela ingegnerizzata (APR-4 e APR-7). Come si può notare, il profilo cinetico (per gli EAA) dei due prototipi testati (APR-4 e APR-7) è risultato sovrapponibile a quello della proteina naturale caseina (da Giarratana N, Gallina G, Panzeri V, et al. A New Phe-Free Protein Substitute Engineered to Allow a Physiological Absorption of Free Amino Acids for Phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2018. <https://doi.org/10.1177/2326409818783780>, mod.).

miscela formulata con gli stessi aminoacidi e additivi, ma non ingegnerizzati con Physiomimic Technology™.

Analogamente a quanto prima osservato sul modello animale (Fig. 3), nei soggetti trattati con PKU GOLIKE si è osservato un assorbimento degli aminoacidi equivalente a quello ottenuto dopo somministrazione della formula di confronto, ma prolungato nel tempo.

Parametri come il BUN (*Blood Urea Nitrogen*) e l'urea, che rappresentano metaboliti di scarto derivati dalla degradazione degli aminoacidi, sono risultati costantemente e significativamente inferiori dopo assunzione di PKU GOLIKE rispetto alla stessa formula non ingegnerizzata (Fig. 4).

Dopo l'assunzione di PKU GOLIKE si è inoltre potuto osservare un'ottima biodisponibilità della tirosina e minori fluttuazioni di fenilalanina.

Oltre agli studi di cinetica che hanno confermato l'assorbimento graduale degli aminoacidi grazie alla Physiomimic Technology™ e, in via preliminare, gli effetti di tale assorbimento sul metabolismo, altri due studi preclinici meritano di essere menzionati. Il primo, attraverso somministrazione singola di PKU GOLIKE a confronto con una proteina naturale (caseina) e un prodotto in micro-compresse disponibile sul mercato, ha dimostrato che la miscela ingegnerizzata con Physiomimic Technology™, a differenza del prodotto in microcompresse, si associa a un andamento di BUN e glicemia simile a quello osservato dopo somministrazione di caseina.

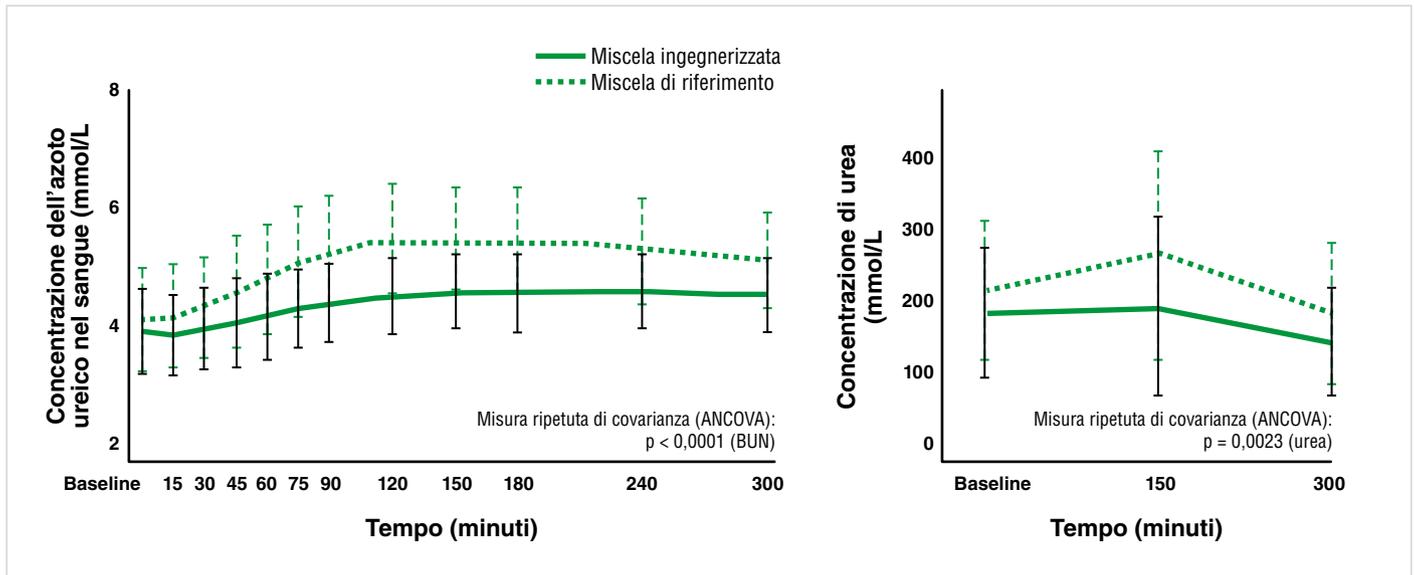
Nel secondo studio, ratti trattati per 2 settimane con PKU GOLIKE come unica fonte di azoto, rispetto al gruppo trattato con la stessa miscela di aminoacidi liberi non ingegnerizzati, hanno mostrato:

- una produzione inferiore di BUN plasmatico;
- un incremento dei marker di sintesi proteica a livello muscolare, accompagnato da una riduzione significativa dei marker di catabolismo muscolare;
- un aumento significativo della forza muscolare rispetto al livello basale;
- una miglior tolleranza al carico di glucosio.

Tali risultati sono in linea con l'ipotesi di un miglior utilizzo degli aminoacidi provenienti da miscele ingegnerizzate con Physiomimic Technology™ rispetto al trattamento di controllo.

Le tre formulazioni di PKU GOLIKE

PKU GOLIKE è disponibile in tre formulazioni: PKU GOLIKE plus 3-16, PKU GOLIKE plus 16+, con aminoacidi ingegnerizzati con Physiomimic Technology™ addizionati di vitamine e minerali, e PKU GOLIKE pure 3+, senza vitamine e minerali. Tutte le formulazioni, prive di glutine e lattosio, presentano un contenuto aminoacidico superiore al 60% e un basso tenore calorico; sono state validate dai migliori esperti in nutrizione dell'EFSA e di fenilchetonuria

**Figura 4.**

Andamento del BUN e dell'urea dopo somministrazione della miscela ingegnerizzata e della miscela di riferimento.

basandosi sulle più recenti raccomandazioni nutrizionali. Nella formulazione PKU GOLIKE plus 3-16 si è posta attenzione in particolare al contenuto di vitamina D, vitamina K e calcio, importanti per supportare lo sviluppo osseo, alle vitamine del gruppo B (B6 e B12) e al potas-

sio, utili alle funzioni cognitive. In PKU GOLIKE 16+, si è curato l'apporto di vitamine antiossidanti (vitamina E e vitamina C) e di selenio.

PKU GOLIKE è in granuli; può essere consumato da solo o aggiunto a vari alimenti sia cremosi che liquidi.

Domande e Risposte

Come si può spiegare il concetto di “ingegnerizzazione”?

Si tratta di una tecnologia farmaceutica applicata al settore degli alimenti dietetici a fini medici speciali. APR ha elaborato un prodotto “tailor-made” rappresentato da granuli di aminoacidi a rilascio prolungato.

In che modo si è passati dal razionale formulativo, mirato a rallentare l'assorbimento degli aminoacidi, all'applicazione pratica?

Il percorso è stato lungo e complesso. Oggi nel settore farmaceutico abbiamo a disposizione numerosi additivi ed eccipienti per modulare in maniera adeguata l'assorbimento di principi in qualsiasi distretto del tratto gastrointestinale. Nel caso della PKU, dovendo sviluppare alimenti dietetici a fini medici speciali, ci siamo trovati in un contesto molto diverso soprattutto per il fatto che gli additivi ammessi sono veramente pochi. Per questo motivo si è reso necessario un impegno di circa tre anni per arrivare a formulare il granulato a rilascio prolungato e verificarne le proprietà cinetiche dapprima sugli animali e poi sull'uomo.

La palatabilità: punto di partenza o di arrivo?

La palatabilità è stata il punto di partenza del nostro lavoro. Abbiamo “giocato” dapprima con gli aminoacidi per migliorarne il gusto. Il continuo confronto con esperti clinici, nutrizionisti e *key opinion leaders* ci ha fatto modificare o meglio ampliare l'obiettivo di sviluppo. Nasce così la nostra tecnologia Phisiomimic Technology™ applicata agli aminoacidi e conseguentemente nascono i prodotti PKU GOLIKE. Grazie a questa tecnologia siamo riusciti a migliorare la compliance e il profilo di assorbimento degli aminoacidi che risulta essere più “fisiologico” e simile a quello di una proteina naturale.

Esperienza nell'utilizzo del prodotto GOLIKE in pazienti con fenilchetonuria (PKU): l'esperienza di Padova

Christian Loro

Dietista, UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Azienda Ospedaliera, Università di Padova

L'esperienza clinica del centro di Padova sull'impiego di PKU GOLIKE riguarda un gruppo di 8 pazienti, di cui 4 donne e 4 uomini, d'età compresa tra 4 e 32 anni, in predominanza adolescenti, affetti da PKU in prevalenza di genotipo classico, e mostra risultati di efficacia sia in termini di controllo metabolico (*metabolic management*) che di aderenza terapeutica (*compliance*).

Per tutti i pazienti sono stati valutati il tipo di dieta modificata seguita e i valori medi di tirosina e fenilalanina e in particolare quest'ultima, riferita ai parametri per età, non sempre e non per tutti i soggetti risultava essere adeguatamente controllata, il che ha orientato verso uno *switch* terapeutico e/o all'introduzione di PKU GOLIKE.

La scelta, nella fattispecie, è stata operata sulla base di una mediazione tra la necessità clinica, quale il miglioramento del controllo metabolico funzionale alla specifica fascia di età, e i bisogni dei pazienti.

Diversi sono gli effetti collaterali associati all'utilizzo delle miscele aminoacidiche classiche, tra cui: il forte retrogusto

e/o la comparsa di alitosi dopo l'assunzione; la potenziale insorgenza di acidità di stomaco; la difficoltà di assunzione della miscela in luoghi pubblici. La difficoltà di assunzione è un fattore limitante soprattutto negli adolescenti, che provano imbarazzo nel preparare e assumere i prodotti in presenza dei compagni di classe. Tale ostacolo può essere invece superato dal nuovo sostituto proteico, formulato in buste pronte contenenti un quantitativo di 15 o 20 g di proteine equivalenti a seconda delle necessità, facilmente assimilabile e direttamente mescolabile nelle pietanze.

PKU GOLIKE: dal fabbisogno proteico all'assunzione

L'esperienza del nostro Centro ci ha portato a individuare due possibili modalità di assunzione del preparato al fine di coprire il fabbisogno proteico giornaliero:

- la completa sostituzione delle miscele classiche;
- la parziale sostituzione con la nuova miscela in percentuali fra 25-30% fino a 60% circa.



Figura 1.
Modalità di assunzione di GOLIKE suggerite.

La modalità di sostituzione è un aspetto sul quale è opportuno riflettere, in quanto la totale sostituzione potrebbe in taluni casi non essere la soluzione più adatta a cui ricorrere. Vi è infatti evidenza che un paziente non ancora pronto a questo cambiamento interrompa la terapia e di conseguenza l'assunzione del sostituto proteico, con ricadute importanti sulla malattia e sulle condizioni generali di salute.

Sono state proposte cinque differenti possibilità di somministrazione all'interno di pietanze di diversa consistenza e natura:

- in vellutate o creme di verdura, nelle quali i granuli possono essere aggiunti a posteriori dopo la preparazione della pietanza. Il prodotto è infatti facilmente mescolabile e può essere utilizzato a fine cottura in alimenti non eccessivamente caldi, preservando le qualità organolettiche dell'alimento stesso;
- in puree, in cui PKU GOLIKE può essere miscelato e in succhi di frutta, dove può essere in parte integrato e in parte assunto per bocca;
- come condimento da apporre sopra le pietanze, ad esempio nella classica pasta a proteica al pomodoro, particolarmente apprezzata dai bambini;
- nei risotti, amalgamando il prodotto durante la manutenzione e mantenendo anche le proprietà organolettiche dell'alimento;
- in creme o mousse da dessert: PKU GOLIKE si presta molto bene alla miscelazione con panne vegetali o in dolci a ridotto apporto di proteine vegetali nei quali si crea una sospensione all'interno del prodotto finale.

I risultati

Le medie a 12 mesi dall'introduzione di PKU GOLIKE mostrano che il suo impiego, esclusivo o non esclusivo favorisce il mantenimento di valori di fenilalanina costanti. Paral-

lamente per la tirosina, il cui livello nella fenilchetonuria è tipicamente basso a seguito del deficit enzimatico, si è registrato un leggero rialzo dei valori, attribuibile al fatto che PKU GOLIKE ne promuove l'apporto e una maggiore disponibilità. Sono stati registrati tre casi di *drop-out* riferibili a pazienti in cui PKU GOLIKE è stato introdotto in quantità tra l'80 e il 100% in sostituzione della miscela precedente. In relazione alla modalità di assunzione sono state riferite difficoltà associate alla formulazione in granuli del prodotto, sgradita a una parte di pazienti, o al gusto dolce legato all'eccessiva quantità di miscela assunta. Vengono qui di seguito riportati quattro casi significativi.

Caso 1

Da dati campionati settimanalmente, in un paziente è stata osservata la stabilità dei valori di fenilalanina e un trend crescente e omogeneo dei valori di tirosina (Fig. 2a) imputabili con molta probabilità all'aumentata aderenza terapeutica.

Caso 2

In un paziente si è avuta maggior difficoltà nel mantenere monitorati entrambi i valori per scarsa compliance alla terapia, tanto che dopo l'introduzione della miscela si è osservato un incremento della fenilalanina e un decremento della tirosina (Fig. 2b). Il paziente è stato ricontattato telefonicamente, sono state suggerite altre modalità di assunzione e preparazione dei piatti che hanno migliorato e stabilizzato i valori, sebbene non rientrassero perfettamente nel range di sicurezza per età. La tirosina ha comunque raggiunto un livello adeguato.

Caso 3

In un paziente si sono registrate variazioni significative, ovvero con picchi piuttosto frequenti per la fenilalanina.

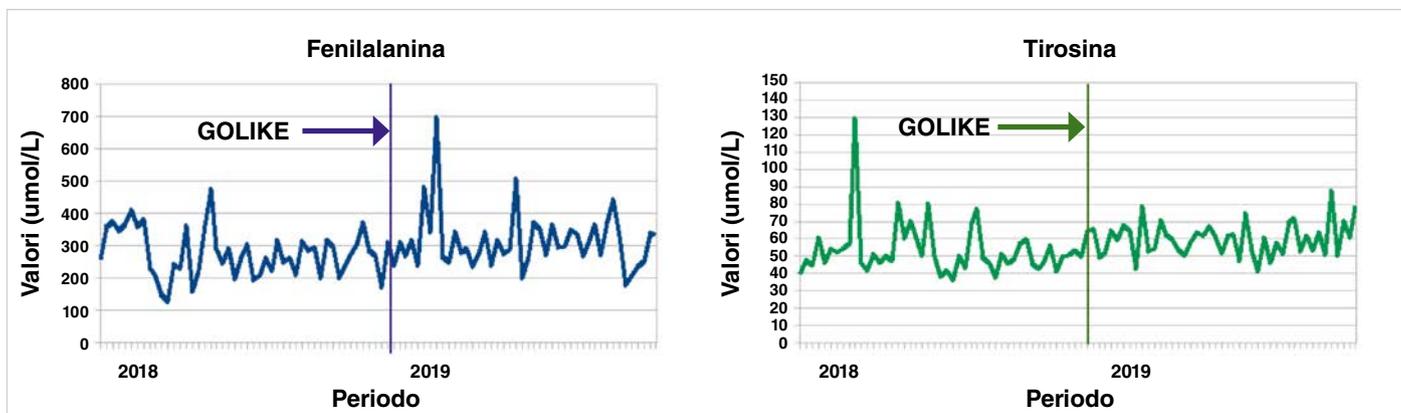


Figura 2a.

Andamento di fenilalanina e tirosina nel paziente del Caso 1.

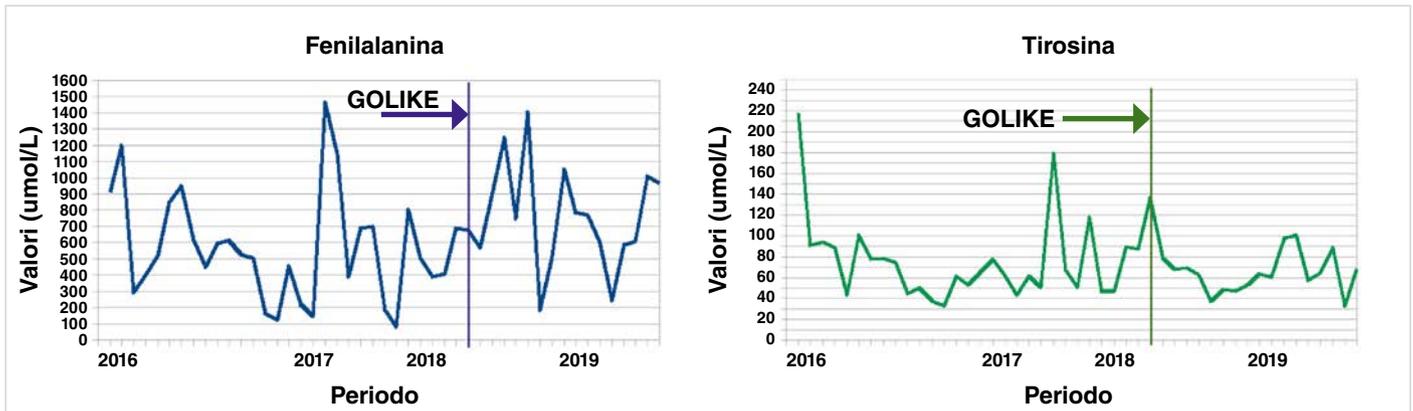


Figura 2b.

Andamento di fenilalanina e tirosina nel paziente del Caso 2.

L'introduzione di PKU GOLIKE che da un lato ha favorito l'aderenza terapeutica e la stabilizzazione dei valori e dall'altro ha determinato vari picchi e ribassi dei valori di tirosina (Fig. 2c). In ogni caso l'escursione tra massimo e minimo, inizialmente molto elevata, dopo l'assunzione della miscela è apparsa molto meno marcata.

Caso 4

In un paziente, lo scarso controllo metabolico ha portato a innalzamento della fenilalaninemia che, se non adeguatamente controllato, può causare danni neurologici. L'introduzione di PKU GOLIKE ha migliorato leggermente il controllo metabolico, comunque sbilanciato rispetto ai parametri di riferimento. In relazione all'apporto di tirosina si è avuto un miglioramento rimasto del trend crescente di assunzione della quota di integratore (Fig. 2d).

Conclusioni: valutazione di PKU GOLIKE

I vantaggi di PKU GOLIKE possono essere così riassunti:

- non dà retrogusto (aspetto positivo per gran parte di pazienti);
- non crea alitosi;
- è facilmente assumibile sia prima o mentre si è a scuola o in altro luogo pubblico, non impattando quindi su aspetti di tipo sociale;
- è immediatamente utilizzabile all'interno del cibo, essendo preparato in buste da 15 o 20 g di PE (proteine equivalenti), con preparazione immediata;
- è adatto a tutti i tipi di consistenza alimentare; è meno performante negli alimenti liquidi.

I limiti, invece, sono:

- la difficoltà di assunzione legata alla consistenza sabbiosa (in granuli) del prodotto cui si può ovviare agendo a livello di preparazione e "formulando" al paziente

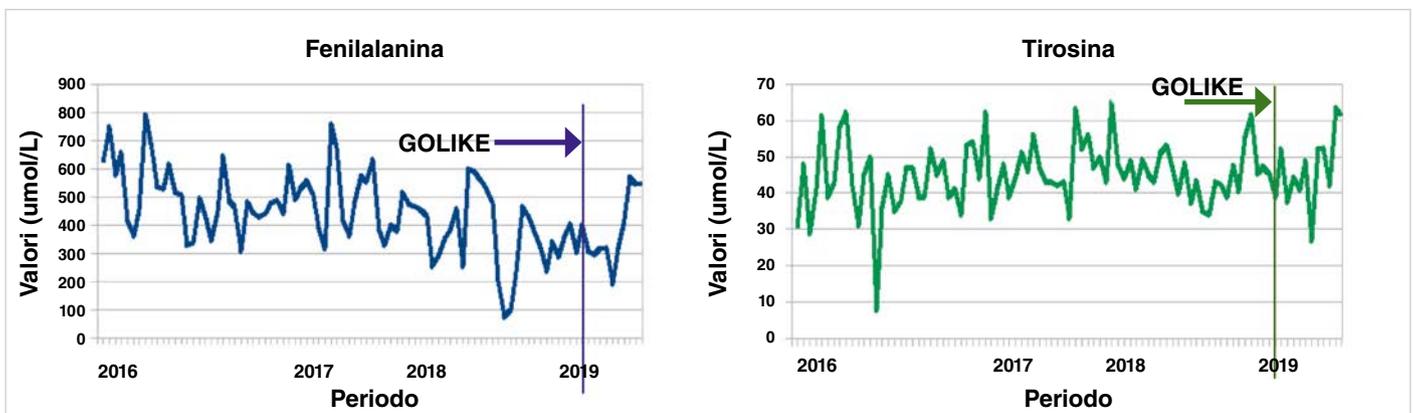


Figura 2c.

Andamento di fenilalanina e tirosina nel paziente del Caso 3.

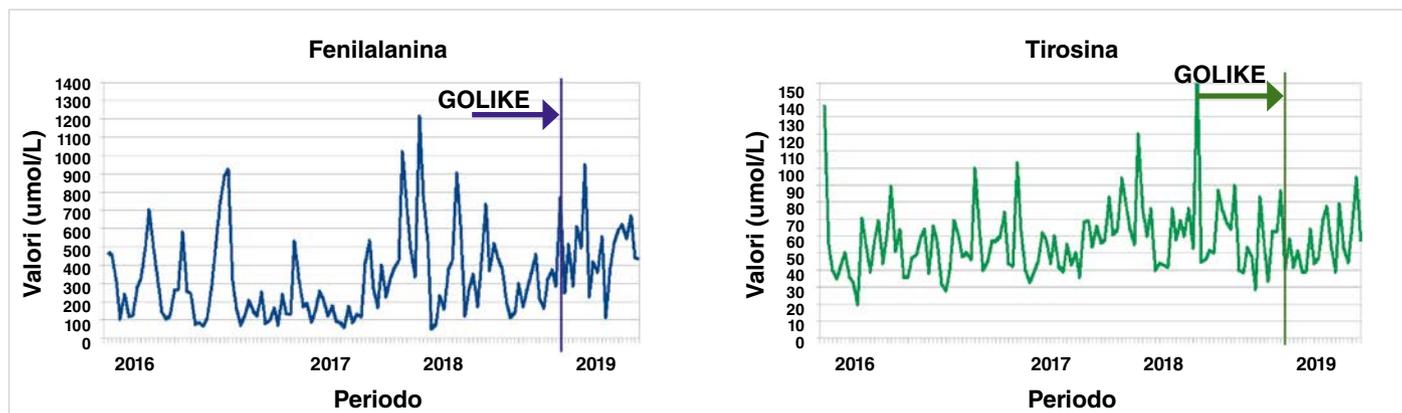


Figura 2d.

Andamento di fenilalanina e tirosina nel paziente del Caso 4.

- suggerimenti per massimizzare/migliorare l'utilizzo del prodotto all'interno delle pietanze;
- PKU GOLIKE è meno indicato se aggiunto all'acqua, in cui la consistenza in granuli può essere fastidiosa nel lungo termine;
- PKU GOLIKE va assunto subito dopo la preparazione della pietanza perché se resta a lungo all'interno del cibo preparato o se viene aggiunto in un alimento

particolarmente caldo, altera le caratteristiche organolettiche dell'alimento, specie quelle legate al gusto, perdendo anche il vantaggio di rilascio prolungato. In conclusione PKU GOLIKE può essere utilizzato nella dieta dei pazienti che hanno difficoltà a seguire la terapia, per consentire il raggiungimento del controllo metabolico ed essere in grado di migliorare la compliance e l'aderenza dietetico-terapeutico nel paziente affetto da PKU.

Domande e Risposte

La principale novità del prodotto è il fatto che può anche essere inserito “direttamente” nel cibo a differenza di altre miscele di aminoacidi libere senza alterare il gusto della pietanza. Che tipo di impegno ha richiesto la sensibilizzazione e l'educazione del paziente e quali difficoltà si sono riscontrate?

In generale, è necessario uno sforzo doppio, mirato alla sensibilizzazione sia in merito all'aspetto dietetico sia psicologico. Abbiamo, infatti, osservato che il cambio del sostituto proteico spesso rappresenta un blocco per il paziente. Tanto che specie quando si tratta di bambini e comunque di pazienti di età pediatrica, occorre fare anche e in primo luogo educazione ai genitori, che spesso mostrano una sorta di neofobia a utilizzare prodotti diversi dall'abituale. La corretta e chiara comunicazione è fondamentale fin dalla presentazione del prodotto; abbiamo infatti notato che se il paziente prepara anche una sola volta il prodotto in maniera sbagliata e questo finisce per “non piacere”, si genera un rifiuto automatico all'assunzione del prodotto stesso. Abbiamo così dedicato molto tempo in ambulatorio a spiegare alle mamme l'utilizzo del prodotto, mostrando ricette prese dall'apposito ricettario che invogliano a “provare” il prodotto. Il nostro impegno ha ottenuto una migliore compliance dietetico-terapeutica da parte del paziente.

Che tipo di informazioni pratiche avete dato al paziente?

Abbiamo dedicato largo spazio a spiegare il corretto utilizzo del prodotto, ovvero che va miscelato direttamente all'interno del cibo e non utilizzato come fonte esterna con sensibili vantaggi, anche in termini di riduzione del tempo di assunzione e preparazione del pasto. Inoltre, abbiamo sottolineato la praticità di PKU GOLIKE, che consente di assumere in contemporanea proteine naturali attraverso il cibo e supplementari tramite il sostituto proteico. Senza trascurare l'ulteriore vantaggio che nel caso in cui i pazienti non riuscissero a introdurre il prodotto nel cibo in una volta sola, è possibile assumerlo in due volte, dividendo la busta a metà. L'obiettivo è infatti andare incontro quanto più possibile alle necessità del paziente.

Nei pazienti che hanno assunto il prodotto qual è stato l'andamento del livello medio di tirosina? In merito invece all'intake giornaliero di tirosina vi sono stati dei cambiamenti dopo l'assunzione del prodotto?

Nello spot di monitoraggio è aumentato l'andamento medio di apporto di tirosina in 5 pazienti su 5 sia a livello dietetico che plasmatico, dovuto in parte alla maggior compliance e in parte alla migliore assimilazione.

Quale peso hanno avuto (o hanno) i disturbi gastrointestinali, alitosi e retrogusto nell'indirizzare il paziente a un cambiamento di prodotto?

Contano molto perché quanto più il paziente si trova in una situazione di discomfort tanto più tenderà a essere meno compliant alla terapia dietetica. L'alitosi è spesso legata al problema della formulazione o agli aromi contenuti nelle miscele in alcuni casi accompagnata anche da bruciori di stomaco e sintomi gastrointestinali; tuttavia si tratta di sintomi che il paziente non sempre riferisce. Spesso le neofobie costituiscono il problema che è necessario abbattere avvicinando il paziente con una comunicazione chiara, che lo invogli a provare il prodotto.

Il valore aggiunto del prodotto risiede anche nel rilascio prolungato, con benefici per la salute del paziente. Qual è l'impatto di questo messaggio ossia è importante darlo al paziente, può influenzare la scelta di cambiare/provare il prodotto?

È importantissimo parlare di benefici sulla salute a medio-lungo termine con esempi concreti, o nel caso di bambini utilizzando un linguaggio adatto all'età. Vanno eliminati dalla comunicazione terminologie tecniche come catabolismo, amminoacidi e così via, dando messaggi che non spaventino ma che al contempo li aiutino a responsabilizzarsi. Con i ragazzi/giovani, ad esempio, si può fare leva sullo sport, l'agonismo o ogni altra attività cui tengono di più. Altrettanto importante è la formazione anche ai genitori, che spesso vogliono suggerire il prodotto da prendere. Occorre poi capire se il bambino è propenso a cambiare la terapia ed è pronto ad accettare il cambiamento, spiegando i vantaggi e che cosa significhi "a rilascio prolungato". Bisogna insomma identificare la modalità giusta per spiegare e far introdurre correttamente e continuativamente il prodotto nella dieta a vantaggio di un migliore controllo della PKU e della qualità della vita.

Il modello UK: dieta e gestione del paziente PKU

Anita MacDonald

Dietetic Department, Birmingham Children's Hospital, Birmingham

L'obiettivo in tutto il Regno Unito è che tutti i pazienti con PKU siano trattati in un centro specializzato. Esistono tre tipi di centri PKU specializzati nel Regno Unito: ospedali pediatrici che di solito accettano ragazzi fino a 16 anni, centri per adulti, che gestiscono anche la PKU durante la gravidanza, e servizi di laboratorio che includono lo screening neonatale. Ogni centro di riferimento gestisce una vasta area della popolazione e, se l'area è di dimensioni particolarmente grandi, può essere necessario utilizzare un modello *Hub & Spoke* lavorando a stretto contatto con gli ospedali territoriali.

Nel nostro centro, l'ospedale pediatrico di Birmingham, ci occupiamo dell'area delle Midlands occidentali (Fig. 1) che ha una popolazione approssimativa di 6 milioni di abitanti, la maggior parte dei quali vive a Birmingham e nelle zone limitrofe. Ci prendiamo cura di circa 100 bambini e 250 adulti con PKU. Di questi, il 20% appartiene a minoranze etniche (Fig. 2). Seguiamo i pazienti sia in ambulatorio che a domicilio e raramente ricoveriamo i pazienti in ospedale. Al domicilio dei pa-

zienti spieghiamo come seguire la dieta, valutiamo gli ostacoli alla compliance e forniamo suggerimenti pratici e osserviamo come i bambini assumono i loro sostituti proteici. Visitiamo e coinvolgiamo le scuole e gli asili nido che frequentano.

L'organizzazione nel West Midland

Il *core team* che opera nel nostro centro è composto da quattro operatori sanitari per tutti i bambini con disordini metabolici ereditari (IMD), vi sono inoltre operatori sanitari differenti per i pazienti adulti.

Il team pediatrico IMD comprende dietologi pediatrici, infermieri e altre figure sanitarie, tra cui: un fisioterapista, psicologi, farmacisti, biochimici e operatori di supporto.

Il programma nazionale di screening neonatale, introdotto nel 1969, è effettuato nel quinto giorno di vita, insieme ad altre indagini metaboliche: i risultati vengono ricevuti entro il quarto giorno e il trattamento inizia di solito entro il decimo. In caso di risultati positivi, un'infermiera effettua una visita a domicilio per fornire le spiegazioni necessarie

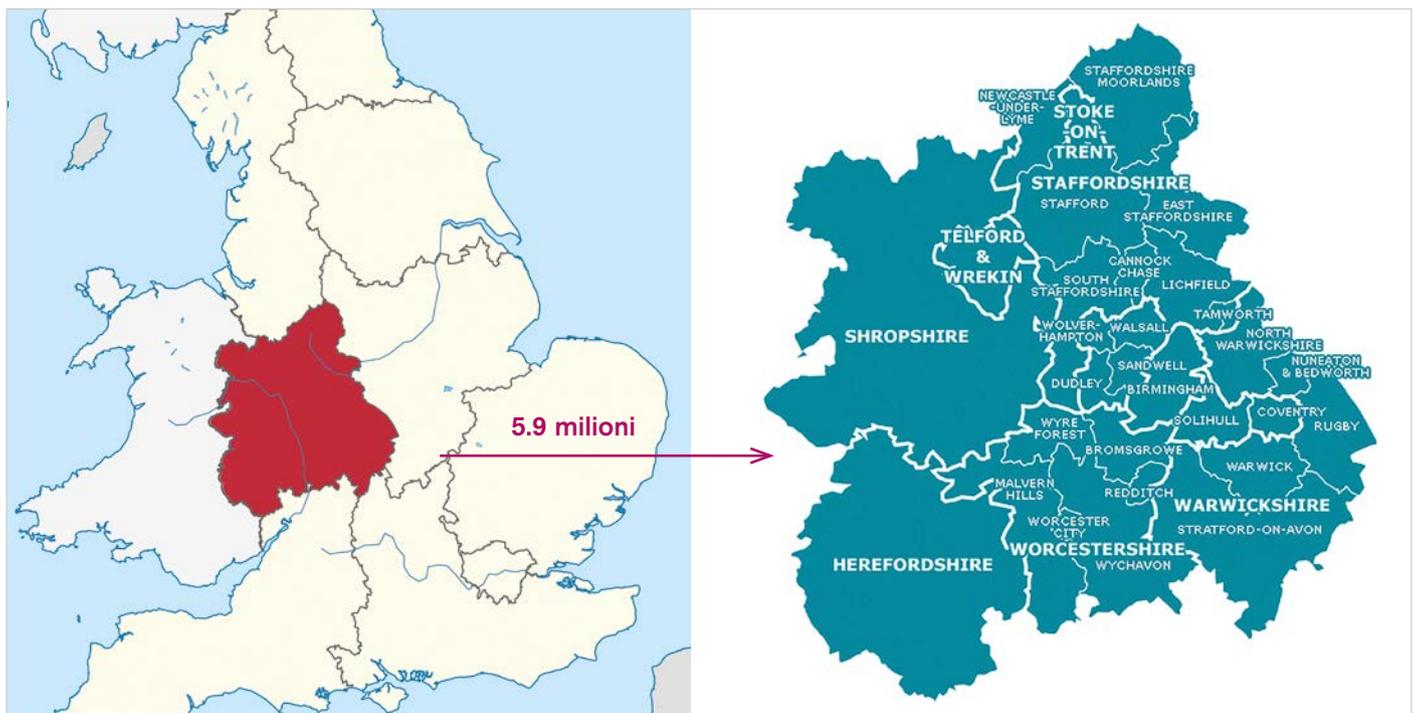


Figura 1.
Assetto geografico del West Midland.

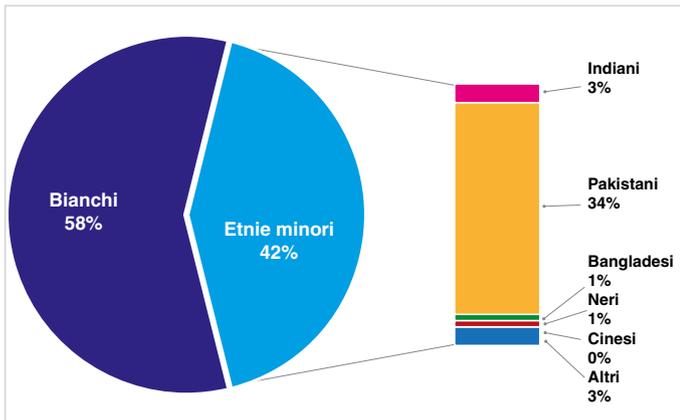


Figura 2.
Profilo etnico della popolazione locale.

alla famiglia, che è invitata a tornare in ospedale per la conferma della diagnosi e per ricevere tutte le delucidazioni sul trattamento al fine di iniziare il prima possibile.

Il processo di transizione da centro pediatrico a centro adulto inizia quando il paziente ha 12 anni e finisce al compimento del sedicesimo anno d'età. Consiste in follow-up congiunti tra il team di medici pediatrici e quello degli adulti, per garantire un'assistenza clinica coerente e senza interruzione di continuità.

Il passaggio tra pediatri e medici per adulti comporta spesso sfide importanti: ad esempio in alcuni casi i bambini potrebbero non essere "maturi" per far fronte alle cure di transizione e non tutti i genitori sono pronti ad accettarlo: è essenziale quindi personalizzare il percorso di transizione ai bisogni del singolo paziente e della famiglia.

Le visite a domicilio

Si tratta di un'attività molto apprezzata, è offerta dai servizi territoriali e consiste nelle visite domiciliari effettuate dal team metabolico del centro di riferimento che incontrando le famiglie presso il loro domicilio fornisce indicazioni sulle esigenze nutrizionali, sulla dieta, su come utilizzare

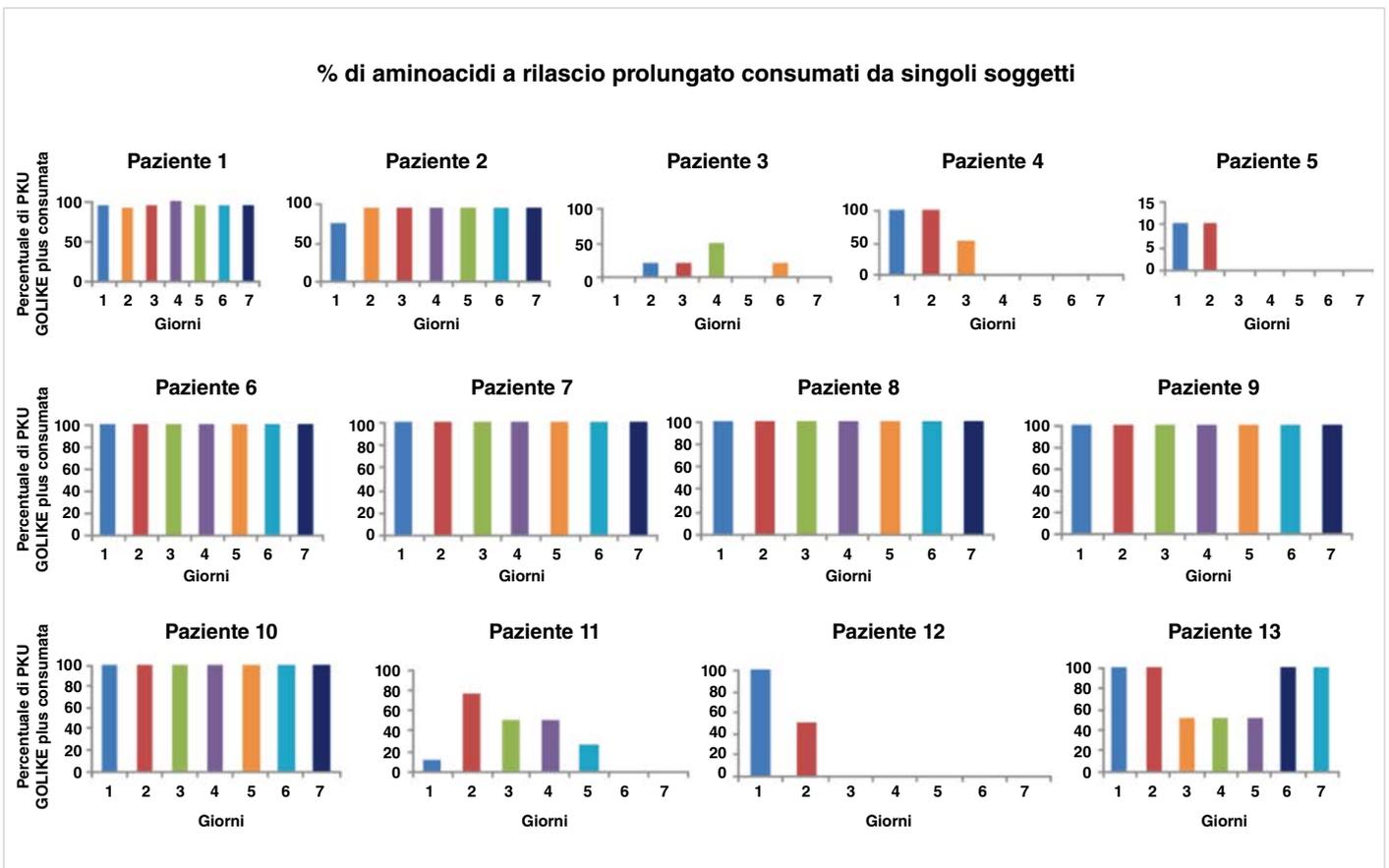


Figura 3.
Accettazione di PKU GOLIKE.

al meglio gli alimenti e come scambiarli tra loro senza modificare l'apporto dei livelli di fenilalanina.

Esse offrono l'opportunità di ascoltare i pazienti in un ambito in cui si sentono molto più sereni e sono anche più ricettivi rispetto all'ambiente ospedaliero: di solito si incominciano ad affrontare le difficoltà quotidiane per poi passare a discutere dei problemi più grandi. Le visite domiciliari permettono non soltanto di conoscere meglio i pazienti e le loro famiglie, ma anche di mostrare come preparare i cibi, assaggiandoli insieme a loro e rispondendo a ogni genere di dubbio o richiesta. L'accesso alle abitazioni aiuta inoltre a inquadrare il contesto di vita di un paziente, a verificare se i genitori sono metodici e ordinati oppure poco organizzati e non troppo affidabili, a commentare i risultati del monitoraggio e anche a consegnare eventuali prodotti nella giusta quantità.

La scuola è un altro ambito di lavoro del nostro centro ed è fondamentale per introdurre e far accettare i sostituti proteici ai pazienti: in questo caso l'obiettivo è quello di favorire il miglior controllo metabolico possibile, sfruttando la collaborazione e l'autorevolezza degli insegnanti.

Il dialogo diretto è una componente essenziale: la mail non è sufficiente, occorre invece commentare i risultati con i genitori e, se opportuno, aumentare la frequenza dei controlli per riportare nel range ottimale i valori di fenilalanina, che con l'età tendono ad aumentare.

Nel prossimo futuro l'attività, oltre a mantenere i contatti con le associazioni di pazienti, sarà sempre più orientata a sistemi di monitoraggio a domicilio, consulenza online, cliniche virtuali e app che faciliteranno la gestione della malattia e, soprattutto, favoriranno una migliore qualità di vita dei pazienti.

Un'esperienza sul campo

È stato condotto uno studio su 13 bambini PKU (età 7-16 anni) per valutare accettazione, tollerabilità gastrointestinale e impatto sul livello di fenilalanina di PKU GOLIKE. Nel contesto delle abitudini locali l'idea di mescolare il preparato con il cibo è lontana dalla mentalità inglese, per cui l'assunzione di PKU GOLIKE attraverso succhi di frutta, frullati, acqua o dessert è stata la modalità più frequente. Otto pazienti hanno utilizzato PKU GOLIKE

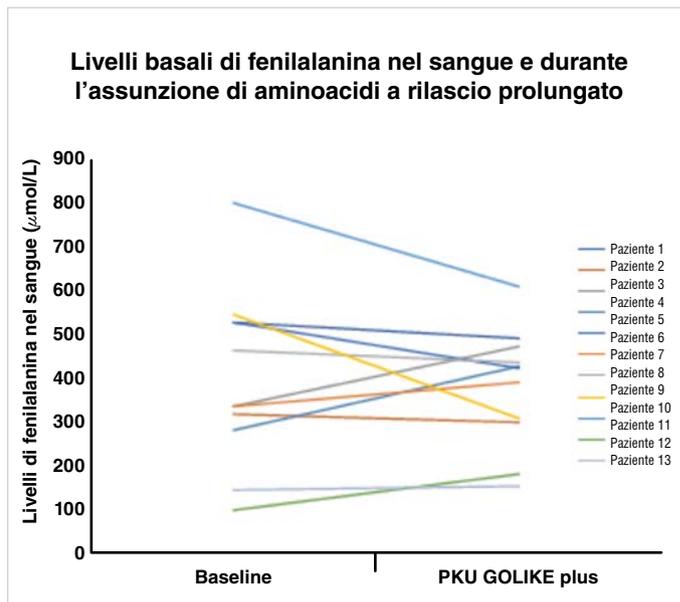


Figura 4.

Livelli di fenilalanina dopo assunzione di una dose giornaliera di PKU GOLIKE per 7 giorni.

senza difficoltà, mentre i restanti 5 non sono riusciti ad abituarsi (Fig. 3).

Va precisato che i bambini non erano motivati a questo cambiamento, il che può essere ritenuto un limite dell'indagine.

Nel breve periodo dello studio la maggior parte dei pazienti hanno migliorato il controllo della fenilalanina o l'hanno quanto meno mantenuta all'interno dell'intervallo di normalità.

I due soggetti nei quali il livello di fenilalanina aveva superato i limiti non avevano assunto l'intera quantità prescritta di PKU GOLIKE Plus 3-16.

Il mantenimento o perfino il miglioramento del controllo metabolico è molto incoraggiante.

Durante il periodo di assunzione di PKU GOLIKE i disturbi gastrointestinali sono migliorati o rimasti invariati nella quasi totalità dei soggetti, solo un paziente ne ha riportato un incremento (Fig. 4).

Domande e Risposte

L'impiego di PKU GOLIKE in futuro potrà modificare il numero di somministrazioni giornaliere o il quantitativo totale di sostituto proteico da assumere?

Considerando il rilascio prolungato degli aminoacidi, per PKU GOLIKE si possono ipotizzare non più di 3 somministrazioni giornaliere. La necessità è quella di utilizzare il corretto numero di somministrazioni per ridurre i picchi di fenilalanina al mattino e alla sera. Sono necessari ulteriori dati clinici per verificare se, con l'utilizzo di PKU GOLIKE, si possa o meno incrementare l'*intake* giornaliero di proteine provenienti dagli alimenti naturali.

Ritiene esportabile il modello assistenziale già collaudato nel suo territorio?

Innanzitutto va detto che non tutti i centri inglesi operano allo stesso modo. Noi ci troviamo in una zona popolosa, nella quale riteniamo fondamentale interagire con le scuole e coinvolgere i medici di base. Indubbiamente le visite domiciliari riducono il dispendio sia di tempo sia di risorse economiche e contribuiscono a una maggior soddisfazione delle famiglie. Molti colleghi nel Regno Unito hanno provato a riprodurre il nostro modello, ma la sua replicabilità è condizionata dalla distribuzione della popolazione sul territorio e dalle differenti necessità assistenziali delle zone rurali rispetto ai centri urbani.

Il ruolo dello psicologo del team metabolico nella gestione del paziente PKU: l'esperienza di Padova

Chiara Cazzorla

Psicologa, Psicoterapeuta, UOC Malattie Metaboliche Ereditarie, Dipartimento AI di Pediatria, Azienda Ospedaliera di Padova

Una delle problematiche più rilevanti nella gestione del paziente PKU è l'aderenza alla dieta, che si può definire un "costrutto" influenzato da numerosi aspetti psicologici e sociali e un "processo" che cambia con l'età del paziente stesso. L'esperienza sul campo pone l'operatore di fronte a realtà quanto mai differenti, da situazioni caratterizzate da elevati livelli di ansia, dovuta alla preoccupazione di non riuscire a controllare la patologia, a quelle in cui il mantenimento della fenilalanina nel range di sicurezza risulta pesantemente influenzato da fattori cognitivi, emotivi, psicologici e culturali. L'aderenza, che è meglio valutata attraverso il controllo della fenilalanina, può quindi assumere varie sfaccettature e manifestazioni, quali la tendenza a non seguire le restrizioni dietetiche, l'incapacità di attuare la terapia prescritta, il mancato rispetto delle visite di controllo o l'interruzione del monitoraggio dei valori.

L'organizzazione del centro di Padova

Il centro di Padova è coordinato da un'équipe multidisciplinare centrata sul paziente che riunisce pediatra metabolico, dietista, psicologo, neuropsichiatra infantile e personale di laboratorio (Fig. 1). Proprio relativamente a quest'ultimo è importante sottolineare che il paziente deve acquistare dimestichezza con il processo del proprio monitoraggio. È previsto un calendario di visite, più frequenti nel primo anno di vita, che prevedono una valutazione nutrizionale con dietista, esame delle funzioni neurocognitive, delle capacità adattive e del comportamento, della qualità di vita e così via. Il paziente riceve poi sul telefonino il risultato dell'*hotspot* fatto a casa: questo aiuta a sostenere l'automonitoraggio che il paziente deve eseguire da solo e controlli ravvicinati, favorendo l'*empowerment*, un trattamento individualizzato e una presa in carico più adeguata ed efficace.

La transizione, ossia l'accompagnamento dall'adolescenza all'età adulta, richiede una modalità di gestione differente (Fig. 2). In questo caso alla nostra équipe si aggiunge un neurologo dell'adul-

to, che valuta la necessità di eventuali approfondimenti diagnostici. In questa fase sono previste visite metaboliche ogni 6 mesi, valutazione nutrizionale e *assessment* delle abilità cognitive e delle funzioni esecutive, che in adolescenza raggiungono la loro massima espressione.

Lo psicologo valuta aspetti cognitivi, ritardo mentale, alterazioni dell'apprendimento e di funzioni specifiche, come per esempio linguaggio, funzioni visuoperceptive ed esecutive, memoria, disturbi dell'umore come ansia e depressione e disturbi internalizzanti, al fine di una più ampia conoscenza della personalità del paziente, delle sue abilità e di una modulazione della comunicazione.

Il sostegno alla famiglia

È fondamentale supportare i genitori fino al raggiungimento del secondo anno d'età del loro figlio, senza dare mai per scontato che abbiano compreso tutti i messaggi loro trasmessi e tenendo presente che spesso il bambino si sente colpevole se percepisce un loro disagio. All'età di 3-5 anni i pazienti



Figura 1. Organizzazione multidisciplinare del Centro di Padova.



Figura 2.
Approccio al paziente adulto.

sono egocentrici ma cominciano a capire le relazioni causa-effetto: è quindi utile parlare con loro della malattia, ricordando però che sono vulnerabili e devono essere supportati nella gestione della propria “diversità”, pena una tendenza all’isolamento. A 5-11 anni le capacità di comprensione aumentano: i bambini imparano così a considerare punti di vista diversi, a evitare la paura del medico e del prelievo e devono essere responsabilizzati al loro processo di cura. In preadolescenza si consolida il pensiero logico e aumenta la capacità di assumersi responsabilità nella gestione della malattia: è il momento in cui occorre prestare attenzione ai momenti di rifiuto terapeutico, di distacco e ribellione, ed è fondamentale cercare di instaurare con loro un’alleanza, rivolgendosi a loro in maniera possibilmente diretta e non mediata dai genitori. Per la medesima ragione è utile anche osservare il comportamento e le reazioni dei genitori nei confronti dei figli, in modo da gestire di conseguenza il rapporto con i ragazzi per favorire, ove necessario, la loro acquisizione di una maggiore autonomia.

I fattori determinanti l’aderenza

Lo studio ATTITUDE (*Analysis of the most relevant and predictive factors influencing adherence to PKU diet*; Mol Genet Metab Rep 2018;16:39-45), uno studio multicentrico (Padova, Piacenza, Roma, Fano e Bari), coordinato dal Centro di Padova, mirato a

identificare i fattori più rilevanti in grado di influenzare percezione e aderenza alla dieta, ha reclutato 111 pazienti d’età compresa tra 19 e 30 anni (età media 13,7 anni) in regime dietetico. È significativo che alla domanda “Consideri la PKU una malattia?” il 60% ha risposto di sì e che il 29% riportasse livelli di fenilalanina fuori dal range di sicurezza, mentre il 31% non conoscesse il proprio valore (Fig. 3). Tra i fattori in grado di interferire sull’aderenza al consumo di miscele di aminoacidi sono emersi la socializzazione (ossia il “sentirsi diverso” nel fare uso di prodotti in ambito sociale), la palatabilità, l’impiego di miscele di integratori durante il lavoro e la scarsa praticità, mentre fattori promuoventi l’aderenza sono risultati il monitoraggio dei valori di fenilalanina, le visite di follow-up, l’informazione sulla PKU e il supporto familiare (Fig. 4).

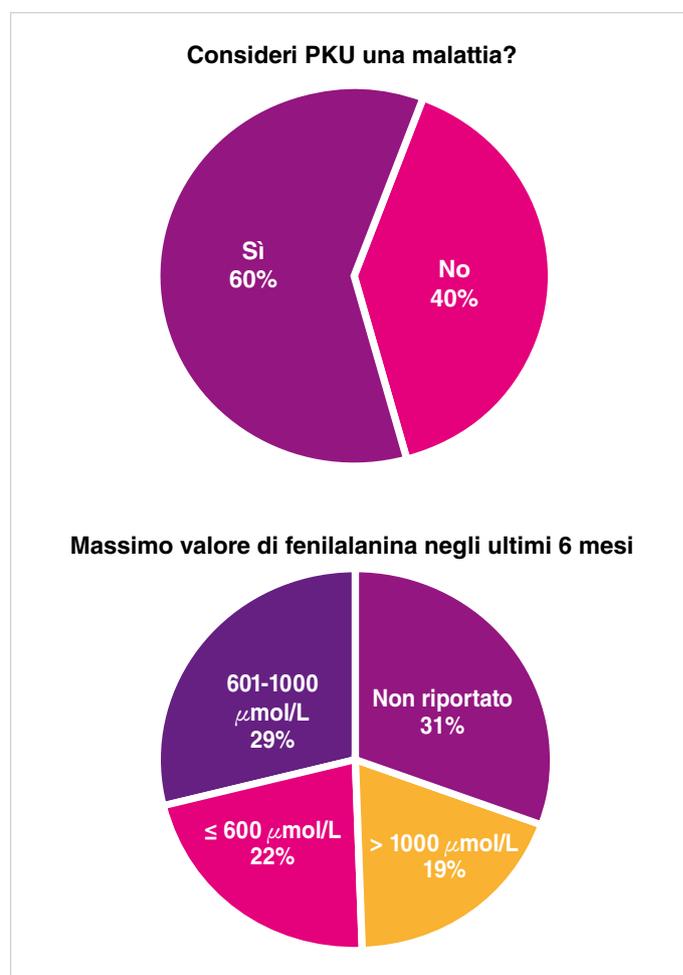


Figura 3.
Studio ATTITUDE: risultati clinici generali.

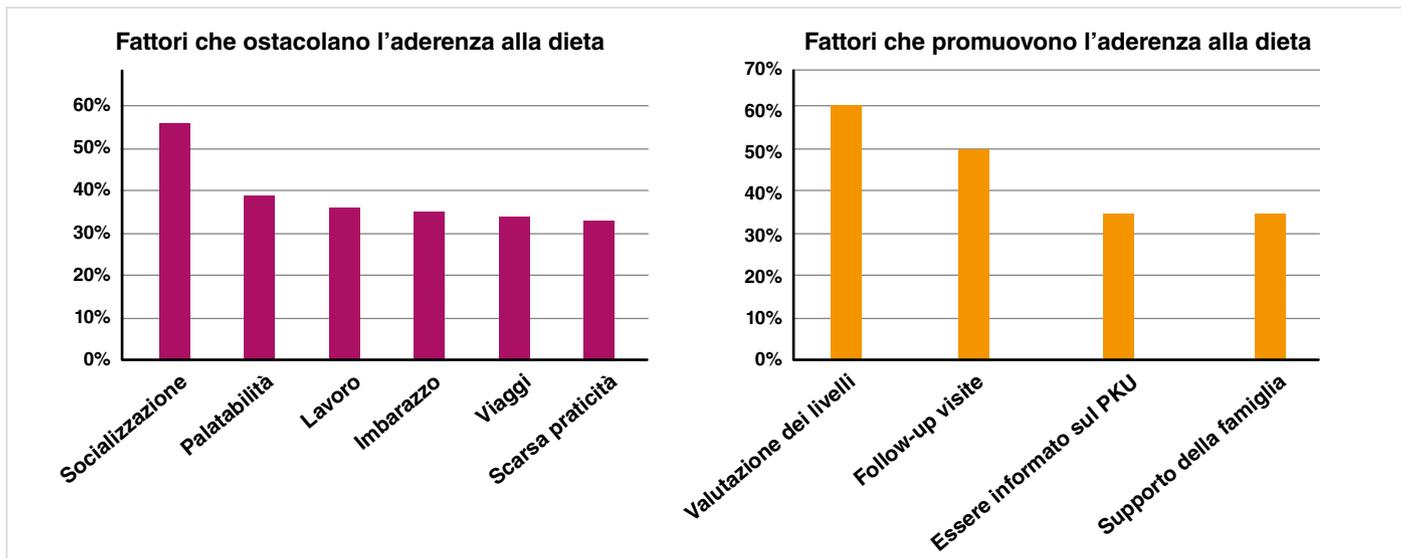


Figura 4. Studio ATTITUDE: abitudini dietetiche e consumo di miscele di aminoacidi.

In conclusione, l'aderenza nei pazienti, in particolare adulti, è difficile e complessa, in quanto molte volte essi non ritengono la PKU una patologia e non sempre hanno conoscenze adeguate e soprattutto la percezione delle conseguenze della non aderenza. Le difficoltà psicologiche da affrontare sono numerose, ed è fondamentale per i professionisti conoscere le caratteristiche dei prodotti usati, in modo da comprendere le esigenze dei propri pazienti e fornire loro indicazioni personalizzate.

Prima esperienza con PKU GOLIKE

Per valutare l'impatto di PKU GOLIKE è stato impiegato il PKU-QOL, un questionario validato che considera quattro dimensioni: lo stato di salute del paziente, la dieta e i supplementi dietetici, la convivenza quotidiana con la PKU e la percezione gene-

rale della PKU. I dati più rilevanti si possono sintetizzare in questi due aspetti:

- nell'ultima settimana, prima dell'impiego di GOLIKE, la maggioranza dei genitori ha dichiarato di aver trascorso buona parte del tempo (90%) ad affrontare conflitti con i propri figli, mentre con PKU GOLIKE la frequenza dei litigi si è notevolmente ridotta;
- positivo è stato anche il riscontro relativo all'aderenza: prima di PKU GOLIKE la mancata assunzione per 1-2 volte di supplementi era riportata nel 60% dei casi, mentre con PKU GOLIKE soltanto nel 10%.

Si tratta ovviamente di dati preliminari, ma promettenti, anche se è esperienza comune osservare, dopo l'introduzione di un nuovo prodotto, una riduzione dell'aderenza nel corso del tempo.

Domande e Risposte

Perché l'aderenza alla dieta è una frequente criticità?

La dieta è lo *standard of care* per il trattamento della fenilchetonuria, ma l'aderenza è un aspetto delicato e influenzato da una molteplicità di fattori che variano in relazione alla fascia d'età (palatabilità, difficoltà nel doversi attenere a regole, rifiuto del sentirsi "diverso"). Per questa ragione è fondamentale un appropriato supporto psicologico sia alle famiglie sia ai pazienti, sulla base delle esigenze e necessità specifiche del singolo caso.

Come si può misurare l'aderenza?

Il monitoraggio della fenilalaninemia è la metodica tradizionale, ma non tutti i pazienti sono interessati a conoscere il proprio valore. Una strategia alternativa potrebbe essere quella di chiedere il numero di confezioni di sostituto proteico rimaste a fine mese. Stiamo cercando di identificare degli indicatori di facile acquisizione e al tempo stesso di utilità pratica. In ogni caso è sempre bene tenere in considerazione le prerogative del singolo individuo: un ragazzo che, per esempio, dichiara di essere stato a una festa denota il tentativo di acquisire consapevolezza e quindi una maggiore sensibilità e capacità autocritica.

L'aderenza di un bambino PKU alla dieta può essere influenzata dalla modalità con cui viene comunicata la diagnosi ai suoi genitori?

La comunicazione della diagnosi può avere un impatto importante nel lungo termine e non va perciò sottovalutata: per alcuni genitori, ad esempio, essa è gravata da un notevole carico di ansia e drammaticità. È indubbiamente un momento delicato per costruire l'alleanza terapeutica con il centro e di conseguenza raggiungere un'adeguata aderenza. Ecco perché è opportuno valutare lo stress dei genitori e la loro reazione alla diagnosi, che non sempre viene accettata.

Take-Home Messages

- La linea PKU GOLIKE supera i limiti delle miscele amminoacidiche mascherando odore e gusto, e anche prevenendo il retrogusto. In più allunga il tempo di assorbimento degli aminoacidi, ottenendo un assorbimento più fisiologico che possa favorire i processi anabolici.
- PKU GOLIKE si presta a svariate modalità di impiego che semplificano l'assunzione anche in un ambito di convivialità.
- PKU GOLIKE presenta tutti i requisiti per favorire l'aderenza alla dieta e soddisfare fabbisogni nutrizionali specifici anche in un'età critica quale l'adolescenza.
- In mancanza di riscontri a lungo termine, le esperienze finora raccolte evidenziano che PKU GOLIKE risulta gradito, è ben tollerato e promuove il mantenimento di valori costanti di fenilalanina.
- Il coinvolgimento della famiglia e il supporto psicologico sono presupposti fondamentali per una gestione efficace della fenilchetonuria sin dalla prima infanzia, basata sul rispetto delle indicazioni dietetiche e su un attento controllo metabolico.



Finito di stampare nel mese di Aprile 2020
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it



APPLIED PHARMA RESEARCH

Balerna, Svizzera
www.apr.ch

Distribuito in Italia da:

APR Applied Pharma Research - Italy S.r.l.

Società a Socio Unico

Corso Vittorio Emanuele II, 154, 00186 Roma • Tel. 06 6869927 • info@apr-italy.it