

The image shows the exterior of the Erasmus MC building. The name 'Erasmus MC' is prominently displayed in large, white, three-dimensional letters on a dark, textured facade. Below the letters, a large glass window reflects the building's name and the surrounding urban environment, including other buildings and trees. The sky is visible in the reflection. A dark blue diagonal shape is overlaid on the bottom left of the image, containing white text.

Erasmus MC

**Erasmus MC expertisecentrum voor
lysosomale en metabole ziekten**

**Zorgpad voor patiënten met een aandoeningen in
het metabolisme van aminozuren en andere
organische zuren**

Disorder of amino acid and other organic acid metabolism
(ORPHAcode: 79062)

Zorgpad voor professionals

Versie	3
Datum	10-05-2026
Auteurs	Dr. N.C. Peltenburg, Dr. M.A.E.M. Wagenmakers, Dr. D.Y. van Haaften-Visser, Dr. J.G. Langendonk, Dr. H.H. Huidekoper, Dr. E. Oussoren
Datum revisie	10-05-2031

Disclaimer

De zorgpaden van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten zijn met zorg samengesteld en gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke inzichten aangaande het beschreven ziektebeeld. Dit zorgpad is bedoeld voor zorgverleners betrokken bij de behandeling van patiënten met het beschreven ziektebeeld en kan worden gebruikt volgens het principe 'bevoegd, mits bekwaam'.

Het zorgpad moet worden gezien als algemene richtlijn. Indien daar goede argumenten voor zijn kan van de aanbevelingen in het zorgpad worden afgeweken. Het blijft te allen tijde de individuele verantwoordelijkheid van de behandelaar hoe deze op basis van eigen onderzoek diens patiënt behandelt. Dit zorgpad dient niet te worden beschouwd als consult voor de behandeling van een individuele patiënt.

Erasmus Universitair Medisch Centrum, Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten en de individuele auteurs, aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid voor het gebruik of raadpleging van het zorgpad, noch voor onverhoopte onvolkomenheden in het zorgpad, of de eventuele gevolgen daarvan, aangezien wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en wijzigen in de tijd. De richtlijnencommissie van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten stelt zich open voor attendering op (mogelijke) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van haar zorgpaden.

Afkortingen

CLMZ	Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
VKS	Vereniging Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten
ESN	Vereniging tot bevordering van onderzoek naar Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland
UMD	United for Metabolic Diseases
MetabERN	European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders
ERNDIM	European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism
MDO	Multidisciplinair overleg
CPMS	Clinical Patient Management System

Inhoudsopgave

Voorwoord - Zorgpad stoornissen van metabolisme van aminozuren en andere organische zuren.....	5
Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers	5
Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa Netwerksamenwerking en landelijke functie	5
Doel van het zorgpad	6
1. Inleiding	7
2. Visuele weergave van het zorgpad	8
3. Verwijzing en ziektebeelden	9
Voor kinderen	9
Voor volwassenen	9
Specifieke ziektebeelden	9
Ernstige primaire trimethylaminurie (Orphacode 468726).....	10
Lysinurische proteïne intolerantie (Orphacode 470)	10
Stoornis van fenylalanine metabolisme (Orphacode 284814), milde hyperfenylalaninemie 79651).....	10
Molybdeen cofactor deficiëntie (Orphacode 99732).....	11
Hyperhomocystinurie door deficiëntie van cystathionine bèta-synthase (Orphacode 394).....	11
Glycine encefalopathie (Orphacode 407)	11
Ureumcyclus en ammoniakdetoxificatie (Orphacode 79167) en Vertakte keten- aminozuurmetabolisme (Orphacode 79197)	11
4. Diagnose en poliklinische controles.....	12
5. Behandeling.....	14
Behandelprincipes	14
Specifieke ziektebeelden	14
6. Follow up	17
Onderzoek.....	19
7. Coördinatie van zorg en multidisciplinair overleg.....	20
Coördinatie van zorg	20
Multidisciplinair overleg (MDO).....	20
Patiëntenraad (tweemaal per jaar)	20
8. Transitiezorg	21
9. Bereikbaarheid	23
10. Kwaliteitsindicatoren.....	24
Relevante richtlijnen en protocollen	26
Referenties	27

Voorwoord - Zorgpad stoornissen van metabolisme van aminozuren en andere organische zuren

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ), Erasmus MC, Rotterdam

Het Erasmus MC expertisecentrum voor lysosomale en metabole ziekten is een nationaal en internationaal erkend expertisecentrum voor erfelijke metabole ziekten, waaronder de stoornissen van het metabolisme van aminozuren en andere organische zuren. Gezien de zeldzaamheid en complexiteit van deze aandoeningen is concentratie van zorg in gespecialiseerde centra essentieel. Binnen Nederland is het CLMZ één van de erkende expertisecentra voor deze groep van aandoeningen.

In ons centrum werken klinici en basale wetenschappers nauw samen aan de ontwikkeling en toepassing van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek. Ons centrum levert op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling aan patiënten binnen het hele spectrum van erfelijke metabole ziekten uit het Erasmus MC, LUMC en de regio Zuid West Nederland. Voor specifieke aandoeningen worden patiënten landelijk vervolgd en behandeld in het CLMZ.

Het centrum werd in 2007 opgericht toen het door VWS werd aangewezen om een aantal kostbare weesgeneesmiddelen landelijk op maatschappelijk verantwoorde wijze te implementeren. Sindsdien werken binnen het centrum de afdelingen Kindergeneeskunde, Neurologie, Interne Geneeskunde, Klinische Genetica en de Ziekenhuis Apotheek structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen gespecialiseerde verpleegkundigen, diëtisten, logopedisten, een neuropsycholoog/GZ psycholoog, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad-coördinatoren. Het centrum werkt intensief multidisciplinair samen met andere specialisten nodig voor het kunnen bieden van optimale zorg en veiligheid voor patiënten.

Levensloopzorg is geborgd door de nauwe samenwerking tussen kinder- en volwassenspecialisten, waardoor patiënten hun gehele leven gevolgd en behandeld kunnen worden binnen het CLMZ.

Het CLMZ is een erkend opleidingscentrum voor artsen, verpleegkundig specialisten en paramedici op het gebied van de erfelijke metabole ziekten.

Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers

Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor patiënten met stofwisselingsziekten (vereniging Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS); www.stofwisselingsziekten.nl). Zodra bekend is dat er sprake is van een erfelijke metabole ziekte wijzen wij patiënten op het bestaan van de patiëntenvereniging. Ook verzorgen we in samenwerking met de VKS patiëntenvoorlichtingsdagen.

Ons centrum heeft ook een patiëntenraad (<https://clmz.nl/patientenvertegenwoordiging>); hierin zijn zowel patiënten als artsen en verpleegkundigen vertegenwoordigd. De belangrijkste taak van deze raad is het optimaliseren van de organisatie en inhoud van zorg, en communicatie en informatievoorziening binnen het expertisecentrum.

Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa

Netwerksamenwerking en landelijke functie

Binnen het CLMZ fungeren de specialisten voor erfelijke metabole ziekten als aanspreekpunt voor zowel zorgverleners als patiënten. Dit geldt ook voor collega-specialisten uit andere ziekenhuizen die (mogelijke) nieuwe patiënten willen bespreken, willen overleggen over het beleid bij bekende

patiënten of om te beoordelen of een patiënt in aanmerking komt voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek binnen de specifieke expertisegebieden van het CLMZ. Het centrum wordt benaderd voor zowel telefonische consultatie, poliklinische beoordelingen als acute klinische zorg. Patiënten uit heel Nederland kunnen naar het expertisecentrum worden verwezen. Een deel van de behandeling kan – na een initieel consult en diagnostische evaluatie in het expertisecentrum – indien mogelijk worden voortgezet in een regionaal ziekenhuis, in nauwe afstemming met het expertisecentrum. Vanuit andere centra in Nederland kunnen alle materialen ingestuurd worden voor metabole of genetische diagnostiek naar het specialistische metabool/genetische laboratorium. Dit laboratorium is ISO-gecertificeerd.

Het expertisecentrum werkt intensief samen met de andere universitaire centra die zorg leveren aan patiënten met erfelijke metabole ziekten via diverse landelijke consortia zoals de Vereniging tot bevordering van onderzoek naar Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland (ESN; www.esnlt.org), United for Metabolic Diseases (UMD; www.umd.nl), een landelijke samenwerking tussen de Nederlandse universitaire metabole centra en patiëntenvereniging VKS gericht op innovatief onderzoek, en INVEST, het nationale samenwerkingsverband van internisten voor erfelijke metabole ziekten (<https://investof.nl/home/>). Deze samenwerking ondersteunt de kwaliteit, continuïteit en uniformiteit van zorg op landelijk niveau.

Europese samenwerking

Het expertisecentrum is aangesloten bij MetabERN, het Europese Referentie Netwerk voor erfelijke metabole ziekten. Verschillende medewerkers van het expertisecentrum zijn actief binnen het bestuur en diverse subnetwerken van MetabERN. Vanuit het expertisecentrum wordt het subnetwerk voor aandoeningen binnen het metabolisme van aminozuren en andere organische zuren (AOA) van MetabERN, waaronder de ureumcyclusdefecten vallen, mede gecoördineerd. Daarnaast levert het centrum een significante bijdrage aan internationaal onderzoek, onder andere via de MetabERN en diverse internationale consortia waaronder de European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). Het expertisecentrum heeft ook een leidinggevende rol binnen ERNDIM, het European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism (<https://www.erndim.org/home/start.asp>).

In 2019 was het centrum de organisator van het internationale SSIEM-congres (<https://ssiem2019.org>), met meer dan 3000 bezoekers uit 84 landen.

Doel van het zorgpad

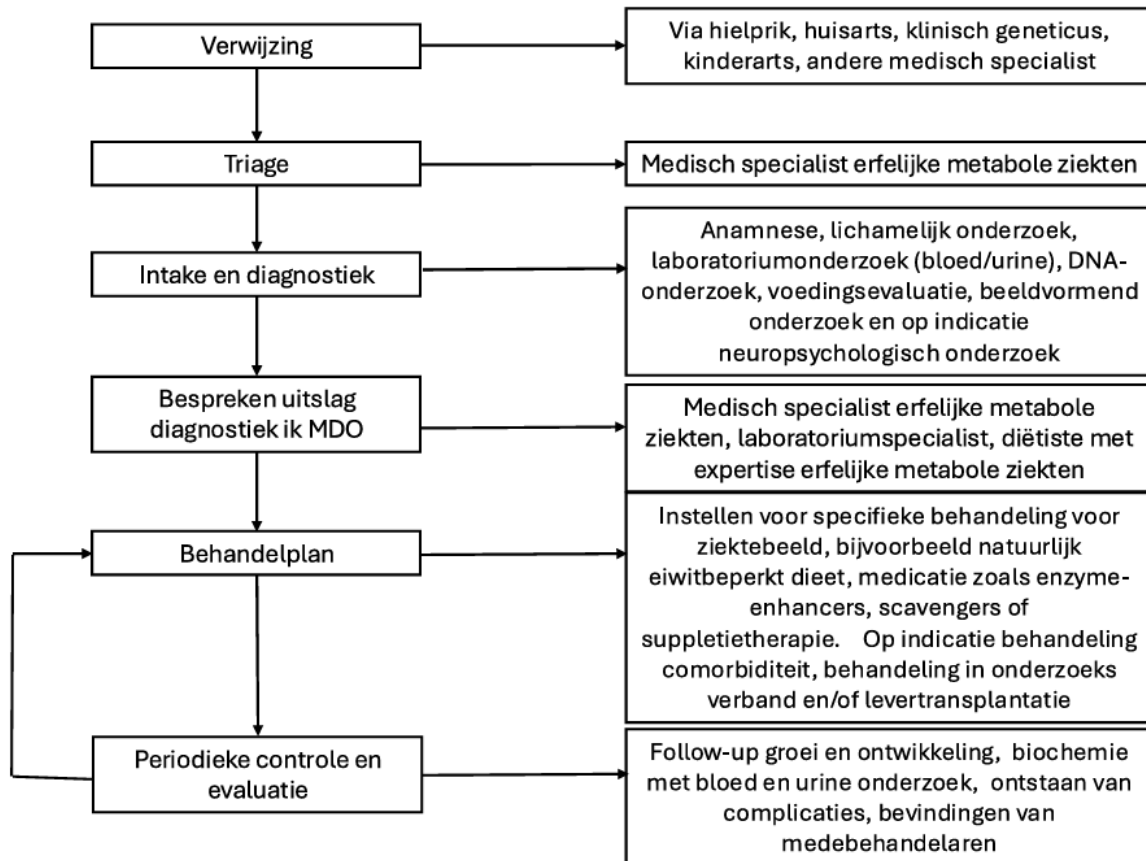
- Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met ureumcyclusdefecten
- Informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze zeldzame ziekten
- Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om:
 1. de mate van progressie van het ziektebeeld onder behandeling te kunnen beoordelen.
 2. passende ondersteunende maatregelen voor patiënten te kunnen instellen en effecten hiervan te kunnen beoordelen (o.a. fysiotherapie en revalidatie).
 3. effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen.

1. Inleiding

De stoornissen van het metabolisme van aminozuren en andere organische zuren (Orphacode 79062) betreft een zeer uitgebreide groep van erfelijke metabole ziekten, die elk te maken hebben met een verstoorde verwerking van aminozuren in het menselijk lichaam. Hieronder vallen ook de organische acidurieën (Orphacode 289899), de stoornissen van vertakte keten-aminozuren metabolisme (Orphacode 79197) en de stoornissen van ureumcyclus en ammoniakdetoxificatie (Orphacode 79167). Aangezien we voor deze groepen aandoeningen specifieke expertise hebben en deze groepen aandoeningen elk hun eigen zorgpad hebben (zie ook <https://clmz.nl/centrum-voor-ucd-en-oo/zorgverlener/zorgpaden>), zullen ze niet uitgebreid aan bod komen in dit zorgpad. Dit zorgpad focust zich op de zorg voor patiënten met andere aandoeningen die onder de overkoepelende Orphacode 79062 stoornissen van het metabolisme van aminozuren en andere organische zuren vallen.

Gezien de diversiteit van deze groep van stoornissen, worden per paragraaf enkele meer voorkomende ziektebeelden in meer detail besproken.

2. Visuele weergave van het zorgpad



3. Verwijzing en ziektebeelden

Voor kinderen

Een deel van de kinderen met een metabole ziekte die valt onder dit zorgpad, wordt kort na de geboorte gediagnosticeerd naar aanleiding van een afwijkende uitslag van de hielprikscreening. Het laboratorium van het RIVM dat de hielprikscreening verzorgt, neemt zowel contact op met de huisarts als de kinderarts metabole ziekten in het regionale metabole centrum over de uitslag, waarna de patiënt wordt gezien door de kinderarts metabole ziekten in het Erasmus MC, er aanvullende diagnostiek wordt ingezet en zo nodig een behandeling wordt gestart. De officiële verwijzing loopt via de huisarts.

Verder stromen patiënten het zorgpad binnen via collega medisch specialisten met verschillende expertises of via de huisarts. Ze worden verwezen als de diagnose gesteld is aan de hand van symptomen of verrichte diagnostiek, of als de patiënt door zijn symptomen een hoge verdenking heeft op een ziekte uit dit zorgpad.

Voor volwassenen

Volwassen patiënten worden verwezen door een diversiteit aan medisch specialisten, zowel binnen als buiten het Erasmus MC, die de diagnose gesteld heeft of een hoge verdenking op een diagnose heeft. Ook komt het voor dat het laboratorium voor metabole ziekten een patiënt aan de specialist erfelijke metabole ziekten presenteert, zoals bijvoorbeeld in het geval van hyperhomocysteinurie (Orphacode 394) en de specialist erfelijke metabole ziekten neemt vervolgens actief contact opneemt met de hoofdbehandelaar van de patiënt voor een verwijzing.

Verder worden zowel kinderen als volwassen patiënten verwezen vanuit andere metabole expertise centra, als zij naar onze regio verhuizen of als er specifieke expertise in het Erasmus MC is. Soms is dit voor een eenmalig consult om mee te denken over een specifiek probleem.

De verwijzing wordt getrieerd door de kinderarts respectievelijk internist-specialist erfelijke metabole ziekten, waarna de patiënt wordt ingepland op de polikliniek.

Voorafgaand aan het eerste polikliniekbezoek worden, indien van toepassing, zoveel mogelijk relevante medische gegevens opgevraagd, waaronder uitslagen van laboratoriumonderzoek, radiologische onderzoeken en eventuele pathologische of genetische bevindingen verricht in andere instellingen. Bij de volwassen polikliniek ontvangt de patiënt/diens vertegenwoordiger daarnaast een medische vragenlijst, met het verzoek deze voorafgaand aan het consult in te vullen en te retourneren.

Tijdens het eerste polikliniekbezoek wordt de anamnese uitgediept, lichamelijk onderzoek verricht en wordt het doel van het consult toegelicht. Er vindt aanvullend onderzoek plaats, bijvoorbeeld bloedonderzoek, urine onderzoek en/of genetische diagnostiek. Indien mogelijk en noodzakelijk wordt de behandeling meteen opgestart.

Na het eerste bezoek vindt er, met name indien er twijfel is over een diagnose of behandeling, een multidisciplinair overleg plaats, waarin anamnese, lichamelijk onderzoek, aanvullende diagnostiek en het voorlopige beleid worden besproken.

Specifieke ziektebeelden

De eerste symptomen verschillen per ziektebeeld. Hieronder volgt een beknopt overzicht van de symptomen van stoornissen in het aminozuurmetabolisme en andere organische zuren:

Alkaptonurie (Orphacode 56)

Alkaptonurie wordt veroorzaakt door een defect van het enzym homogentisaat dioxygenase, wat een rol heeft in de afbraak van tyrosine. Patiënten met deze aandoening hebben donker verkleurende urine bij blootstelling aan lucht, zwarte pigmentatie van kraakbeen (ochronose) en ernstige, vroege artrose. De diagnose wordt vaak op volwassen leeftijd gesteld, of doordat de urine van babies roodbruin verkleurt. (Introne 2003, update 2021)

Ernstige primaire trimethylaminurie (Orphacode 468726)

Primaire trimethylaminurie betreft een defect in de omzetting van trimethylamine door FMO3 leidend tot accumulatie van trimethylamine. Bij patiënten met deze aandoening hebben excreties als urine, adem en zweet een onaangename geur lijkend op rotte vis. Er zijn geen andere symptomen beschreven bij dit ziektebeeld, echter zorgt deze aandoening wel frequent voor sociale en psychologische problematiek. (Philips 2007, updated 2020)

Organische Acidurie (Orphacode 289899)

Deze aandoeningen worden apart beschreven in het desbetreffende zorgpad.

Cystinurie (Orphacode 214)

Cystinurie wordt veroorzaakt door een defect in de luminale transporter voor cystine en dibasische aminozuren in de proximale niertubulus en de jejunale mucosa leidend tot een verminderde intestinale cystine absorptie en renale reabsorptie. Deze aandoening leidt tot nierstenen op jonge leeftijd (mediane leeftijd 13 jaar). Bij de nierstenen wordt een hogere incidentie van chronische nierinsufficiëntie gezien en hypertensie. Ook is er vaak sprake van recidiverende urineweginfecties. (Spasiano 2025)

Lysinurische proteïne intolerantie (Orphacode 470)

Lysinurische proteïne intolerantie (LPI) betreft een defect in de renale terugresorptie en intestinale absorptie van lysine, arginine en ornithine leidend tot lage plasma concentraties van deze aminozuren. De diagnose LPI wordt doorgaans gesteld op de kinderleeftijd, vaak aan de hand van symptomen als failure to thrive, hepatosplenomegalie of voedingsproblematiek met spugen of diarree, maar kan zich ook op latere leeftijd presenteren. Op oudere leeftijd zijn groeistoornissen, osteoporose, nier- en longbetrokkenheid en soms Hemofagocytair lymphohistiocytose (HLH) syndroom beschreven. Er kunnen episodes van hyperammoniëmie optreden. (Nunes 2006, update 2018)

Stoornis van fenylalanine metabolisme (Orphacode 284814), milde hyperfenylalaninemie 79651)

Fenylketonurie (PKU) wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym phenylalanine hydroxylase, wat verantwoordelijk is voor de omzetting van phenylalanine in tyrosine. In Nederland is PKU (en hiermee ook de milde hyperfenylalaninemie) een aandoening die is opgenomen in de hielprikscreening. De patiënten die onder behandeling een phenylalanine onder de streefwaarde hebben (leeftijdsspecifiek), hebben geen evidente klachten. Wel is er een verhoogd risico op osteoporose/osteopenie bij PKU patiënten op een eiwitbeperkt dieet (Lubout, Arrieta Blanco et al. 2020). Bij hoge phenylalaninewaarden kunnen patiënten concentratieproblemen of stemmingsstoornissen ervaren. Onbehandelde PKU, bijvoorbeeld bij patiënten die geboren zijn in een land waar geen hielprikscreening is, leidt tot ernstige klachten zoals mentale retardatie. (Arnold 2000, update 2025)

Tyrosinemie type 1 (Orphacode 882)

Tyrosinemie type 1 wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym fumarylacetoacetaat hydrolase (FAH), wat een rol heeft in de afbraak van tyrosine. Onbehandeld leidt deze aandoening tot leverfalen, failure to thrive, stollingsstoornissen, hepatosplenomegalie, rachitis, nefropathie, cardiomyopathie, aanvallen van buikpijn en neurologische symptomen waaronder epilepsie (gelijk

aan aanvallen van acute porfyrie) en hepatocellulair carcinoom. Met de komst van behandeling in de vorm van nitisinone is de prognose sterk verbeterd. In Nederland worden de meeste Tyrosinemie type 1 patiënten opgespoord middels de hieprikscreening. (Ficicioglu 2006, update 2025)

Molybdeen cofactor deficiëntie (Orphacode 99732)

Bij een molybdeen cofactor deficiëntie is de aanmaak van molybdeen cofactor verstoord. Dit is een essentiële cofactor voor de enzymen sulfiet oxidase, xanthine dehydrogenase, aldehyde oxidase en mitochondriale amidoxime reducerende component. Patiënten met molybdeen-cofactordeficiëntie kunnen zich presenteren met een ernstige, vroege vorm en een latere, mildere vorm (Huijmans 2017, Misko 2021, updated 2023). De vroege vorm leidt tot ernstige encefalopathie, refractaire epilepsie, hypotonie en apneus in de eerste dagen postpartum. De latere vorm geeft met name klachten ten tijde van ziek zijn, zoals bij infecties. Hierbij kan er sprake zijn van een veranderde mentale status, achteruitgang van de ontwikkeling, dystonie, chorea, ataxie, epilepsie en hyper- of hypotonie. Bij beide vormen zijn er afwijkingen op beeldvorming van het brein te zien.

Hyperhomocystinurie door deficiëntie van cystathionine bèta-synthase (Orphacode 394)

Bij cystathionine bèta-synthase (CBS) deficiëntie leidt een tekort aan CBS tot een verminderde omzetting van homocysteïne in cystathionine. De symptomen van patiënten met een CBS deficiëntie treden op in het oog (ectopia lentis en ernstige myopie), het skelet (onder andere een marfanoïd uiterlijk, osteoporose, scoliose), de bloedvaten (trombose) en/of het centraal zenuwstelsel (ontwikkelingsachterstand, insulden of psychiatrische klachten). (Sacharow 2004, updated 2025, Morris JIMD 2016).

Gyraatatrofie (Orphacode 414)

Gyraatatrofie wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym ornithine delta-aminotransferase (OAT). De aandoening kenmerkt zich door oogheelkundige symptomen op jonge leeftijd: nachtblindheid, kokerzien en progressieve verslechtering van het zicht. Sommige patiënten hebben tevens neurologische klachten, zowel centraal als perifeer, bijvoorbeeld spierzwakte, polyneuropathie en gedragsproblemen. (Elnahry 2023) In de neonatale periode kunnen patiënten met gyraatatrofie zich presenteren met een hyperammoniëmie, omdat er dan er sprake is van een omgekeerde enzymatische flux van het OAT enzym. (VKS 2021)

Glycine encefalopathie (Orphacode 407)

Bij glycine encefalopathie leidt een deficiënte activiteit van het 'glycine cleavage enzyme system' tot accumulatie van grote hoeveelheden glycine in alle weefsels van het lichaam inclusief het brein. Ook glycine encefalopathie kent een ernstige en een mildere vorm. In geval van ernstige glycine encefalopathie is de ontwikkelingsachterstand vaak groter en de epilepsie moeilijker behandelbaar dan bij de kinderen met een mildere vorm van de ziekte. Daarnaast kan er sprake zijn van hypotonie, apneu's, myoclonieën, coma en spasticiteit. De eerste symptomen ontstaan op de kinderleeftijd. Op een MRI van het brein is een diffusie-restrictie in het achterste deel van de interne capsule, voorste hersenstam, achterste tementale banen en het cerebellum te zien. (Van Hove 2002, updated 2019).

Ureumcyclus en ammoniakdetoxicatie (Orphacode 79167) en Vertakte keten-aminozuurmetabolisme (Orphacode 79197)

Deze aandoeningen worden apart beschreven in de desbetreffende zorgpaden.

4. Diagnose en poliklinische controles

De aandoeningen uit dit zorgpad worden gediagnosticeerd op basis van biochemische bepalingen binnen de metabole diagnostiek, waarna deze wordt bevestigd door het verrichten van genetische diagnostiek door het aantonen van (waarschijnlijk) pathogene variant(en) in het geassocieerde gen.

Alkaptonurie (Orphacode 56)

De diagnose wordt gesteld door een verhoogde homogentisinezuur excretie in de urine en bi-allelische pathogene varianten in het HGD gen.

Ernstige primaire trimethylaminurie (Orphacode 468726)

De diagnose wordt gesteld door een verhoogde trimethylamine (TMA) excretie in de urine (ratio vrij TMA/(vrij TMA + TMA-N-oxide) >10%) en bi-allelische pathogene varianten in het FMO3 gen.

Organische Acidurie (Orphacode 289899)

Zie desbetreffende zorgpad.

Cystinurie (Orphacode 214)

De diagnose wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van cystine nierstenen en een verhoogde cystine uitscheiding in de urine. De aandoening wordt veroorzaakt door bi-allelische pathogene varianten in de genen SLC3A1 (type A) of SLC7A9 (type B).

Lysinurische proteïne intolerantie (Orphacode 470)

De diagnose LPI wordt gesteld op basis afwijkende biochemie in combinatie met bi-allelische pathogene varianten in het SLC7A7 gen. Bijpassende biochemie bestaat uit een afwijkend plasma aminozuren profiel met vaak verlaagd lysine, arginine en ornithine, en verhoogd glycine, citrulline, alanine en glutamine. Hyperammoniëmie kan ontstaan na eiwitrijke voeding, wat vaak gepaard gaat met een verhoogd orootzuur. LDH, ferritine, d-dimeer en zink zijn vaak verhoogd in het plasma en haptoglobine verlaagd. Er kan sprake zijn van hematologische afwijkingen als anemie, leukopenie en trombopenie. Verder worden vaak een hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie gezien.

Stoornis van fenylalanine metabolisme (Orphacode 284814), milde hyperfenylalaninemie 79651)

De diagnose PKU wordt gesteld op basis van een verhoogde waarde van phenylalanine (in de hielprikscreening afwijkend indien >180 $\mu\text{mol/L}$) en bevestigd middels bi-allelische pathogene varianten in het PAH gen. De BH4 responsiviteit wordt middels een BH4 test bepaald. Differentiaal diagnostisch moet gedacht worden aan een defect in het BH4 metabolisme, waar diagnostiek naar verricht kan worden middels pterine analyse in bloed/urine en het bepalen van de dihydropteridine reductase (DHPR) enzymactiviteit.

Tyrosinemie type 1 (Orphacode 882)

Biochemisch wordt tyrosinemie type 1 gekenmerkt door een verhoogd succinylaceton in bloed en urine (in de hielprikscreening afwijkend indien >0.6 $\mu\text{mol/L}$). In het plasma kunnen phenylalanine en tyrosine tevens verhoogd zijn. De FAH enzymactiviteit kan bepaald worden in onder andere lymfocyten en fibroblasten. De diagnose wordt bevestigd door middel van het aantonen van bi-allelische pathogene mutaties in het FAH gen.

Molybdeen cofactor deficiëntie (Orphacode 99732)

Biochemisch worden bij een molybdeen cofactor deficiëntie in het bloed een verlaagd urinezuur en in de plasma aminozuren een verhoogd taurine en S-sulfocysteine en verlaagd cystine en homocysteine gezien. In de urine zijn het S-sulfocysteine, xanthine en hypoxanthine verhoogd. Sulfiet kan aangetoond worden in de urine, echter alleen als deze zeer vers is. De aandoening leidt tot een

verminderde enzymactiviteit van sulfiet oxidase in fibroblasten. De diagnose wordt bevestigd door het aantonen van bi-allelische pathogene varianten in de genen GPHN, MOCS1, MOCS2 of MOCS3.

Hyperhomocystinurie door deficiëntie van cystathionine bèta-synthase (Orphacode 394)

Veelal zal in eerste instantie het homocysteïne gehalte in het bloed zijn getest, welke bij CBS deficiëntie verhoogd is. Andere oorzaken van hyperhomocysteinurie dienen te worden uitgesloten, zoals andere genetische oorzaken (*MTHFR* varianten), vitamine deficiënties (vitamine B12 of foliumzuur) of farmacologische factoren. De diagnose kan worden bevestigd door het aantonen van een verlaagde cystathionine synthase activiteit in fibroblasten of plasma en/of door mutatie analyse van het CBS gen. (Morris 2017)

Gyraatatrofie (Orphacode 414)

De diagnose gyraatatrofie wordt gesteld op basis van oogheelkundig onderzoek en een verhoogd ornithinegehalte in plasma. De diagnose wordt bevestigd middels mutatieanalyse van het OAT gen. (VKS 2021).

Glycine encefalopathie (Orphacode 407)

De diagnose wordt gesteld op basis van de combinatie van een verhoogd glycine in liquor en plasma, een bijpassend beeld op de MRI cerebrum (diffusierestrictie ter plaatse van pyramidebaan) en bi-allelische pathogene varianten in de genen *AMT*, *GLDC* of *GCSH*. Overigens is de sensitiviteit van het plasma glycine niet maximaal en de specificiteit laag. Het is verder mogelijk om de activiteit van het glycine cleavage system te bepalen (in afwezigheid van cofactor deficiënties, zoals pyridoxaal fosfaat), echter alleen in een leverbiopt. (Van Hove 2002, updated 2019).

Ureumcyclus en ammoniakdetoxificatie (Orphacode 79167) en Vertakte keten-aminozuurmetabolisme (Orphacode 79197)

Zie desbetreffende zorgpaden.

5. Behandeling

Behandelprincipes

De behandeling van ziektes die vallen onder stoornissen van metabolisme van aminozuren en andere organische zuren (Orphacode 79062) is multidisciplinair. Kernbetrokkenen zijn de metabool kinderarts, de metabool internist, de laboratoriumspecialist klinische chemie/ klinische genetica en vaak een verpleegkundig specialist of consulent. Bij de meeste van de ziektebeelden die behoren tot dit zorgpad, wordt een specifiek (vaak natuurlijk eiwit-beperkt) dieet op maat gemaakt door de metabool diëtiste, die dan ook één van de hoofdbehandelaren is. Afhankelijk van de klinische situatie kunnen aanvullende disciplines worden betrokken, zoals een neuroloog, neuropsycholoog, fysiotherapeut, logopedist, ergotherapeut, artsen voor verstandelijk gehandicapten, hepatoloog, cardioloog, orthopeed of reumatoloog, oogarts, of het levertransplantatieteam. De kinderarts of internist metabole ziekten coördineert alle verwijzingen.

Voor alle ziektebeelden geldt dat ze een behandeling krijgen die is afgestemd op het specifieke ziektebeeld. In sommige gevallen bestaat er een ziekte specifieke therapie om het aangedane enzym te stimuleren (zoals biopterine voor PKU). Voor andere ziektebeelden zijn scavengers beschikbaar (zoals natriumbenzoaat voor ureumcyclusdefecten).

Voorlichting aan ouders/verzorgers en of de patiënt bij diagnose

Alle patiënten en/of familieleden worden uitgebreid voorgelicht over hun ziektebeeld inclusief mogelijke complicaties, het belang van de behandeling en verschillende behandelmogelijkheden. Tevens worden ze gecounseld over de genetische achtergrond van de aandoening, vaak uitgevoerd door de klinisch geneticus.

Specifieke ziektebeelden

Alkaptonurie (Orphacode 56)

Alkaptonurie wordt behandeld met dagelijkse inname van nitisinon (NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione), wat de vorming van homogentisinezuur voorkomt. Tevens worden patiënten behandeld met een natuurlijk eiwit beperkt dieet ter voorkoming van oogklachten door een verhoogd tyrosine. De zorg is gericht op het monitoren van deze behandeling. Ook dient er aandacht te zijn voor de diagnostiek en waar nodig behandeling van gewrichtsklachten.

Ernstige primaire trimethylaminurie (Orphacode 468726)

Patiënten met primaire trimethylaminurie wordt geadviseerd een dieet te volgen met een beperking van trimethylamine (waaronder choline en lecithine), trimethylamine-N-oxide en remmers van FMO3 enzymactiviteit. De dieetbehandeling wordt aangevuld met riboflavine suppletie en zweet remmende maatregelen. Soms wordt antibiotica voorgeschreven om de productie van trimethylamine door darmbacteriën te remmen.

Organische Acidurie (Orphacode 289899)

Zie desbetreffende zorgpad.

Cystinurie (Orphacode 214)

Het Radboud UMC is expertisecentrum voor cystinurie. Patiënten met deze aandoening worden behandeld in het Radboud UMC. De behandeling is gericht op het verlagen van de kans op nierstenen door urine te alkaliseren, dieetmaatregelen (dieet laag in eiwit en zout, intake van veel vocht) en soms cystine-bindende medicatie. Daarnaast wordt de eventuele hypertensie behandeld, evenals urineweginfecties.

Lysinurische proteïne intolerantie (Orphacode 470)

De behandeling van LPI is erop gericht om hyperammoniëmie te voorkomen door suppletie van lysine en citrulline, een eiwit-beperkt dieet (voorgeschreven door de metabool diëtiste) en het gebruik van scavengers als (glycerol)fenylbutyraat of natriumbenzoaat. Daarnaast worden deze patiënten behandeld met carnitine, indien er een carnitine deficiëntie is. De behandeling van een hyperammoniëmie is conform de beschreven behandeling hiervan in het zorgpad ureumcyclus en ammoniakdetoxicatie (Orphacode 79167). Voor de behandeling van complicaties als hemofagocytair syndroom en lever- en longbetrokkenheid zullen respectievelijk een hematoloog, MDL-arts en longarts in consult worden gevraagd. (Nunes et al, genereviews)

Stoornis van fenylalanine metabolisme (Orphacode 284814), milde hyperfenylalaninemie 79651)

Voor de behandeling van PKU, milde hyperfenylalaninemie en het voorkomen van maternale PKU syndroom wordt het zorgpad voor behandelaren van VKS en de PKU guideline gevolgd (van Wegberg et al 2025). Veel patiënten krijgen een dieet beperkt in natuurlijk eiwit en dus beperkt in phenylalanine, waarbij patiënten met klassieke PKU een strenge eiwitbeperking hebben en patiënten met milde hyperfenylalaninemie een mildere eiwitbeperking. Het dieet wordt aangevuld met suppletie van aminozuren (phenylalanine vrij). Verder krijgen BH4 responsieve patiënten sapropterine.

Streefwaardes van phenylalanine zijn afhankelijk van de leeftijd. Tot de leeftijd van 12 jaar wordt gestreefd naar een phenylalanine <360 umol/L, waarbij het voor de hersenontwikkeling van essentieel belang is, dat deze streefwaarde wordt bereikt. De gevolgen van te hoge phenylalanine waardes op volwassen leeftijd zijn minder evident in de grote groep patiënten, daarom wordt dan samen met de patiënt afgewogen wat voor hem/haar het belangrijkste is. Als een vrouw met PKU/HPA een zwangerschapswens heeft, wordt dit zeer intensief begeleid, waarbij wordt gestreefd naar phenylalanine waardes < 240 umol/L om matернаal PKU syndroom bij het kind te voorkomen. Voor PKU zijn er meerdere nieuwe geneesmiddelen in de laatste fases van ontwikkeling of recent goedgekeurd door het Europese Medicijn Agentschap (sepiapterine). Er wordt samengewerkt met de metabole centra met specifieke expertise in PKU (UMCG en Amsterdam UMC), om wanneer dat mogelijk is toegang tot deze middelen te krijgen voor patiënten die in het CLMZ onder controle zijn en baat zouden kunnen hebben bij deze behandelingen. Tevens verwijzen wij patiënten die deel willen nemen aan wetenschappelijk onderzoek met trials die in de expertise centra lopen naar het UMCG of Amsterdam UMC.

Tyrosinemie type 1 (Orphacode 882)

Tyrosinemie type 1 wordt behandeld met dagelijkse inname van nitisinone (NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). Deze behandeling wordt sinds 24 jaar gegeven. Tevens worden patiënten behandeld met een natuurlijk eiwit beperkt dieet ter voorkoming van oogklachten door een verhoogd tyrosine. Indien patiënten nitisinone niet innemen is er kans op acute metabole ontregeling, die qua pathogenese gelijk is aan aanvallen van acute porfyrie. Naast het geven van nitisinone kunnen deze aanvallen sneller gecoupeerd worden door behandeling met hemine, conform het noodplan voor acute porfyrie. Voor een gedetailleerde beschrijving van de behandeling verwijzen we naar de richtlijn Tyrosinemie type 1 van VKS. (VKS 2012)

Molybdeen cofactor deficiëntie (Orphacode 99732)

Patiënten met een ernstige vorm van molybdeen cofactor (MoCo) deficiëntie overlijden vaak op jonge leeftijd. Alleen voor MoCo type A is er een behandeling beschikbaar in de vorm van cPMP (fosdenopterine). Om irreversibele schade te voorkomen is het essentieel om <24 uur postpartum met dit medicijn te starten, terwijl het in Nederland moeilijk verkrijgbaar is. Patiënten met een milde vorm van MoCo deficiëntie kunnen baat hebben bij een cysteine beperkt dieet. Verder bestaat de therapie uit supportieve care: behandeling van insulten via de neuroloog (eventueel behandeling met pyridoxine), behandeling van oogklachten via de oogarts, consultatie van arts verstandelijk gehandicapten bij gedragsproblematiek, fysiotherapie voor bewegingsstoornissen etc.

Hyperhomocystinurie door deficiëntie van cystathionine bèta-synthase (Orphacode 394)

De pyridoxine responsiviteit dient te worden getest door het voorschrijven van een dosis pyridoxine van 10 mg/kg/dag (maximaal 500 mg/dag) voor een periode van 6 weken. Tijdens deze test mag de patiënt niet katabool zijn, moet deze een normale eiwit intake hebben, dient folaat gesuppleerd te worden en mag er geen vitamine B12 deficiëntie bestaan. Patiënten waarbij het homocysteïne <50 umol/L zakt, zijn pyridoxine responsief en kunnen hiermee behandeld worden. Indien het homocysteïne >20% zakt, maar boven de 50 umol/L blijft, wordt pyridoxine suppletie gecontinueerd, maar daarnaast tevens gestart met betaïne (startdosering in kinderen 2 dd 50 mg/kg en volwassenen 2 dd 3 gram en aangepast aan de respons) en een eiwitbeperkt dieet aangevuld met methionine-vrije aminozuursupplementen. Indien het homocysteïne <20% is gedaald, is de patiënt niet pyridoxine responsief, dan zal de patiënt alleen behandeld worden met betaïne en een eiwitbeperkt dieet aangevuld met methionine-vrije aminozuursupplementen. Tevens krijgen alle patiënten folaat voorgeschreven en wordt regelmatig getest op een vitamine B12 deficiëntie (en zo nodig suppletie gestart). Het doel van de behandeling is om het homocysteïne te laten dalen naar waarden <50 umol/L in pyridoxine responsieve patiënten. Aangezien dit doel nagenoeg niet behaald kan worden in pyridoxine niet-responsieve patiënten, geldt voor hen een streefwaarde van homocysteïne <100 umol/L. (Morris 2017)

Gyraatatrofie (Orphacode 414)

Voor een nadere beschrijving van de behandeling van gyraatatrofie, verwijzen we naar het zorgpad Gyraatatrofie voor behandelaren van VKS. ([VKS 2021](#))

Glycine encefalopathie (Orphacode 407)

Het doel van de behandeling van patiënten met een glycine-encefalopathie is om het glycine in het plasma te verminderen. Hiervoor wordt natriumbenzoaat voorgeschreven en soms een glycine-beperkt dieet. Daarnaast wordt er behandeld met NMDA-receptor antagonisten, zoals dextromethorphan. Verder bestaat de therapie uit supportieve care, zoals de behandeling van epilepsie door de neuroloog. Valproaat is gecontraïndiceerd bij glycine-encefalopathie patiënten. (Van Hove 2002, updated 2019)

Ureumcyclus en ammoniakdetoxificatie (Orphacode 79167) en Vertakte keten-aminozuurmetabolisme (Orphacode 79197)

Zie desbetreffende zorgpaden.

6. Follow up

De frequentie van follow up is afhankelijk van het ziektebeeld van de patiënt.

Bij kinderen is de frequentie van controle mede afhankelijk van de leeftijd, de problematiek en de omstandigheden van de patiënt en zijn ouders. Over het algemeen zijn de controles in de eerste levensweken zeer frequent. Daarna vindt controle vaak 3-5x/jaar plaats, waarbij bij sommige aandoeningen op de tienerleeftijd de frequentie van controle kan worden verminderd naar 1-2x/jaar.

Volwassen patiënten met ziektebeelden waarvan de symptomen alleen chronisch zijn, worden doorgaans 1x per jaar of 1x/2 jaar gezien op de polikliniek voor erfelijke metabole ziekten in het Erasmus MC. Aandoeningen die kunnen leiden tot levensbedreigende acute metabole ontregelingen zullen 3-4x en bij klachten nog vaker op de polikliniek worden gezien en behandeld. Minder ernstige ziektebeelden, waarbij wel veel vraag is naar zorg en begeleiding, worden doorgaans 2x/jaar gezien. Indien een volwassen patiënt zwanger is, is in het algemeen ook intensievere controles nodig.

Alkaptonurie (Orphacode 56)

Gezien de mogelijke bijwerkingen van nitisinone worden periodiek het volledig bloedbeeld, de nierfunctie, de leverfunctie en de aminozuren gecontroleerd. Ten aanzien van het tyrosine wordt gestreefd naar een waarde <600 $\mu\text{mol/L}$ gezien toxiciteit van tyrosine bij hogere waardes. Volwassen patiënten met alkaptonurie worden in het CLMZ samen met een reumatoloog vervolgd, die gewrichtsklachten monitort.

Ernstige primaire trimethylaminurie (Orphacode 468726)

Er is bij dit ziektebeeld enkel controle nodig indien de patiënt een strikt dieet volgt. Dit dieet is niet medisch noodzakelijk en dus optioneel.

Organische Acidurie (Orphacode 289899)

Zie desbetreffende zorgpad.

Cystinurie (Orphacode 214)

De patiënt wordt vervolgd in het Radboud UMC.

Lysinurische proteïne intolerantie (Orphacode 470)

Tijdens de poliklinische follow-up zullen de aminozuren en het carnitine periodiek vervolgd worden. Tevens zal één keer per jaar wegens het eiwitbeperkte dieet gecontroleerd worden op deficiënties. De follow up zal mede bepaald worden door het al dan niet ontstaan van complicaties van de aandoening, zoals hyperammoniëmie, nier- en longbetrokkenheid, hematologische pathologie en dyslipidemie.

Stoornis van fenylalanine metabolisme (Orphacode 284814), milde hyperfenylalaninemie 79651)

Voor de follow up van PKU, maternale PKU en milde hyperfenylalaninemie wordt het zorgpad voor behandelaren van VKS gevolgd. (VKS 2012)

Tyrosinemie type 1 (Orphacode 882)

Voor de follow-up van tyrosinemie type 1 wordt het zorgpad voor behandelaren van VKS gevolgd. (VKS 2012) Samengevat is de frequentie van de controles afhankelijk van de leeftijd van de patiënt, op de jonge kinderleeftijd minimaal 1x/3 maanden. Succinylaceton waardes zullen vervolgd worden. Gezien de mogelijke bijwerkingen van nitisinone worden periodiek het volledig bloedbeeld, de nierfunctie, de leverfunctie en de aminozuren gecontroleerd. Ten aanzien van het tyrosine wordt gestreefd naar een waarde <600 $\mu\text{mol/L}$ gezien toxiciteit van tyrosine bij hogere waardes. Wegens

het eiwitbeperkte dieet wordt één keer per jaar gecontroleerd op deficiënties. Op de volwassen leeftijd vindt controle minimaal elke 9 maanden plaats gezien het verhoogde risico op een hepatocellulair carcinoom. Onbehandelde patiënten hebben een zeer hoog risico op leverkanker, sinds de behandeling met nitisinone is het risico sterk gedaald maar nog wel aanwezig. Er wordt 2x per jaar een echo van de lever gemaakt, dan wel 1x per 9 maanden een MRI lever. Tevens wordt α -foetoproteïne vervolgd als marker voor leverkanker.

Als de aandoening niet of onvoldoende reageert op behandeling met nitisinon, of in geval van hepatocellulair carcinoom, kan de patiënt in aanmerking komen voor een levertransplantatie. Evaluatie, behandeling, begeleiding vindt dan plaats door het levertransplantatie team in het Universitair Medisch Centrum Groningen (kinderen) of het Erasmus MC (volwassenen). Tijdens poliklinische controles is er verder aandacht voor psychosociale problemen, omdat veel patiënten met tyrosinemie ondanks behandeling een lichte cognitieve beperking hebben. Bij het bereiken van de volwassen leeftijd en op indicatie wordt een neuropsychologisch onderzoek verricht.

Molybdeen cofactor deficiëntie (Orphacode 99732)

De frequentie van de follow up wordt aangepast aan de ernst van het ziektebeeld en de begeleiding die hiervoor nodig is. Hierbij is aandacht voor neurologische klachten, oogproblematiek, voedingsdeficiënties, gedragsproblemen en sociale factoren. Bij een eiwitbeperkt dieet wordt er één keer per jaar gecontroleerd op deficiënties.

Hyperhomocystinurie door deficiëntie van cystathionine bèta-synthase (Orphacode 394)

De frequentie van follow up hangt af van hoe snel de streefwaarde van het homocysteïne bereikt wordt (<50-100 $\mu\text{mol/L}$). Veelal zal een goed ingestelde patiënt 1-2x/jaar gezien worden op de polikliniek. Bij de follow-up wordt gelet op het foliumzuur- en vitamine B12 gehalte, de homocysteïne waarde, bijwerkingen (zoals perifere neuropathie) van pyridoxine, therapietrouw, voedingsstekorten door eiwitbeperkt dieet en neurologische ontwikkeling. Een goede metabole instelling voorkomt zeer effectief het ontstaan van nieuwe complicaties, zoals oogpathologie, trombose of skeletafwijkingen.

Oestrogeen bevattende contraceptie wordt afgeraden in verband met het trombose risico. Vanaf het 3^e trimester tot 6 weken postpartum wordt aan zwangere CBS patiënten een low-molecular weight heparine (LMWH) in hoog-profylactische dosering voorgeschreven ter voorkoming van trombose. Ook rondom operaties worden anti-trombotische maatregelen geadviseerd, als elastische kousen, vroege mobilisatie en LMWH. Gebruik van lachgas wordt afgeraden. (Morris 2017)

Gyraatatrofie (Orphacode 414)

Voor een nadere beschrijving van de behandeling voor gyraatatrofie, verwijzen we naar het zorgpad Gyraatatrofie voor behandelaren van VKS. (VKS 2021)

Glycine encefalopathie (Orphacode 407)

De frequentie van de follow up wordt aangepast aan de ernst van het ziektebeeld en de begeleiding die hiervoor nodig is. Er is aandacht voor voedingsproblematiek, epilepsie behandeling, gastro-intestinale klachten, bijwerkingen van de therapie, gedrags- of slaapproblematiek, (neurologische) ontwikkeling en eventuele overige bijkomende problematiek.

Ureumcyclus en ammoniakdetoxificatie (Orphacode 79167) en Vertakte keten-aminozuurmetabolisme (Orphacode 79197)

Zie desbetreffende zorgpaden.

Onderzoek

Alle patiënten worden geïnformeerd over het gestandaardiseerde follow-up protocol en er wordt, via een informed consent procedure, toestemming gevraagd voor geanonimiseerde verwerking van klinische gegevens. Deze gegevens worden gebruikt ter evaluatie en verdere optimalisatie van de zorg.

Lopende klinische onderzoeken, wereldwijd, en veel belovende preklinische ontwikkelingen worden met de patiënten besproken tijdens de consulten. Indien er voor een patiënt een concrete mogelijkheid is om aan een klinisch onderzoek mee te doen, zal de patiënt hierover worden ingelicht en zo nodig worden verwezen naar een ander centrum. Indien een klinisch onderzoek plaats vindt in het expertisecentrum van het Erasmus MC zullen de andere metabole centra van Nederland hier ook van op de hoogte worden gesteld, zodat patiënten die geïnteresseerd zijn verwezen kunnen worden.

7. Coördinatie van zorg en multidisciplinair overleg

Coördinatie van zorg

Elke patiënt heeft een hoofdbehandelaar, een specialist in erfelijke metabole ziekten (kinderarts of internist). Deze fungeert als primair aanspreekpunt voor de patiënt en coördineert het volledige zorgproces (case manager). De hoofdbehandelaar borgt de samenhang van de zorg, is verantwoordelijk voor de verslaglegging en draagt zorg voor aanmelding en deelname aan multidisciplinaire overleggen (MDO's). Ook onderhoudt hij of zij de communicatie met de patiënt en diens naasten. Via schriftelijke en zo nodig mondelinge communicatie houdt de hoofdbehandelaar de huisarts en eventuele andere betrokken zorgverleners op de hoogte van het beloop van de behandeling. Alle brieven, uitslagen en zorgnotities zijn voor de patiënt inzichtelijk via Mijn Erasmus MC en de DigiZorg-app.

Multidisciplinair overleg (MDO)

Wekelijks vindt er zowel bij de kindergeneeskunde als de interne geneeskunde een metabool multidisciplinair overleg plaats met metabool laboratoriumspecialisten, metabool diëtisten en verpleegkundig specialisten, waarin patiënten besproken worden om complexe beslissingen gezamenlijk en zorgvuldig te nemen. Tijdens dit overleg worden de resultaten van de metabole diagnostiek, het klinisch beloop en het bijbehorende beleid geëvalueerd. De uitkomsten van het MDO worden vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier. Aan het MDO nemen naast bovengenoemden op indicatie de volgende disciplines deel: overige medisch specialisten zoals een (kinder)neuroloog, hepatoloog of cardioloog, AIOS-kindergeneeskunde of interne geneeskunde, AIOS-stagiair metabole ziekten, stagiairs en medische studenten. Daarnaast kunnen, indien relevant, ook medisch specialisten uit andere ziekenhuizen of andere betrokken zorgverleners online deelnemen, bijvoorbeeld bij gezamenlijke zorg voor een patiënt of wanneer consultatie nodig is. De hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor de terugkoppeling van MDO-besluiten aan de patiënt.

Alle zwangere patiënten worden wekelijks op het volwassen metabool MDO besproken, indien gewenst sluit er een gynaecoloog aan.

Naast de metabole MDO's worden, indien er een indicatie is, patiënten ook op nadere MDO's besproken zoals het levertransplantatie MDO waarbij de metabole hoofdbehandelaar bij dat MDO aansluit.

Ook kunnen patiënten in internationaal verband worden besproken binnen MetabERN via het Clinical Patient Management System (CPMS) in het geval van complexe problemen waarbij het waardevol is om patiënten met verschillende Europese experts te bespreken.

Patiëntenraad (tweemaal per jaar)

Ieder half jaar is er een overleg van de patiëntenraad, waarin patiëntenvertegenwoordigers spreken met zorgverleners (stafartsen, verpleegkundig specialisten) uit het centrum over thema's zoals optimalisatie van zorg, en communicatie en informatievoorziening.

8. Transitiezorg

Een belangrijk uitgangspunt binnen ons centrum is het bieden van levensloopzorg aan patiënten met erfelijke metabole ziekten. Wij vinden het essentieel dat patiënten gedurende alle levensfasen worden begeleid door een vast multidisciplinair team dat de gehele levensloop overziet. Door de zorg voor kinderen en volwassenen nauw met elkaar te verbinden, behouden zorgverleners inzicht in het volledige ziekteverloop en de langetermijneffecten van behandeling.

Om optimale zorg te bieden aan patiënten met zeldzame aandoeningen, worden patiënten vanaf de leeftijd van 16 jaar zowel gezien door de kinderarts metabole ziekten als door de internist metabole ziekten. Hierdoor ziet de kinderarts de gevolgen van de ziekte en de effecten van behandeling op volwassen leeftijd, terwijl de internist beter inzicht krijgt in de presentatie en het ontstaan van problemen op kinderleeftijd. Op deze manier stimuleren we de ontwikkeling van expertise bij zowel kinder- als volwassenenspecialisten en ontvangt de patiënt hoogspecialistische zorg van een vast team van specialisten gedurende het hele leven.

Een groot deel van de patiënten met erfelijke metabole ziekten wordt al op kinderleeftijd gediagnosticeerd. In deze fase worden zij behandeld en gecontroleerd door de kinderarts gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten. Voor deze patiëntengroep is een zorgvuldig georganiseerd transitieproces naar de volwassenenzorg essentieel. Dit proces waarborgt continuïteit, veiligheid en optimale begeleiding in een periode waarin zowel medische als psychosociale behoeften veranderen.

Rond de leeftijd van ongeveer 16 tot 18 jaar start het transitieproces van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van een speciaal ontwikkeld Young Adult Programma, dat erop gericht is deze overgang zo soepel mogelijk te laten verlopen. Een speciale transitiecoördinator bewaakt en begeleidt dit proces.

Tot de leeftijd van 18 jaar blijven de kinderarts metabole ziekten en/of de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na het 18e levensjaar blijven zij laagfrequent betrokken in de zorg voor de patiënt. Vanaf de leeftijd van 18 jaar is echter de internist metabole ziekten of neuroloog formeel hoofdbehandelaar.

De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige, gestructureerde en duidelijke overdracht, waarin de medische voorgeschiedenis, actuele problematiek, medicatieoverzicht, psychosociale aspecten en andere relevante bijzonderheden worden beschreven. Daarnaast begeleidt de kinderarts of de verpleegkundig specialist de jongere en diens ouders gedurende het gehele traject en bereidt de jongere voor op de verantwoordelijkheden binnen de volwassenenzorg.

Voorbereidende fase

Om de zelfstandigheid en eigen regie van de jongere te bevorderen, wordt hij of zij al vóór de daadwerkelijke transitie aangemoedigd om (een deel van) de consulten zonder ouders bij te wonen. Dit draagt bij aan:

- het vergroten van kennis over de eigen aandoening;
- het ontwikkelen van zelfvertrouwen in het nemen van gezondheidsbeslissingen;
- zelfstandig medicatiebeheer en het plannen van afspraken;
- groei in autonomie en participatie in medische besluitvorming.

De intensiteit en aanpak binnen deze fase worden afgestemd op het ontwikkelingsniveau, de belastbaarheid en de voorkeuren van de jongere.

Rond de 16e verjaardag wordt de jongere besproken in het transitieoverleg. Hierbij zijn metabool kinderartsen, metabool internisten, diëtisten, verpleegkundig specialisten en consultants van zowel de kinder- als volwassenenzorg aanwezig, evenals andere betrokken behandelaren indien nodig. Tijdens dit overleg worden alle aandachtspunten besproken en wordt een individueel transitieplan opgesteld.

Gezamenlijke transitiefase

Vlak vóór de definitieve overdracht vinden twee gezamenlijke consulten plaats.

Tijdens het eerste consult voert de kinderarts nog de regie, maar maken de verpleegkundig specialist en metabool internist van de volwassenenzorg alvast kennis met de patiënt en ouders/verzorgers.

Tijdens dit consult:

- worden de volledige medische voorgeschiedenis en de huidige gezondheidstoestand besproken;
- wordt aandacht besteed aan psychosociale aspecten;
- wordt nagegaan of eventuele aanvragen voor mentorschap of een Wajong-uitkering in gang zijn gezet;
- krijgt de patiënt gelegenheid vragen te stellen aan beide teams;
- worden afspraken gemaakt over het vervolgtraject binnen de volwassenenzorg.

Tijdens het tweede consult neemt de internist metabole ziekten de behandeling officieel over en neemt de kinderarts metabole ziekten afscheid. De bereikbaarheid van het volwassenteam wordt uitgebreid besproken. De patiënt of — indien sprake is van een verstandelijke beperking — diens ouders/verzorgers ontvangen een zakkaartje met belangrijke telefoonnummers en e-mailadressen. Daarnaast wordt het noodprotocol geactualiseerd. Vanaf dit moment is de internist metabole ziekten hoofdbehandelaar.

Deze gezamenlijke consulten zorgen ervoor dat de jongere, ouders/verzorgers en beide behandelteams goed voorbereid zijn op de overgang naar de volwassenenzorg.

Afronding van de transitie

Wanneer de medische situatie van de jongere gedurende minimaal zes maanden stabiel is, wordt de transitie definitief afgerond. De patiënt:

- wordt formeel overgedragen aan de volwassenenzorg;
- wordt verder vervolgd op het spreekuur van de internist metabole ziekten als primaire behandelaar;
- blijft indien nodig ondersteund worden door andere disciplines binnen het multidisciplinaire team.

9. Bereikbaarheid

De bereikbaarheid van het expertisecentrum is 24 uur per dag, 7 dagen per week gegarandeerd. Patiënten met een erfelijke metabole ziekte die kan ontregelen, en artsen van andere instellingen, kunnen te allen tijde contact opnemen via de centrale van het Erasmus MC met de dienstdoend kinderarts of internist metabole ziekten. Wanneer de hoofdbehandelaar afwezig is, wordt de zorg zonder onderbreking overgenomen door een van de andere specialisten voor erfelijke metabole ziekten binnen het team.

De internisten metabole ziekten hebben ook een spoed 06-nummer dat patiënten die kunnen ontregelen direct mogen bellen in acute situaties. Buiten kantooruren kunnen de metabole laboratoriumspecialisten alleen via de metabole artsen ingeschakeld worden. In acute situaties zijn bepalingen in het weekend en 's avonds mogelijk.

De metabole kinderartsen in het Erasmus MC verzorgen ook de dienst voor het LUMC en de ziekenhuizen uit de regio's van beide universitaire ziekenhuizen.

Alle patiënten beschikken over een persoonlijk noodprotocol, waarin onder andere de (spoed)contact-gegevens van de dienstdoende metabole kinderarts of internist zijn opgenomen. Dit protocol kan worden getoond wanneer zij zich melden in andere ziekenhuizen, zodat ook daar direct volgens de juiste procedures kan worden gehandeld.

Voor niet dringende zaken is het centrum te bereiken via het algemene telefoonnummer van het Erasmus MC (0107040704), de BeterDichtbij of Digizorg-app, of per e-mail. Voor kinderen en hun ouders kan contact worden opgenomen via metaboolcentrum@erasmusmc.nl en voor volwassen patiënten via stofwisselingsziekten@erasmusmc.nl.

Onze diëtisten zijn te bereiken via de kinderarts/internist metabole ziekten. De consulten telefoon voor de kinderarts en internist metabole ziekten is te bellen via het algemeen nummer van het Erasmus MC 0107040704.

Patiënten en ouders ontvangen een contactkaart met de relevante telefoonnummers en informatie over het gebruik hiervan.

10. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met stoornissen van het metabolisme van aminozuren en andere organische zuren, en verschaft informatie aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met deze weesziektes. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- a. De klinische zorg in het centrum voor lysosomale en metabole Ziekten (CLMZ) is nauw ingebed in basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek op nationaal en internationaal niveau. Zo zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek, terwijl problemen die gesignaleerd worden in de kliniek snel kunnen worden onderzocht.
- b. Elke patiënt heeft een case manager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de case manager zijn.
- c. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts of internist metabole ziekten die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts of internist metabole ziekten beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- f. Binnen ziekte-specifieke zorgpaden is gedefinieerd welke zorgspecialisten standaard bij het zorgtraject betrokken zijn en welke alleen op indicatie.
- i. Het leeftijd overstijgende karakter van het multidisciplinaire team zorgt voor een intensief contact tussen behandelaars over leeftijdsgrenzen heen. Hierdoor wordt levensloopgeneeskunde gewaarborgd en zijn alle specialisten bij transitie goed op de hoogte van de patiënt. Bij de ontwikkeling van kind naar volwassen is er zo geen sprake van grote transitie, maar van een meer vanzelfsprekende overgang.
- j. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
- k. Er is een schriftelijk noodprotocol beschikbaar voor de zorgverleners (o.a. thuisverpleegkundige, arts regionaal ziekenhuis en huisarts) met betrekking tot acute metabole ontregelingen.
- l. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken met de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog, internist metabole ziekten en neuroloog, en op indicatie andere zorgverleners.
- m. Bij transitie van zorg rondom het bereiken van de volwassen leeftijd vindt een uitgebreide mondelinge en schriftelijke overdracht plaats.
- n. Jaarlijks worden betrokken behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapten, revalidatiecentrum) schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
- o. Uitslagen van de onderzoeken worden binnen 4 weken met de patiënt besproken. Indien dit niet mogelijk is wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld.
- p. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.

- q. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- r. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

Relevante richtlijnen en protocollen

- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, Bélanger-Quintana A, Beblo S, Blau N, Bosch AM, Burlina A, Campistol J, Coşkun T, Feillet F, Gizewska M, Huijbregts SC, Leuzzi V, Maillot F, Muntau AC, Rocha JC, Romani C, Trefz F, van Spronsen FJ. European guidelines on diagnosis and treatment of phenylketonuria: First revision. *Mol Genet Metab.* 2025;145(2):109125.
- Kuypers AM, Das AM, Maiorana A, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ; TT1 MetabERN Professional Collaboration Group. Overview of European Practices for Management of Tyrosinemia Type 1: Towards European Guidelines. *J Inherit Metab Dis.* 2025;48(5):e70089.
- Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, Crushell E, Henderson MJ, Hochuli M, Huemer M, Janssen MC, Maillot F, Mayne PD, McNulty J, Morrison TM, Ogier H, O'Sullivan S, Pavlíková M, de Almeida IT, Terry A, Yap S, Blom HJ, Chapman KA. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2017 Jan;40(1):49-74.

Referenties

- Blau, N. e. (2010). Phenylketonuria. *The Lancet*, 1417-1427.
- Huijmans, J. e. (2017). Molybdenum cofactor deficiency: Identification of a patient with homozygote mutation in the MOCS3 gene. *Am J Med Genet A*, 173(6), 1601-1606. doi:10.1002/ajmg.a.38240
- Misko, A. e. (2021, updated 2023, Feb 2). *Molybdenum Cofactor Deficiency*. Retrieved from GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575630>
- Morris, A. e. (2017). Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis*, 40(1), 49-74. doi:10.1007/s10545-016-9979-0
- Sacharow, S. e. (2004, updated 2025, Sep 25). *Homocystinuria due to Cystathionine Beta-Synthase Deficiency*. Retrieved from GeneReviews: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301697/>
- Scriver, C. e. (2011). Hyperphenylalaninemia: Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. In D. e. Valle, *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*.
- Van Hove, J. e. (2002, updated 2019, May 23). *Nonketotic Hyperglycinemia*. Retrieved from GeneReviews: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/>
- VKS. (2012, Jan). *Zorgpad Phenylketonurie*. Retrieved from zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl/zorgpaden/behandelaren: https://beheer.stofwisselingsziekten.nl/docs/zorgpad/zp_pro_261600/assets/common/downloads/publication.pdf
- VKS. (2012, Jan). *Zorgpad Tyrosinemie type 1*. Retrieved from [Zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl/zorgpaden/behandelaren/](http://zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl/zorgpaden/behandelaren/): https://beheer.stofwisselingsziekten.nl/docs/zorgpad/zp_pro_276700/assets/common/downloads/publication.pdf
- VKS. (2021, Juni 17). *Gyraatatrofie*. Retrieved from [Zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl](http://zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl): <https://zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl/zorgpaden/behandelaren/gyraatatrofie/introductie/>
- Williams, R. e. (2008). Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev*, 31-41.