



Erasmus MC

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

**Zorgpad voor patiënten met een organische
acidurie**

Organic Aciduria (ORPHAcode: 289899)

Zorgpad voor professionals

Versie	3
Datum	10-05-2026
Auteurs	Dr. M.A.E.M. Wagenmakers, Dr. H.H. Huidekoper, Dr. J.G. Langendonk, Dr. N.C. Peltenburg, , Dr. M. Wijnen, 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 attenderen 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
OA	Organische acidurie
IVA	Isovaleriaanacidemie
MMA	Methylmalonacidemie
PA	Propionacidemie
MCD	Multiple carboxylase deficiëntie
3-MCC	3-methylcrotonyl-CoAcarboxylase deficiëntie
GA1	Glutaaracidurie type 1
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
WGS	Whole genome sequencing
MDO	Multidisciplinair overleg
CPMS	Clinical Patient Management System

Inhoudsopgave

Voorwoord - Zorgpad Organische Acidurieën	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. Eerste symptomen en verwijzing	9
Klinische presentatie	9
Verwijzing	9
Diagnose en poliklinische controles	10
4. Behandeling	12
Behandelprincipes	12
Acute behandeling/ noodprotocol	12
Levertransplantatie	13
Behandeling met nieuwe innovatieve geneesmiddelen binnen klinische trials	13
Anticonceptie en zwangerschap	14
Vaccinaties	14
5. Follow up	15
Kinderen	15
Volwassenen	15
Evaluatie en begeleiding diëtiste	16
Complicaties van OA's	16
Onderzoek	17
6. Coördinatie van zorg en multidisciplinair overleg	18
Coördinatie van zorg	18
Multidisciplinair overleg (MDO)	18
Patiëntenraad (tweemaal per jaar)	18
7. Transitiezorg	19
8. Bereikbaarheid	21
9. Kwaliteitsindicatoren	22
Relevante richtlijnen en protocollen	24
Referenties	25
Bijlage 1: Levertransplantatie (LTX) afspraken bij MMA patiënten, pre/peri/post operatie	26

Voorwoord - Zorgpad Organische Acidurieën

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 Organische Acidurieën (OA's). 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 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 universitaire 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 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 organische acidurieën
- 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 met en zonder behandeling (natuurlijk beloop) 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

Dit zorgpad is voor patiënten met een Organische Acidurie (OA) (ORPHAcode: 289899). Organische Acidurieën zijn een zeer heterogene groep van erfelijke metabole ziekten, die meestal worden veroorzaakt door een deficiëntie van een enzym dat betrokken is bij de afbraak van één of meer van de aminozuren. Dit leidt tot ophoping van zogenaamde “organische zuren”, dat wil zeggen mono-, di- of tricarboxylzuren, die in lichaamsvloeistoffen (en dus ook de urine) kunnen worden gedetecteerd. Sommige organische zuren en bijbehorende acyl-CoA-esters worden verondersteld toxisch te zijn wanneer ze een kritische drempel bereiken.

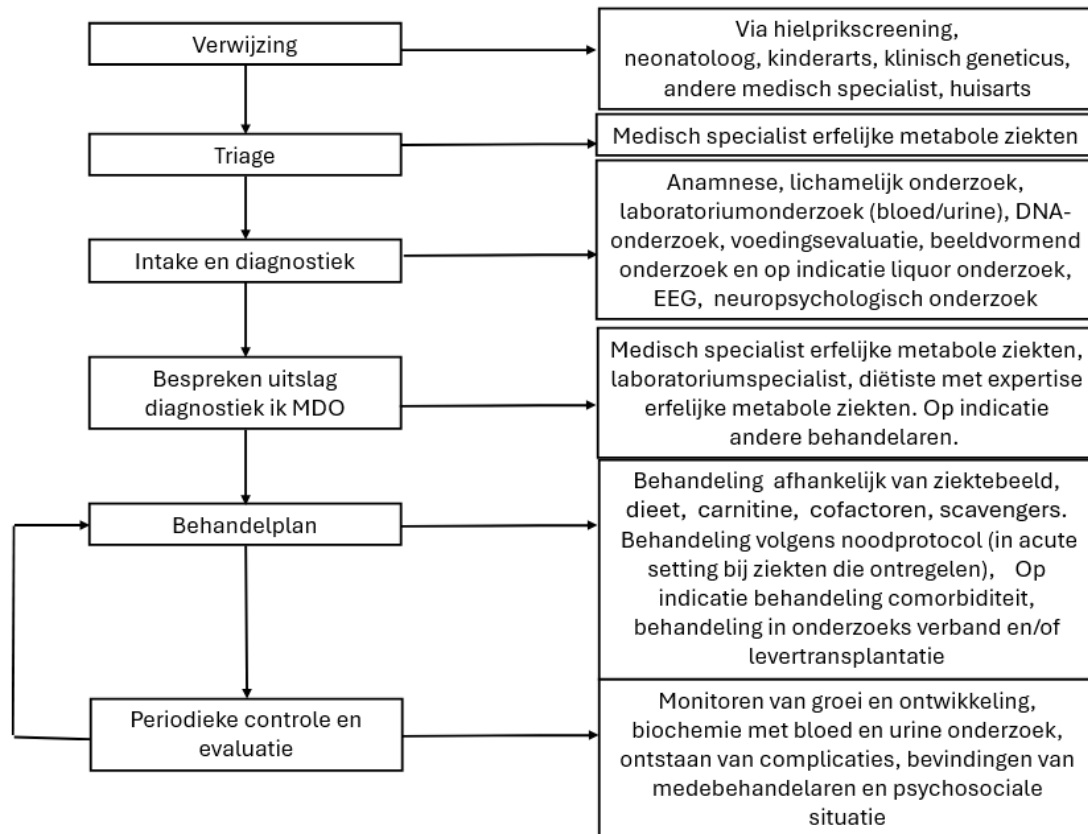
Organische zuursyndromen komen bij ongeveer 1 op de 5.000 levendgeborenen voor. Er zijn in totaal 65 organische zuursyndromen bekend. Sommigen komen bij een 1 op de 10.000 voor, tot bij een 1 op de 1.000.000. Er wordt onderscheid gemaakt tussen klassieke organische acidurieën (ORPHAcode: 79163) en cerebrale organische acidurieën (ORPHAcode:79158). Voorbeelden van klassieke OA's zijn: Isovaleriaanacidemie (IVA, ORPHA:33), Methylmalonacidemie met en zonder homocystinurie (MMA, ORPHA:26 en ORPHA:293355), Propionacidemie (PA, ORPHA:35), Multiple CoA carboxylase deficiëntie (MCD, ORPHA:148), HMG-CoA-lyase deficiëntie (ORPHA: 20), 3-methylcrotonyl-CoAcarboxylase deficiëntie (3-MCC, ORPHA:6) en Bèta-ketothiolasedeficiëntie (ORPHA:134). Voorbeelden van cerebrale OA's zijn Glutaaracidemie type 1 (GA1, ORPHA:25) en de 2-hydroxyglutaaracidurieën (ORPHA:19) (Kölker et al 2013; Dimitrov et al 2021; Deodato et al 2006).

OA's kunnen zich afhankelijk van het ziektebeeld verschillend uiten maar vrijwel altijd is er neurologische betrokkenheid en een chronisch beloop (Wajner 2019). Daarbij gaan verschillende OA's gepaard met acute metabole ontregelingen. Verschillende klassieke OA's (MMA, PA, IVA) kunnen zich presenteren met levensbedreigende ontregelingen die veroorzaakt worden door remming en verstoring van de mitochondriële functie (verstoring binnen de citroenzuurcyclus en ademhalings-ketencomplexen), de glycolyse en een verstoring van de ureagenese door remming van N-acetylglutamaatsynthase. Dit uit zich in een metabole acidose met verhoogd anion gap, een verhoogd lactaat, ketose en hyperammoniëmie (Forny et al 2021). Andere OA's ontregelen op een andere manier zoals met intermitterende ketoacidotische episodes bij bèta-ketothiolasedeficiëntie. Ontregelingen worden bij OA's met name uitgelokt door katabolie (eiwitafbraak), en in mindere mate door inname van teveel eiwit .

In GA1 is er een verstoord hersenenergie-metabolisme en stapeling van toxische metabolieten in het hersencompartiment, wat zorgt voor een dysregulatie van de cerebrale bloedstroom en endotheelcel-dysfunctie wat zorgt voor acute of sluipende ontstaan van striatale schade, vaak na een periode van katabolie (Kölker et al 2004). Andere cerebrale OA's zoals de 2-hydroxyglutaaracidurieën (ORPHA:19) hebben een langzaam progressief neurologisch beeld (Kranendijk et al 2012).

Patiënten met MMA, PA en IVA kunnen zich al enkele dagen na de geboorte presenteren met een eerste levensbedreigende ontregeling, maar dit kan ook veel later zijn afhankelijk van de ernst van een enzym deficiëntie. Patiënten met GA1 ontwikkelen meestal tussen de 3 en 36 maanden striatale schade. Voor meerder OA's kan tijdige behandeling complicaties te voorkomen of minder ernstig maken. Als deze OA's ook biochemisch goed te detecteren zijn deze aandoeningen opgenomen in de hielprikscreening (IVA, PA, MMA, GA1, HMG-CoA-lyase deficiëntie, 3-MCC en MCD).

2. Visuele weergave van het zorgpad



3. Eerste symptomen en verwijzing

Klinische presentatie

De symptomen waarmee patiënten zich kunnen presenteren verschillen per ziekte. Wij beschrijven in het kort de symptomen van de meest voorkomende OA's.

Voor MMA, PA en IVA zijn de eerste symptomen vaak een acute metabole ontregeling, die in ernstig aangedane patiënten al zeer kort na de geboorte ontstaat (Forny et al 2021). Patiëntjes presenteren zich met een "sepsis" like ziektebeeld met braken, gewichtsverlies, hypothermie, dehydratie, hyperventilatie en neurologische achteruitgang met hypotonie, prikkelbaarheid en lethargie, die uiteindelijk kunnen leiden tot coma en overleiden. Deze klinische presentatie kan gepaard gaan met biochemische afwijkingen zoals metabole acidose, ketose, hyperlactatemie en hyperammoniëmie. Hypoglykemieën en hyperglykemieën kunnen voorkomen. Deze ontregelingen kunnen ook pas op latere leeftijd ontstaan, vrijwel altijd uitgelokt door katabolie (eiwitafbraak).

Patiënten kunnen zich ook presenteren met chronische complicaties, waarvan er gedacht wordt dat ze ontstaan door mitochondriële dysfunctie (Tuncel et al 2018). Zo zijn er volwassen patiënten waarbij de diagnose MMA wordt gesteld nadat ze een nierinsufficiëntie ontwikkelen, of de diagnose PA naar aanleiding van een cardiomyopathie.

Symptomen die kunnen duiden op MMA, PA en IVA:

Acute presentatie	Chronische presentatie
Acute encefalopathie	Hypotonie, spierzwakte
Epilepsie	Ontwikkelingsachterstand
Bewegingsstoornissen (meer voorkomend bij PA)	Epilepsie
Stroke-achtige episodes (meer voorkomend bij MMA)	Bewegingsstoornissen/dystonie
Braken	Chronische misselijkheid, recidiverend braken met ketoacidose
Voedingsproblemen	Groeiachterstand
	Pancreatitis
Neutropenie, pancytopenie	Neutropenie, pancytopenie
Acute hartfalen (meestal door cardiomyopathie)	Cardiomyopathie
Hartritmestoornissen	Verlengde QTc in ECG
	Chronisch nierfalen (bijna uitsluitend bij MMA)

Patiënten met GA1 presenteren zich onbehandeld als ze tussen de 3 maanden en 36 maanden oud zijn met een encefalitis-achtige, acute encefalopathische crisis, die vaak wordt uitgelokt door koortsige ziekten, vaccinaties of chirurgische ingrepen. Deze ontregeling veroorzaakt acute bilaterale striatale schade, gevolgd door een bewegingsstoornis: dystonie vaak gepaard gaand met spasticiteit. Soms presenteren patiënten zich enkel met een bewegingsstoornis zonder dat ze een duidelijke crisis hebben doorgemaakt (Boy et al 2023).

Verwijzing

Voor kinderen:

Veel kinderen met een metabole ziekte die valt onder dit zorgpad worden kort na de geboorte gediagnosticeerd door een afwijkende uitslag van de hielprikscreening. Het RIVM, dat de

hielprikscreening verzorgt, waarschuwt de huisarts en het regionale metabole centrum over de afwijkende hielprik, welke vervolgens de patiënt verwijst naar de metabool kinderarts in de regio. Het komt regelmatig voor dat patiëntjes met een ernstige vorm van IVA, MMA of PA al opgenomen liggen met een ernstige acute metabole ontregeling als de hielprik bekend wordt, waarbij de kinderarts metabole ziekten al betrokken is in de zorg. Indien er geen ziekteverschijnselen zijn op het moment dat een pasgeborene wordt verwezen met een positieve hielprik voor een organische acidemie wordt hij/zij dezelfde dag nog gezien in het regionale metabole centrum om vervolgdagnostiek en een behandeling om metabole ontregeling te voorkomen in te zetten.

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, waarbij de diagnose van een organische acidurie al gesteld kan zijn of er een hoge verdenking een diagnose is. Ook komt het voor dat het laboratorium voor metabole ziekten een patiënt aan de internist-specialist erfelijke metabole ziekten presenteert i.v.m. afwijkende metabole diagnostiek suggestief voor een organische acidurie en de internist-specialist erfelijke metabole ziekten vervolgens actief contact opneemt met de hoofdbehandelaar van de patiënt voor een verwijzing.

Verder worden zowel kinderen als volwassen patiënten verwezen vanuit andere metabole centra, als zij naar onze regio verhuizen of als er een specifieke expertisevraag voor het Erasmus MC is. Soms is dit voor een eenmalig consult om mee te denken over een specifiek probleem, soms voor overname van behandeling i.v.m. de expertise met deze groep van aandoeningen en soms ook voor mogelijke deelname aan een internationale klinische trial voor een nieuwe behandeling.

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

Voorafgaand aan het eerste polikliniekbezoek worden, indien die er zijn, zoveel mogelijk relevante medische gegevens opgevraagd, waaronder uitslagen van laboratoriumonderzoek, radiologische onderzoeken en eventuele pathologische of genetische bevindingen verricht in andere instellingen.

Diagnose en poliklinische controles

Diagnostiek

De diagnostiek naar OA's, gebeurt primair door middel van analyse van aminozuren en acylcarnitines in plasma, en het bepalen van organische zuren in de urine. Met deze analyses kan een biochemische diagnose meestal worden gesteld. Soms is het nodig ook de liquor te onderzoeken.

Indien deze diagnostiek consequenties heeft voor de behandeling, in een acute situatie, kan deze met spoed worden verricht en is de uitslag binnen enkele uren bekend. De dienstdoend metabool specialist overlegt telefonisch met de dienstdoend metabool laboratoriumspecialist om dit in gang te zetten. De biochemische diagnose dient te worden bevestigd met DNA-onderzoek, dit kan door middel van sequencing van de specifieke genen, of (dit gebeurt steeds vaker) door whole genome sequencing (WGS) waarbij naar de genen gekeken worden die mogelijk betrokken zijn bij de ziekte. Als er een reële verdenking is op een OA, maar de metabole diagnostiek geeft geen uitsluitel hierover, zal WGS analyse worden uitgebreid met genen die worden geselecteerd o.b.v. Human Phenotype Ontology (HPO) termen die de behandeld metabool specialist heeft aangeleverd aan de

hand van de symptomen van de patiënt. Als dit behandelconsequenties heeft kan er overlegd worden met de klinische geneticus om dit met spoed uit te voeren m.b.v. real-time longread DNA sequencing (Oxford Nanopore Technologies). De uitslag kan er dan binnen 1 week zijn. Regulier duurt het enkele maanden voor een WGS uitslag er is.

Zoals besproken gebeurt de diagnostiek naar OA's, met name in neonaten, ook regelmatig in een klinische setting, als de patiënt acute symptomen heeft. De dienstdoend metabool specialist zal, als een andere specialist nog hoofdbehandelaar is, adviseren wat er moet worden afgenomen (initieel afname van een lithium-heparine plasmabuis en urine voor metabole diagnostiek, liefst voor start behandeling) en hoe dit moet worden ingestuurd naar het metabole laboratorium van het Erasmus MC. De dienstdoend metabool specialist brengt het metabole laboratorium ook telefonisch op de hoogte van de aanvraag en bepaald de mate van spoed voor bepaling. De metabool laboratoriumspecialist zal de resultaten telefonisch terugkoppelen aan de dienstdoend metabool specialist, die hiermee het verdere beleid zal bepalen.

Dat de hielprik positief is hoeft niet altijd te betekenen dat de baby ook een OA heeft. In Nederland is de hielprikscreening is bij MMA is in verreweg de meeste gevallen positief omdat de moeder een vitamine B12 deficiëntie heeft. En sinds er op IVA wordt gescreend wordt heeft 80% de c.941C > T variant in het ICD gen. Deze patiënten lijken asymptomatisch te blijven en er is grootte discussie of ze moeten worden behandeld en vervolgd (Mütze et al 2023).

Poliklinische controles rondom de diagnose.

Bij een poliklinische verwijzing zal de patiënt eerst uitgebreid op de polikliniek van het expertisecentrum worden gezien voor anamnese en lichamelijk onderzoek door een metabool specialist. De verdere stappen van diagnostiek worden dan besproken met patiënten en/of ouders/zorgverleners. Als de diagnostiek regulier wordt ingezet duurt het enkele weken voor het bekend is. Vaak wordt de uitslag besproken met de metabool laboratorium specialist, direct of tijdens een MDO. Er wordt een vervolgspraak op de polikliniek ingepland om de uitslagen te bespreken en verder beleid te maken.

Genetische counseling

Na diagnose kunnen patiënten en/of hun ouders/familieleden voor advisering over erfelijkheid worden verwezen naar de polikliniek voor klinische genetica in het Erasmus MC.

4. Behandeling

Behandelprincipes

De behandeling van patiënten met organische acidurieën (OA's) is multidisciplinair. Kernbetrokkenen zijn de metabool kinderarts, de metabool internist, de metabool laboratoriumspecialist, de metabool diëtist en vaak een verpleegkundig specialist of consultant. Afhankelijk van de klinische situatie kunnen aanvullende disciplines worden betrokken. De metabool kinderarts of metabool internist is hoofdbehandelaar en coördineert alle verwijzingen.

Mogelijke betrokken disciplines:

- **Fysiotherapie, ergotherapie en logopedie:** bij motorische en sensorische problemen of spraak-, voedings- en slikproblematiek.
- **(Kinder)neuroloog:** bij neurologische complicaties zoals bewegingsstoornissen of epilepsie.
- **Neuropsycholoog:** doen van neuropsychologisch onderzoek
- **Psychiater:** bij ADHD, angststoornissen of depressieve klachten.
- **Psycholoog en maatschappelijk werk:** voor ondersteuning, coping strategieën en begeleiding van gezin en patiënt.
- **Cardioloog:** bij ziektebeelden met mogelijke cardiale betrokkenheid voor screening op cardiale problematiek en zo nodig behandeling.
- **Nefroloog:** als een patiënt een chronische nierinsufficiëntie ontwikkelt
- **MDL arts/hepatoloog:** bij leverspecifieke complicaties of indien levertransplantatie is gewenst. Voor plaatsen PEG sonde bij voedingsproblemen.

De belangrijkste behandeluitgangspunten in de OA's zijn, afhankelijk van het ziektebeeld van de patiënt, het behandelen van en voorkomen van acute metabole ontregelingen, chronische complicaties te voorkomen/te beperken en een normale ontwikkeling en groei te bevorderen. Dit gebeurt frequent door een dieet ter voorkoming van katabolie en met een natuurlijke eiwitbeperking en dus het beperken van inname van specifieke aminozuren die de toxische metaboliëten vormen. Bij veel OA's wordt carnitine in hoge dosering voorgeschreven ter bevordering van de uitscheiding van toxische acylgroepen. Tevens worden ziekte-specifieke cofactoren voorgeschreven zoals biotine en vitamine B12.

Indien er geen ziekte modulerende behandeling is voor een bepaald ziektebeeld, wordt waar mogelijk ondersteunende behandeling voor symptomen geboden.

Acute behandeling/ noodprotocol

Indien een patiënt een ziekte heeft die kan ontregelen, maakt de specialist metabole ziekten die hoofdbehandelaar is een persoonlijk noodprotocol zodra de diagnose is gesteld. Dit dient regelmatig geüpdatet te worden, vooral bij kinderen die groeien, omdat ze behoeftes veranderen. Zie de voorbeelden van een standaard noodprotocol voor volwassenen met MMA, PA en HMG CoA lyase deficiëntie op www.investof.nl.

Bij een acute ontregeling dient de behandeling meteen te worden gestart. Het expertisecentrum dient altijd alle medicatie voorradig te hebben, dit is de verantwoordelijkheid van de metabool apotheek van het Erasmus MC. Andere metabole centra in Nederland hebben deze medicatie ook, maar de meeste perifere ziekenhuizen niet. In geval van nood kan de medicatie met een spoedbode van het expertisecentrum naar een perifeer ziekenhuis worden gebracht.

Voor details over de behandelprincipes van een OA's in de acute setting verwijzen we naar de ziekte specifieke richtlijnen (zie paragraaf richtlijnen).

Als een patiënt op vakantie gaat dient er ook een vakantienoodprotocol te worden gemaakt, liefst in de taal van het land waar de patiënt naar toe gaat of anders in het Engels. Er worden ook de contact gegevens van een metabool expertisecentrum in het land waar hij/zij op vakantie gaat aan de patiënt of zijn/haar familie verstrekt. Als er in een land geen goede metabole zorg aanwezig is zal de hoofdbehandelaar adviseren daar niet naartoe te gaan.

Een vaak levenslang natuurlijk eiwitbeperkt dieet vormt, naast de medicatie, de kern van de behandeling van veel OA's. Het doel van optimale dieetbehandeling is het voorkomen van ontregelingen en chronische complicaties terwijl groei en een goede voedingsstatus worden gewaarborgd. Daarbij is het van essentieel belang dat de eiwitname goed wordt verdeeld over de dag en dat er vastenduur wordt beperkt om katabolie te voorkomen. Het kan noodzakelijk zijn om een patiënt (deels) te voeden via een sonde, waarbij dan vaak nachtelijke sondevoeding nodig is. In sommige patiënten lukt het niet om met natuurlijk eiwit de aanbevolen hoeveelheid eiwit te halen, dit kan dan worden aangevuld met een ziekte-specifieke aminozuurpreparaten, maar dit is mogelijk geassocieerd met suboptimale uitkomsten en vaak niet nodig (Molema et al 2019). Begeleiding door een diëtist met gespecialiseerde kennis van erfelijke stofwisselingsziekten is hierbij essentieel. Het dieet wordt individueel afgestemd door de metabole diëtist, waarbij rekening wordt gehouden met aanbevolen hoeveelheden eiwit, energie, vitamines en mineralen voor de leeftijd en de lichaamsgrootte van de patiënt. Door groei, ontwikkeling en veranderende omstandigheden is levenslange evaluatie en aanpassing noodzakelijk. Strikte en regelmatige controle van zowel metabole status als voedingsstatus is noodzakelijk bij de dieetbehandeling. De frequentie van evaluatie hangt af van de omstandigheden, waarbij er frequente evaluatie nodig is in onder andere de eerste levensmaanden, tijdens de groeisput, bij zwangerschap of grote veranderingen in leefstijl. Binnen de begeleiding is ook aandacht voor de psychosociale belasting van de lange termijnbehandeling van OA's. Deze is namelijk uitdagend voor zowel patiënten als hun families/zorgverleners. Al deze factoren vormen aanzienlijke barrières voor therapietrouw en hebben een duidelijke invloed op de kwaliteit van leven.

Levertransplantatie

Sommige OA's zoals MMA en PA worden behandeld met een levertransplantatie. Een levertransplantatie geneest de ziekte niet maar vermindert de ernst. Het dient te worden overwogen bij patiënten met frequente acute metabole ontregelingen en een lage kwaliteit van leven, mits er geen ernstige neurologische schade is en bij voorkeur terwijl de patiënt zich in een stabiele metabole toestand bevindt. Tevens dient het overwogen te worden, indien er sprake is van een chronische nierinsufficiëntie, dit al dan niet in combinatie met een niertransplantatie te doen (Servais et al 2024).

Na een levertransplantatie kan het dieet worden versoepeld en komen metabole ontregelingen veel minder voor. Als ze voorkomen zijn ze meestal gerelateerd aan een acuut energietekort in de hersenen (metabolic stroke). Al bestaande neurologische schade verbetert doorgaans niet. Kinderen worden voor levertransplantatie naar het UMCG verwezen. In volwassenen wordt levertransplantatie in het Erasmus MC gedaan.

Levertransplantaties in OA's zijn zeer complex en vragen om intensieve multidisciplinaire behandeling en follow-up waarin het levertransplantatieteam nauw samenwerkt met de metabole specialisten. Zie bijlage 1 voor het ons perioperatief protocol voor patiënten met MMA.

Behandeling met nieuwe innovatieve geneesmiddelen binnen klinische trials

Voor verschillende OA's zijn nieuwe innovatieve geneesmiddelen in ontwikkelingen in verschillende fases van preklinisch maar ook klinisch onderzoek. Vaak gaat het om genetische therapieën (verschillende vormen van genterapie en mRNA therapie). Als het expertisecentrum voor OA's van het Erasmus MC de mogelijkheid heeft deel te nemen aan klinisch onderzoek met veel belovende nieuwe geneesmiddelen zullen wij dat doen. Als 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. Als 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.

Anticonceptie en zwangerschap

Het is belangrijk om patiënten met OA'S goed te informeren over de consequenties van de ziekte op een zwangerschap en bevalling. Een geplande conceptie heeft de voorkeur boven een ongeplande zwangerschap zodat de begeleiding en voorbereiding optimaal kunnen verlopen. Het bespreekbaar maken van anticonceptie en gezinsplanning wordt daarom in een vroeg stadium aangeraden. De fertiliteit wordt waarschijnlijk niet beïnvloed door OA's. Een zwangerschap is mogelijk bij OA's, mits goed voorbereid, intensief gecontroleerd gedurende de zwangerschap, en met postpartum monitoring, omdat de moeder na de bevalling risico loopt op metabole ontregeling. Begeleiding dient plaats te vinden in een centrum gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten door minimaal een metabool internist, diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten en gynaecoloog. Voor de bevalling dient een bevallingsplan te worden gemaakt. Denk bij hyperemesis gravidarum, infectie of sectio caesarea aan het gebruik van het noodprotocol. Klinische bevalling met begeleiding volgens het bevallingsplan is noodzakelijk. Postpartum dienen patiënten in het al gemeen één week opgenomen te blijven i.v.m. de involutie van de uterus waarbij grote hoeveelheden aminozuren vrijkomen die alsnog tot een ontregeling kunnen leiden (Shakerdi et al 2023).

Vaccinaties

Patiënten met OA's krijgen de vaccinaties op het consultatiebureau volgens het schema van het Rijksvaccinatieprogramma. Daarnaast komen ze in aanmerking voor de griepvaccinatie. Rondom het vaccineren is extra waakzaamheid voor katabole situaties aanbevolen en preventief gebruik van paracetamol wordt geadviseerd.

5. Follow up

De frequentie van de poliklinische controles kan sterk wisselen tussen patiënten en is afhankelijk van onder andere welke OA ze hebben, de ernst van het fenotype, de leeftijd van de patiënt, de behandeling die ze krijgen, therapietrouw, leefstijl, eventuele co-morbiditeit en hoe het psychosociaal gaat.

Kinderen

Over het algemeen zijn de controles in de eerste levensweken zeer frequent. Daarna vinden poliklinische controles globaal volgens het onderstaande schema plaats:

- Leeftijd 0-12 jaar: 3-5x/jaar.
- Leeftijd 12-18 jaar: 2-4x/jaar.

De kinderarts stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt. Ook vindt controle plaats van de instelling op dieet en medicatie door bloedonderzoek. Overig routine laboratoriumonderzoek vindt globaal 2-4x/jaar plaats en vaker op indicatie. Wat er wordt bepaald is afhankelijk van het ziektebeeld.

De metabool kinderarts spreekt daarna met de patiënt en/of ouders wanneer de uitslagen van het laboratoriumonderzoek met hen worden besproken, over het algemeen na 4 weken.

Bij kinderen is daarnaast bij de poliklinische controles aandacht voor groei en ontwikkeling. Achterblijvende lengtegroei kan duiden op niet-optimale instelling met te geringe eiwit- en energie-inname. Als gevolg van het afwijkende eetpatroon of een te geringe eiwit- en energie-inname is er ook kans op voedingsdeficiënties ten gevolge van een eiwitbeperkt dieet. Bij iedere poliklinische controle wordt dan ook lengte en gewicht bepaald en wordt de groeicurve bijgehouden. Bij afwijkingen dient de metabole instelling te worden verbeterd door aanpassing van het dieet.

Ook dient aandacht te worden besteed aan het noodprotocol, medicatie-inname, bijwerkingen en compliance.

Volwassenen

Poliklinische controle vindt 1-4 x per jaar plaats, afhankelijk van hoe stabiel de patiënt is. Bij veranderingen, zoals zwangerschap, zullen er vaker controles nodig zijn. De internist stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt.

Vaak vindt elke controle plaats van de instelling op dieet en medicatie door bloedonderzoek. Overig routine laboratoriumonderzoek vindt globaal 1-2x/jaar plaats en vaker op indicatie. Wat er wordt bepaald is afhankelijk van het ziektebeeld.

De metabool internist spreekt daarna met de patiënt wanneer de uitslagen van het laboratoriumonderzoek met hen worden besproken, over het algemeen na 4 weken.

Ten gevolge van het aangepaste dieet bestaat het risico op voedingsdeficiënties. Ook kunnen gewichtsproblemen als gevolg van een afwijkend eetpatroon of een te geringe eiwit- en energie-inname voorkomen. Bij iedere poliklinische controle wordt daarom de BMI bepaald. Bij gewichtsproblemen of voedingsdeficiënties dient de begeleiding door de diëtist geïntensiveerd te worden

Ook dient aandacht te worden besteed aan het noodprotocol, medicatie-inname, bijwerkingen en compliance.

Evaluatie en begeleiding diëtiste

De metabool diëtiste evalueert in ieder geval elke poliklinische controle het dieet en past deze waar nodig, meestal na overleg met de metabool specialist, aan. Zij zorgt dat er ook een ziektedag dieet is wat patiënten in de thuissituatie kunnen inzetten als ze zich niet lekker voelen, en maakt een dieetplan voor opnames met een ontregeling. Bij elke opname zijn ze in medebehandeling. Indien er getwijfeld wordt over de dietaire behoeftes van een patiënt, wordt een nutritional assesment met meten van de lichaamssamenstelling via een bio-impedantiemeting en het meten van het rustmetabolisme verricht, en wordt het dieet op basis van de resultaten bijgesteld.

De diëtiste regelt verder de levering en verklaringen voor voedingssupplementen, inclusief de benodigdheden voor eventuele sondevoeding.

Als patiënten tussen de poliklinische controles door vragen hebben aan de diëtisten zijn zij bereikbaar per mail en via een telefonische afspraak.

Complicaties van OA's

Neurologische problemen

Epilepsie, stroke-like episodes en motore problemen kunnen voorkomen bij OA's.

Bij de kindergeneeskunde worden patiënten met OA's op indicatie gezien door de kinderarts-kinderneuroloog binnen ons centrum. Dit ter evaluatie van de neurometabole status van patiënten met problemen. Dit betreft evaluatie van schade bij/na schade tgv de eerste presentatie, typische schade als complicatie passend bij de ziekte, dwz niet ten gevolge van de eerste presentatie. Hierbij vindt uitgebreid neurologisch onderzoek plaats en waar zo nodig aangevuld met diagnostiek (MRI/MRS), liquoronderzoek waar geïndiceerd en neuropsychologisch onderzoek.

Volwassen patiënten worden verwezen naar de neurologie in het Erasmus MC voor diagnostiek en eventuele behandeling, of naar een expertisecentrum voor epilepsie zoals SEIN of Kempenhage. Als er sprake is van een bewegingsstoornis worden patiënten soms naar Lisette Koens in het UMCG verwezen, zij is neuroloog gespecialiseerd in de behandeling van bewegingsstoornissen bij patiënten met een erfelijke metabole ziekte.

Neurocognitieve en psychiatrische problemen

Bij patiënten met OA's kan de cognitieve ontwikkeling achterblijven als gevolg van cerebrale schade of direct door de toxische metaboliëten van een ziekte. Daarnaast kan de sociale ontwikkeling beperkt worden door de impact van de chronische ziekte en het intensieve dieetregime. Cognitieve screening vindt in het algemeen plaats op de leeftijd van 1 à 2 jaar, 5 jaar, en daarna op indicatie.

Bij een afwijkende cognitieve of sociale ontwikkeling wordt de patiënt doorverwezen naar de (kinder)psycholoog en naar medisch maatschappelijk werk voor verdere evaluatie en eventuele begeleiding. De huisarts en arts verstandelijk gehandicapte voor volwassenen wordt hierbij ook betrokken.

Indien er sprake is van gedrags- en/of slaapproblemen wordt de (kinder)psychiater betrokken.

Lever complicaties

Bij bepaalde OA's, zoals MMA en PA, kan lever steatose of cirrose ontstaan, en er is zeer mogelijk een verhoogd risico op het ontstaan van een hepatocellulair carcinoom (HCC), al is het niet duidelijk hoe groot dit risico is en vanaf welke leeftijd. Er is geen internationale consensus of HCC-monitoring moet plaatsvinden. Als er sprake is van levertestafwijkingen en of buikklachten dient er laagdrempelig beeldvorming van de lever te worden verricht, en dit eventueel herhaaldelijk te laten plaatsvinden. Er dient per patiënt, afhankelijk van het fenotype, de leeftijd, de morbiditeit en de wensen van de patiënt en of diens zorgverleners en de belasting die wordt ervaren van onderzoeken een persoonlijke afweging te worden gemaakt of en zo ja hoe intensief levermonitoring moet

plaatsvinden. Als er levercomplicaties zijn worden patiënten gezamenlijk gezien met een (kinder) hepatoloog/maag darm leverarts.

Nefrologische complicaties

Indien er sprake is van een progressieve chronische nierinsufficiëntie wordt de patiënt doorverwezen naar de nefroloog.

Cardiale complicaties

Bij MMA en PA wordt cardiologisch onderzoek inclusief electrocardiografie en echocardiografie door een cardioloog wordt geadviseerd bij diagnose, bij klachten en jaarlijks vanaf de leeftijd van zes jaar. In overleg met de patient en/of diens zorgverleners kan van deze frequentie worden afwijken.

Oogheelkundige controle

Indien een OA geassocieerd is met visus problemen, zoals MMA en PA wordt regelmatig (jaarlijks) oogheelkundig onderzoek inclusief fundoscopia, visusbeoordeling en gezichtsveldonderzoek door een oogarts wordt geadviseerd.

Botgezondheid

Door de ziekte zelf en langdurige dieetbeperkingen bestaat er bij meerdere OAs een verhoogd risico op osteoporose, zeker als er ook inactiviteit is. Periodieke monitoring van botgezondheid (elke 5 jaar een DEXA-scan tenzij eerder noodzakelijk op basis van voorgaande resultaten) adequate ondersteuning wordt daarom aangeraden.

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, naar de OA van de patiënt en veel belovende preklinische ontwikkelingen worden met de patiënten besproken tijdens de consulten.

6. 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.

7. 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.

8. 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 dienstdoende 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.

9. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met organische acidurieën, en verschaft informatie aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met deze zeldzame ziekten. 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 casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager 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 metabole ziekten / internist metabole ziekten beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ, zowel binnen de Kindergeneeskunde als binnen de volwassenenzorg.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts of internist metabole ziekten
 - Dietist
 - Gespecialiseerd verpleegkundige
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinder-/neuroloog
 - Fysiotherapeut
 - Revalidatiearts
 - Oogarts
 - Klinisch geneticus
 - (Neuro)psycholoog
 - Maatschappelijk werker
 - MDL-arts
 - (Kinder)cardioloog
 - (Kinder)nefroloog
 - Logopedist
 - (Kinder)psychiater
- h. Het leeftijdsoverstijgende 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.

- i. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
- j. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken door de hoofdbehandelaar en betrokken medebehandelaars.
- k. Bij transitie van zorg rondom het bereiken van de volwassen leeftijd vindt een uitgebreide mondelinge en schriftelijke overdracht plaats.
- l. Jaarlijks worden betrokken behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapt) schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
- m. 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.
- n. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
- o. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- p. Dit zorgpad wordt iedere 5 jaar herzien.

Relevante richtlijnen en protocollen

- Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, Dixon M, Grünert SC, Grunewald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Karall D, Martinelli D, Molema F, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Tal G, Williams M, Huemer M, Baumgartner MR. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2021;44(3):566-592.
- Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Burgard P, Chapman KA, Dobbelaere D, Heringer-Seifert J, Fleissner S, Grohmann-Held K, Hahn G, Harting I, Hoffmann GF, Jochum F, Karall D, Konstantopoulous V, Krawinkel MB, Lindner M, Märtner EMC, Nuoffer JM, Okun JG, Plecko B, Posset R, Sahm K, Scholl-Bürgi S, Thimm E, Walter M, Williams M, Vom Dahl S, Ziaqaki A, Zschocke J, Kölker S. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inherit Metab Dis.* 2023;46(3):482-519.
- Thimm E, Riederer A, Vockley J, Dobbelaere D, Williams M, MacDonald A, Dokoupil K, Schatz UA, Ensenauer R. Practical Considerations for the Diagnosis and Management of Isovaleryl-CoA-Dehydrogenase Deficiency (Isovaleric Acidemia): Systematic Search and Review and Expert Opinions. *Int J Neonatal Screen.* 2025;11(4):92.
- De zorgpaden van VKS over Organische Acidurieën:
<https://zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl/>
- <https://investof.nl/noodprotocollen/behandeling-van-een-acute-ontregeling-bij-methylmalonacidemie/>
- <https://investof.nl/noodprotocollen/behandeling-van-een-acute-ontregeling-bij-propionacidemie/>

Referenties

- Kölker S, Burgard P, Sauer SW, Okun JG. Current concepts in organic acidurias: understanding intra- and extracerebral disease manifestation. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(4):635-44.
- Dimitrov B, Molema F, Williams M, Schmiesing J, Mühlhausen C, Baumgartner MR, Schumann A, Kölker S. Organic acidurias: Major gaps, new challenges, and a yet unfulfilled promise. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(1):9-21.
- Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(2):104-12.
- Wajner M. Neurological manifestations of organic acidurias. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):253-271.
- Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, Dixon M, Grünert SC, Grunewald S, Haliloglu G, Hochuli M, Honzik T, Karall D, Martinelli D, Molema F, Sass JO, Scholl-Bürgi S, Tal G, Williams M, Huemer M, Baumgartner MR. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):566-592.
- Kölker S, Koeller DM, Okun JG, Hoffmann GF. Pathomechanisms of neurodegeneration in glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Ann Neurol*. 2004;55(1):7-12.
- Kranendijk M, Struys EA, Salomons GS, Van der Knaap MS, Jakobs C. Progress in understanding 2-hydroxyglutaric acidurias. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(4):571-87.
- Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Hörster F, Mütze U, Kölker S. Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):765-776.
- Boy N, Mühlhausen C, Maier EM, Ballhausen D, Baumgartner MR, Beblo S, Burgard P, Chapman KA, Dobbelaere D, Heringer-Seifert J, Fleissner S, Grohmann-Held K, Hahn G, Harting I, Hoffmann GF, Jochum F, Karall D, Konstantopoulous V, Krawinkel MB, Lindner M, Märtner EMC, Nuoffer JM, Okun JG, Plecko B, Posset R, Sahm K, Scholl-Bürgi S, Thimm E, Walter M, Williams M, Vom Dahl S, Ziaqaki A, Zschocke J, Kölker S. Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: Third revision. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(3):482-519.
- Mütze U, Henze L, Schröter J, Gleich F, Lindner M, Grünert SC, Spiekerkoetter U, Santer R, Thimm E, Ensenauer R, Weigel J, Beblo S, Arélin M, Hennermann JB, Marquardt I, Freisinger P, Krämer J, Dieckmann A, Weinhold N, Schiergens KA, Maier EM, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S. Isovaleric aciduria identified by newborn screening: Strategies to predict disease severity and stratify treatment. *J Inherit Metab Dis*. 2023;46(6):1063-1077.
- Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, Barić I, Lund AM, Kölker S, Williams M; Additional individual contributors from E-IMD. Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(6):1162-1175.
- Shakerdi LA, Gillman B, Corcoran E, McNulty J, Treacy EP. Organic Aciduria Disorders in Pregnancy: An Overview of Metabolic Considerations. *Metabolites*. 2023;13(4):518.

Bijlage 1: Levertransplantatie (LTX) afspraken bij MMA patiënten, pre/peri/post operatie

Doel

Dit protocol is bestemd voor artsen en verpleegkundigen en beschrijft het proces rondom levertransplantatie bij MMA patiënten.

Prelevertransplantatie

Na aanbod opname op RG10 (of indien niet mogelijk AKV):

Bel zsm (direct na aanbod) de dienstdoend metabool internist. Deze is ook hoofd verantwoordelijke voor het pre-operatieve beleid. De arts-assistenten van Rg10 of de dienstdoende arts-assistent/ consulent van de interne geneeskunde voeren dit beleid uit onder supervisie van de metabool internist.

- Opname bij voorkeur op afdeling systeemziekten (RG10) indien langere verwachte wachttijd. Alternatief bij korte verwachte wachttijd: SEH/AKV
 - Indien mogelijk rooming-in van naaste (ouder/echtgenoot) gezien die de patiënt het beste kent en als eerste problemen zal signaleren. Luister naar signalen van deze persoon.
 - Vraag aan: PKT AANBOD LTX + MMA (type hiervoor PKT in beleid)
 - Deze laborder bestaat uit: PKT aanbod LTX met aanvullend lab: veneus bloedgas, lactaat, ammoniak, aniongap, Cystatine C, Methylmalonzuur, Amino-zuren, Acylcarnitine profiel, FGF-21
 - Urine: ketonen
 - Infuus (2 lopende infusen) en lab
 - Indien het een geplande OK is (LOLTx) dan voorkeur voor CVG bij opname
 - Algemene aandachtspunten MMA patiënten:
-
- Voor arts:
 - Dieet tot nuchter zijn via plan metabool diëtiste (zie multimedia)
 - Vanaf het moment van nuchter zijn moet iedere 2uur cito lab:
 - Bloed: veneus bloedgas, lactaat, ammoniak, natrium, kalium, glucose, aniongap
 - Urine: ketonen
 - Eenmalig carginolmaatzuur (Carbaglu) 2000 mg. Dit zijn 10 tabletten van 200 mg. Het moet oraal want is niet iv verkrijgbaar.
 - Vanaf moment nuchter houden start glucose 10% iv, 3 liter per 24 uur (ter voorkoming katabolie en dus endogene eiwitafbraak). Indien het aanbod voor machine perfusie gaat, dan het tijdstip van nuchter zijn hier op aanpassen.
 - Voeg daaraan 1 liter NaCl 0,9% iv toe, en afhankelijk van het kalium eventueel kei.
 - Geef hydroxocobalamine 1 mg intramusculair
 - Geef natriumbicarbonaat op geleide van het lab, streef naar normaal bicarbonaat.
 - Geef carnitine 3 dd 2 gram i.v.
 - Houd a 4 uur een vochtbalans bij. Corrigeer volume depletie met 0.9% NaCl iv. Er is bij MMA vaak sprake van forse geforceerde diuresis.
 - Start insuline indien glucose > 12 mmol/L (glucose infuus niet verlagen, streef glucose < 10)
 - Indien ammoniak > 80 start natriumbenzoaat IV, 10 gram bolus in 30 min, aansluitend 250 mg/kg/24 uur) en geef zo spoedig mogelijk Carbaglu (NAGS enhancer): 4x daags 2 gram, dat is 10 tabletten per keer. Dit kan alleen oraal/over een sonde worden gegeven.
 - Voor verpleegkundige:
 - Geef patiënt een urinekatheter
 - A4 uur vochtbalans bijhouden (intake en output)
 - Glucose infuus NIET staken
 - A4 uur: controles (bloeddruk, pols, temperatuur, ademfrequentie, saturatie)
 - Monitor voor neurologische symptomen a 4 uur (EMV score en kenmerken van epilepsie). Vraag de naasten van patiënt actief of er opvallende issues zijn wat betreft gedrag of motoriek.

- Midazolam moet op de afdeling aanwezig zijn -
 - Indien een epileptisch insult na 2 min niet over is geef 5mg iv midazolam en anders midazolam 10 mg nasaal/ buccaal/IM
 - Bel altijd de dienstdoende neuroloog direct bij een insult

Peri-Levertransplantatie / per-OK:

- Op OK aanwezig:
 - Carnitine iv
 - Natriumbenzoaat iv (benzoezuur)
 - Carbaglu (cargluminezuur)
 - Glucose 10% infuusvloestof
- =VCMO ORGACID, organische acidemieën metabole ziekten:
- Ga door met bovenstaande laboratoriumafnames a 2 uur en bovenstaande medicatie. Overleg bij vragen met de dienstdoend metabool internist via 0618197776.
 - Omdat continue (ook nachtelijke) sondevoeding de kans op ontregeling verkleint, hebben deze patiënten baat bij een duodenumsonde. De DOS dient peroperatief geplaatst te worden, zodat in de directe postoperatieve fase niet alsnog een scopie gedaan hoeft te worden.

NB Relatieve contra-indicaties van anesthetica gezien MMA mitochondriële dysfunctie geeft: m.b.t. algehele anesthesie (1,2):

- Vermijd indien mogelijk propofol maar mag kortdurend gegeven worden als echt noodzakelijk;
- In het algemeen zo laag mogelijk doseren van anaesthetica;
- Cave depolariserende spierverslappers;
- Voorkomen van stress en behoud van stabiele cardiovasculaire en respiratoire functies;
- Behoud van goede controle van glucose bloedspiegels.

Post Levertransplantatie

- *De metabole ziekten zal op weekdays dagelijks meelopen met de visite van de hepatologie, zowel op de IC als verpleegafdeling. Dit zal rond 8.30 plaatsvinden (tenzij anders noodzakelijk is door spoed). Op weekenddagen metabool internist inbellen tijdens visite 0618197776.*

IC

- Opname IC en ontslag conform algeheel geldende ontslagcriteria met aanvullende criteria voor MMA:
 - Geen metabole ontregeling naar oordeel van de metabole internist.
 - Metabole ontregeling wordt beoordeeld ahv serum ammoniak, aniongap en lactaat. Allen gerelateerd aan de stabiele poliklinische situatie.
 - Neurologisch stabiel ten opzichte van poliklinische situatie.
- De IC kan, indien nodig, rooming-in van 1 ouder/verzorger faciliteren. Omdat hier niet alle IC boxen geschikt voor zijn, is het handig om dit zo vroeg mogelijk te communiceren. Bijvoorbeeld bij het vastleggen van de LOLT-datum, of bij de preoperatieve opname in geval van een postmortale-donor.
- Op IC aanwezig is (VCMO ORGACID, organische acidemieën metabole ziekten)
 - Carnitine IV
 - Natriumbenzoaat IV (benzoezuur)
 - Carbaglu (cargluminezuur)
 - Glucose 10% infuusvloestof
 - Midazolam is aanwezig op de IC - voor de behandeling bij een epileptisch insult (zie voor beleid bij opname)
- Start direct TPV, geef eiwitloos tot duidelijk is dat de lever goed functioneert en breid enkel uit met eiwit in overleg met de dienstdoend metabool internist en de metabole diëtisten (37396, A. van der Wiel/ M. Breederveld/ M. Rovers).
Zie dieetlijst Post LTX voedingsbeleid onder kopje diëtetiek in multimedia. Eiwitloze TPV is: 3 L glucose 10% per 24 uur (heeft patiënte al), voeg daaraan toe 500 ml litralipid 20% per 24uur.
- Bepaal in de eerste 24 uur na opname op de IC het volgende:
 - A 2 uur: aniongap, bloedgas, lactaat, ammoniak. Indien patiënt stabiel is na 24 uur kan

frequentie worden uitgebreid in overleg metabool internist.

- Bepaal T.N.O dagelijks aanvullend aan standaardlaboratoriumonderzoek:
 - Bloed:
Methylmalonzuur
Aminozuren
Acylcarnitine profiel
FGF-21
 - Urine: ketonen.
- Houd goed een vochtbalans bij (in en uit). Corrigeer volume depletie met 0.9% NaCl IV.
- Monitor:
 - Algemeen: symptomen zoals helderheid, sufheid of vreemd gedrag (igv twijfel bel met de dienstdoend metabool internist en vraag actief wat de naasten van patiënt vinden),
 - Objectiveren en navragen visus
 - Continue monitoring bloeddruk, hartfrequentie, saturatie, ademfrequentie en temperatuur
 - Dagelijks gewicht
- Aandacht voor op gang komen ontlasting, laagdrempelig starten laxantia, volgens IC protocol. Obstipatie kan ontregeling uitlokken.
- Indien koorts: onderdruk met paracetamol, neem bloedkweken af en contact met zaalarts. (achtergrond: koorts onderdrukken ter preventie van spierverval en dus endogeen eiwit aanbod)
- Indien epilepsie dan niet behandelen met valproïnezuur en cave tacrolimus geïnduceerd neurotoxiciteit (3)
- Andere medicatie waar rekening mee gehouden moet worden: www.mitopatients.org/mitodisease/list-of-medicines

RG11/ RG10

De metabole ziekten zal dagelijks meelopen met de visite van de hepatologie, zowel op de IC als verpleegafdeling. Dit zal rond 8.30 plaatsvinden (tenzij anders noodzakelijk is door spoed). Dagelijks zal worden bekeken welke afdeling het meest geschikt is voor de patiënt (RG11 of RG10) en zo nodig zal patiënt overgeplaatst worden.

- Op afdeling aanwezig (of op RG10) (VCMO ORGACID, organische acidemieën metabole ziekten)
 - Carnitine IV
 - Natriumbenzoaat IV (benzoezuur)
 - Carbaglu (cargluminezuur)
 - vit B12 (hydrocobalamine)
 - Glucose 10% infuusvloestof
- Voeding: continueer beleid van IC breid enkel uit met eiwit en orale voeding in overleg met de dienstdoend metabool internist en de metabole diëtisten (37396, A. van der Wiel/ M. Breederveld/ M. Rovers). Zie dieetlijst Post LTX voedingsbeleid onder kopje diëtetiek in multimedia.
- Bepaal T.N.O dagelijks aanvullend aan standaardlaboratoriumonderzoek:
 - Bloed:
veneus
bloedgas
lactaat
ammoniak
aniongap
Methylmalonzuur
Aminozuren
Acylcarnitine

e profiel FGF-21

- 0
 - Urine: ketenen.
- Dagelijks wegen en vochtbalans: Streven naar euvolemie en corrigeer eventuele volume depletie met 0.9% NaCl IV.
- Observatie defecatie: Tenminste 1 dd ontlasting nastreven. Laagdrempelig starten met laxantia. Obstipatie kan ontregeling uitlokken.
- Indien epilepsie dan niet behandelen met valproïnezuur (3)
- LET OP: verhoogd risico op tacrolimus geïnduceerd neurotoxiciteit (3): laag starten, altijd combitherapie nastreven.
- Indien koorts: onderdruk met paracetamol neem bloedkweken af en bel de zaalarts. ((achtergrond: ter preventie van spierverval en dus endogeen eiwitaanbod

Verpleging:

- Midazolam moet op de afdeling aanwezig zijn - voor de behandeling bij een epileptisch insult (zie voor beleid bij opname)
- Houd goed een vochtbalans bij: Vochtintake, urineproductie, productie drains, en infusie
- Monitor:
 - Algemeen: EMV en daarnaast aandacht voor symptomen zoals helderheid, sufheid of vreemd gedrag. Vraag de naasten van patiënt actief of er opvallende issues zijn wat betreft gedrag of motoriek. (igv twijfel bel met de dienstdoend metabool internist)
 - DOS score dagelijks
 - Objectiveren navragen visus
 - Dagelijks gewicht en monitor bloeddruk, hartfrequentie, saturatie, ademfrequentie en temperatuur a 4 uur
 - ontlasting
- Indien koorts: onderdruk met paracetamol, neem bloedkweken af en bel de zaalarts.
- Voeding: continueer beleid van IC breid enkel uit met eiwit en orale voeding in overleg met de dienstdoend metabool internist en de metabole diëtisten (37396, A. van der Wiel/ M. Breederveld/ M. Rovers).
Zie dieetlijst Post LTX voedingsbeleid onder kopje diëtetiek in multimedia.

Bronvermelding

1. Driessen, Curr Opin Anaesthesiol. 2008
2. <https://www.mitopatients.org/mitodisease/list-of-medicines>
3. JIMD Rep. 2020 Jan; 51(1): 89-104. doi: 10.1002/jmd2.12088