

Zorgpad voor Patiënten met Lysosomale Stapelingsziekten (LSDs)

Expertise centrum Lysosomale Stapelingsziekten

Auteurs:

Prof. A.T. van der Ploeg¹
Dr. J.M.P. van den Hout¹
Dr. H.H. Huidekoper¹
Dr. E. Oussoren¹
Dr. M. Wagemaker²
Dr. G. Ruijter³
Dr. E. Jacobs³

Revisie elke 5 jaar –eerstkomende: 2026

Referenties

Zorgpaden VKS
Lokale zorgpaden EMC(-Sophia)
Expertise medisch specialist

¹Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling kindergeneeskunde divisie metabole ziekten, Erasmus MC Rotterdam

² Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling interne geneeskunde , Erasmus MC , Rotterdam

³ Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling Klinische genetica, Erasmus MC , Rotterdam

Gebruikte afkortingen

CLMZ	Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
LSD(s)	Lysosomale stapelingsziekte(n)
WES	Whole exome sequencing
WGS	Whole genome sequencing
MDO	Multidisciplinair overleg
KA	Kinderarts
VS	Verpleegkundig specialist
I–MZ	Internist metabole ziekten
MZ	Metabole ziekte
D	Diëtist
CM	Case manager
AVG	Arts verstandelijk gehandicapten/ontwikkelingsbeperking

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.

Voorwoord - Zorgpad Lysosomale stapelingsziekten

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

Ons centrum voor lysosomale en metabole ziekten is een internationaal erkend expertisecentrum voor lysosomale stapelingsziekten (LSDs) en staat voor vernieuwing. Gezien de zeldzaamheid van veel lysosomale ziekten en de complexiteit van diagnostiek, follow-up en behandeling is de aanwezigheid van expertisecentra wenselijk. Binnen Nederland is het centrum voor lysosomale en metabole ziekten één van de centra die deze rol vervult.

In ons centrum werken klinici en basale wetenschappers samen aan het ontwikkelen en toepassen van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek. Vanaf de zestiger jaren wordt in het Erasmus MC al onderzoek verricht naar LSDs, en sinds 1999 speelt het Erasmus MC een sleutelrol bij de ontwikkeling van enzym vervangende therapie, “clinical trial” protocollen en het evalueren van “evidence based” uitkomstmaten in internationaal verband. Het Erasmus MC speelt ook een belangrijke rol bij de ontwikkeling van enzymvervangingstherapie door participatie in een groot aantal internationale klinische trials.

Ons centrum stelt diagnoses en levert op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling. Wij bieden deze zorg zowel breed aan voor alle patiënten met complexe lysosomale aandoeningen uit het Erasmus MC, LUMC en de regio Zuid West Nederland , als ook vanuit onze specifieke expertise aan patiënten met aandoeningen die vallen onder ons expertcentrum zowel binnen Nederland als over onze landsgrenzen heen.

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, Klinische Genetica, Ziekenhuis Apotheek, Inwendige Geneeskunde, en Neurologie structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen verpleegkundig specialisten en consulenten, diëtisten, logopedisten, (neuro)psychologen/GZ psychologen, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad coördinatoren. Het centrum werkt intensief multidisciplinair samen met andere specialisten nodig voor optimale zorg en veiligheid voor patiënten. Leeftijd-overstijgende zorg is gewaarborgd door de nauwe samenwerking tussen artsen, die voor kinderen en volwassenen zorgen. Zo kunnen we patiënten gedurende hun hele leven volgen.

Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor mensen met lysosomale stapelingsziekten (LSDs) (Volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten, VKS en met de vereniging spierziekten Nederland, VSN). Zodra bekend is dat er sprake is van LSD wijzen wij patiënten op het bestaan van de patiëntenverenigingen om goed geïnformeerd te raken over hun diagnose, op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen en zo in contact te komen met lotgenoten. Ons centrum heeft ook een patiënten raad; hierin zijn zowel artsen, verpleegkundigen als patiënten vertegenwoordigd. De belangrijkste taak van deze commissie is het optimaliseren van de organisatie en inhoud van zorg, en communicatie en informatievoorziening.

Het centrum zet zich in voor de opleiding van studenten, artsen en paramedici en is een erkend opleidingscentrum voor fellows en verpleegkundig specialisten op het gebied van lysosomale ziekten.

Het centrum heeft een breed internationaal netwerk en heeft een actieve rol in MetabERN en EURO-NMD, de Europese Referentie Netwerken voor respectievelijk metabole en neuromusculaire ziekten (<https://metab.ern-net.eu/>), heeft een leidinggevende rol in het LSD sub-netwerk, en in ERNDIM, het

Zorgpad Lysosomale stapelingsziekten versie 1 11-05-2021- 3

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, met meer dan 3000 bezoekers uit 84 landen.

Doel van het zorgpad

1. Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met lysosomale stapelingsziekten in brede zin
2. Informatievoorziening t.a.v. deze weesziekten.
3. Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om:
 - a) de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) te kunnen beoordelen
 - b) passende ondersteunende maatregelen/ bestaande therapieën in te kunnen stellen
 - c) effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen

Inhoudsopgave

Introductie	7
Wat is een lysosomale stapelingsziekte	7
Hoe komt de patiënt in ons centrum	9
Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes)	9
Het eerste polikliniek bezoek	10
Hoe wordt de diagnose gesteld.....	11
Routine diagnostiek.....	12
Metabole basis diagnostiek.....	12
Enzymdiagnostiek.....	12
DNA-diagnostiek (Sanger sequencing en metabole WES)	12
Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken.....	13
Genetic counseling en prenatale diagnostiek	13
Follow-up (mogelijke routes)	14
Gestandaardiseerde follow-up.....	14
Wie is er betrokken bij de zorg.....	15
Behandeling.....	16
Enzymtherapie	16
Toepassing enzymtherapie	16
Indicatie start enzymtherapie	16
Indicatie stop enzymtherapie.....	16
Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials	17
Ontwikkeling van innovatieve behandelingen	17
Bereikbaarheid	17
Transitiezorg LSD patiënten	18
Het multidisciplinaire team en taken en verantwoordelijkheden	19
Patiënt en/of ouders	19
Hoofdbehandelaar	19
Case manager	19
Taakverdeling:	19
Behandelaars.....	21
Multidisciplinaire overlegvormen	23
Kwaliteitsindicatoren.....	25
Referenties	27

Bijlagen	28
Bijlage 1 Flowchart MPS I hielprikscreening.....	28
Bijlage 2- Enzymdiagnostiek.....	29
Bijlage 3 – Indicatie-team	30
Bijlage 4 – overzicht betrokken medici en paramedici	31

Introductie

Lysosomale stapelingsziekten zijn erfelijke ziekten. Er zijn circa 50 verschillende lysosomale stapelingsziekten. De precieze gezamenlijke incidentie is niet bekend, maar wordt geschat op 1 op 5000. Dat betekent dat per jaar in Nederland zo'n 40 kinderen geboren worden, die in hun leven te maken krijgen met symptomen van een lysosomale stapelingsziekte. De incidentie van de afzonderlijke ziektebeelden varieert van 1.650.000 tot 1 op 40.000.

Door betere diagnostische methoden is het steeds beter mogelijk deze ziektebeelden vast te stellen en worden ook de mildere patiënten en patiënten met een atypisch beeld gevonden. Door de zeldzaamheid van de aandoeningen wordt de diagnose nog vaak gemist of te laat vastgesteld. Op het gebied van lysosomale stapelingsziekten zijn er veel ontwikkelingen als het gaat om nieuwe innovatieve behandelingen. Voor een aantal ziektebeelden is enzymtherapie beschikbaar waarbij het missende enzym intraveneus of via de hersenvloeistof wordt toegediend. Ook zijn er toenemend ontwikkelingen op het gebied van enzymtherapie met een fusie proteïne gericht op receptoren op de bloed-hersen-barrière, maar ook gentherapie en RNA-based therapieën (Antisense Oligonucleotides AON's) waarin ons centrum ander andere een leidende (vooruitstrevende) rol heeft als het gaat om onderzoek bieden steeds meer mogelijkheden. Daarom worden expertise centra op dit gebied toenemend belangrijk.

Het CLMZ is een van de twee erkende expertise centra voor LSDs in Nederland. Het andere centrum is gevestigd in het AUMC. Als het gaat om toepassing van behandeling en onderzoek hebben de beide expertise centra verschillende rollen. Voor bepaalde lysosomale stapelingsziekten heeft een van beide centra de verantwoordelijkheid voor de behandeling en follow-up van alle patiënten in Nederland. De centra maken afspraken daarover.

Het centrum voor lysosomale en metabole ziekten is verder verantwoordelijk voor de regio Leiden (LUMC) en Rotterdam (Erasmus MC). Het achterland van het centrum betreft ongeveer 4 miljoen inwoners. Door het grote aantal verschillende lysosomale ziektebeelden en de vele ontwikkelingen op het gebied van deze ziekten zijn niet alle expertises in Nederland gedekt. Ook is door het acute en complexe karakter van veel lysosomale ziekten expertise in eigen regio van de patiënt noodzakelijk. Het CLMZ stelt zich ten doel om voor patiënten met LSDs en hun zorgverleners in brede zin optimale zorg op maat te bieden. Het centrum zorgt levenslang, voor kinderen en volwassenen en zorgt voor hun behandeling zowel in het ziekenhuis als in de thuissituatie.

Ons centrum heeft de beschikking over de nieuwste diagnostische technieken om LSDs te diagnosticeren. Van oorsprong heeft het klinisch genetisch laboratorium zowel vanuit de basis als vanuit de enzymdiagnostiek een grote rol gespeeld in de ontwikkeling in de diagnostiek naar LSDs. Deze laboratoria hebben een wereldwijde rol in de kwaliteitscontrole van de basis/enzymdiagnostiek ten behoeve van LSD's.

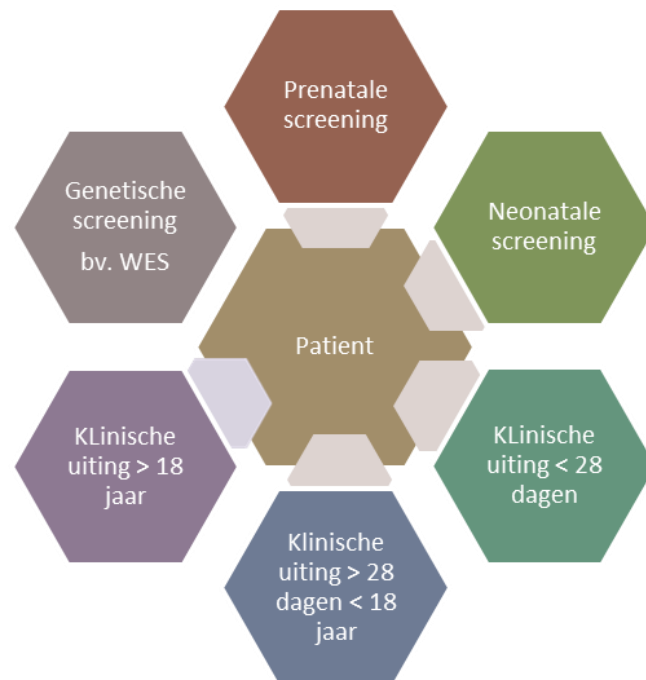
Wat is een lysosomale stapelingsziekte

Ons lichaam bestaat uit allerlei organen (zoals hart, longen, darm, hersenen etc.). Deze organen zijn weer opgebouwd uit cellen, die allemaal functioneren als zelfstandige fabrieken. Al die cellen (fabrieken) zijn in ons lichaam de hele dag door bezig om eiwitten, vetten en suikers af te breken en te maken. Dit is nodig om voeding te verwerken, te groeien en energie op te wekken. Dit proces noemen we stofwisseling of metabolisme. Om de stofwisseling goed te laten verlopen zijn enzymen nodig. Enzymen zijn aanwezig in alle cellen van het lichaam. Enzymen worden allemaal gemaakt aan de hand van codes (genen) die vastliggen in het erfelijk materiaal, het DNA. Als er een fout zit in een van die codes worden de enzymen niet of in onvoldoende hoeveelheid gemaakt. Daardoor stapelen schadelijke stoffen zich op in het lichaam en dit geeft ziekteverschijnselen. Bij lysosomale

stapelingsziekten (LSDs) gebeurt dit doordat enzymen die hun werk doen in het lysosoom daar niet terecht komen of niet of onvoldoende gemaakt worden, waardoor er stapeling optreedt in het lysosoom, de recycle fabriek van de cellen. De leeftijd waarop de eerste ziekteverschijnselen zich uiten kan sterk verschillen, van vlak na de geboorte tot op middelbare leeftijd en correleert meestal met de hoeveelheid rest enzymactiviteit. Ook varieert de ernst van de ziekte sterk van patiënt tot patiënt.

Een vroege herkenning is belangrijk. Sinds maart 2021 zit de eerste LSD, Mucopolysacharidose type I in de hielprikscreening. Voor steeds meer LSDs zijn er behandelingen beschikbaar en of worden deze ontwikkeld. Met tot gevolg het ontwikkelen van gestandaardiseerde follow up programma's en klinisch en wetenschappelijk onderzoek. Het Erasmus MC is gespecialiseerd in stofwisselingsziekten en lysosomale stapelingsziekten en de behandeling ervan.

Hoe komt de patiënt in ons centrum



Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes)

Mogelijke routes waarlangs een patiënt met een (mogelijke) lysosomale stapelingsziekte onder de aandacht komt van centrum voor lysosomale en metabole ziekten:

- A. De metabole arts wordt telefonisch geraadpleegd door een kinderarts uit een ander ziekenhuis uit de regio
- B. De metabole arts wordt in consult gevraagd op locatie in het LUMC of Erasmus MC
- C. Het metabole laboratorium heeft afwijkingen gevonden in de diagnostiek passende bij een LSD en brengt dit onder de aandacht van de metabole artsen
- D. Een patiënt wordt met een reeds gestelde LSD diagnose verwezen naar het centrum voor lysosomale en metabole ziekten
- E. Een arts uit het buitenland consulteert de metabole artsen van het centrum via het CPMS systeem (clinical patient management system) via metabERN of via telefoon of email over een LSD patiënt
- F. Een patiënt heeft een positieve uitslag voor MPS I via de hielprikscreening (zie bijlage 1)

Het eerste polikliniek bezoek

Tijdens het eerste polikliniekbezoek is er altijd contact met de metabole arts en/of kinderneuroloog en/of verpleegkundig specialist. Er wordt een uitgebreide anamnese afgenomen en lichamelijk onderzoek verricht. Als er dieetmaatregelen nodig zijn, wordt ook een consult met de diëtiste in gepland.

Tijdens het eerste bezoek wordt lengte gewicht gemeten en (aanvullend) bloed- en urineonderzoek gedaan (zie hoofdstuk 3). Een bezoek aan de polikliniek metabole ziekten is alleen mogelijk met een officiële verwijzing.

Hoe wordt de diagnose gesteld

Klinische en basaal bloedonderzoek	Chemie
Metabole basis diagnostiek urine	Olichosacchariden Mucopolysacchariden Siaalzuur Aminozuren Sulfatiden
Metabole basis diagnostiek bloed	Lysosphingolipiden en oxysterolen (extern laboratorium)
Functioneel onderzoek: specifiek onderzoek naar de enzymdeficiëntie (afhankelijk van de ziekte, meestal in bloedcellen)	ENZYMACTIVITEIT Serum, leukocyten, lymfoblasten en of fibroblasten
Genetisch onderzoek: specifiek gen, SNP array, WES (meerdere filters mogelijk tevens metabool), WGS	Genetisch onderzoek: patiënt (index), ouders eventueel siblings
Andere innovatieve diagnostische technieken	Metabolomis Proteomics RNAseq

Routine diagnostiek

Lysosomale stapelingsziekten laten meestal geen afwijkingen in routine klinisch chemische bepalingen zien. Slechts in een enkel geval kunnen routine klinisch chemische bepalingen richtinggevend zijn bij het stellen een diagnose in de groep van de lysosomale stapelingsziekten: hoog creatinine kinase (ziekte van Pompe), bloeds-uitstrijkje (diff.) waarbij d.m.v. microscopisch onderzoek gezocht wordt naar vacuolen in witte bloedcellen (afwijkend bij meerdere lysosomale stapelingsziekten), totaal eiwit in CSF (ziekte van Krabbe, metachromatische leukodystrofie) en cholesterol (ziekte van Wolman).

Metabole basis diagnostiek

De volgende bepalingen in de metabole basisdiagnostiek zijn geïndiceerd bij verdenking op lysosomale stapelingsziekten:

1. Mucopolysacchariden (GAG) in urine (in eerste instantie screenend onderzoek naar totaal GAG en bij een afwijkend resultaat nader onderzoek naar het stapelende GAG type)
2. Oligosacchariden in urine
3. Siaalzuur in urine
4. Amino-zuren in urine bij verdenking op cystinose
5. Sulfatiden in urine bij verdenking op metachromatische leukodystrofie (extern laboratorium)
6. Lysosfingolipiden en oxysterolen in plasma (extern laboratorium)

Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten werkt samen een gespecialiseerd diagnostisch laboratorium binnen de afdeling Klinische Genetica dat deze diagnostiek kan verrichten. Het aanvraagformulier voor basisdiagnostiek is te vinden op: [Laboratoriumdiagnostiek \(erasmusmc.nl\)](https://www.erasmusmc.nl/laboratoriumdiagnostiek)

Belangrijk

- Het is niet mogelijk met basis diagnostiek in urine en bloed een metabole diagnose uit te sluiten of definitief vast te stellen. Aanvullend onderzoek is (vrijwel) altijd nodig.
- Ook als de basisdiagnostiek niets oplevert sluit dat een lysosomale stapelingsziekte niet uit.

Enzymdiagnostiek

Bij verdenking op een lysosomale stapelingsziekte kan enzymdiagnostiek worden uitgevoerd. Veel van deze testen zijn door ons laboratorium ontwikkeld. In de tabel in bijlage 2 is aangegeven voor welke lysosomale stapelingsziekten enzymdiagnostiek wordt aangeboden en welke lichaamsmaterialen benodigd zijn voor enzymdiagnostiek.

Tevens kan in plasma chitotriosidase-activiteit worden bepaald: bij een aantal sfingolipidosen is deze vaak verhoogd.

Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten werkt samen een gespecialiseerd diagnostisch laboratorium binnen de afdeling Klinische Genetica dat enzymdiagnostiek kan verrichten. Het aanvraagformulier voor enzymdiagnostiek is te vinden op: [Laboratoriumdiagnostiek \(erasmusmc.nl\)](https://www.erasmusmc.nl/laboratoriumdiagnostiek)

DNA-diagnostiek (Sanger sequencing en metabole WES)

Indien bij een enzymatische bepaling een deficiëntie wordt gevonden, kan met behulp van DNA Sangersequencing van een aantal genen gericht mutatie-analyse van het betreffende gen worden uitgevoerd. In de tabel in bijlage 2 is aangegeven voor welke genen dit mogelijk is.

Als een lysosomale stapelingsziekte wordt vermoed, maar nog niet duidelijk is welke, wordt ook steeds vaker een metabole WES (Whole Exome Sequencing) ingezet. Op regelmatige basis (tenminste eenmaal per jaar) wordt aan de hand van nieuwe inzichten in de literatuur het aantal metabole ziektebeelden waarop gescreend wordt binnen de metabole WES uitgebreid. Bij het inzetten van dit onderzoek is tussenkomst van specialisten op dit terrein (metabole team/geneticus) noodzakelijk. Indien slechts één onbekende of bekende variant in heterozygote vorm wordt aangetroffen, kan metabole basis diagnostiek en enzymdiagnostiek uitkomst bieden om te bepalen of er verder gezocht moet worden naar een tweede variant. Indien twee onbekende of bekende varianten gevonden worden, is het sterk aan te raden dit met enzymdiagnostiek te bevestigen.

DNA onderzoek wordt verricht door de afdeling DNA diagnostiek van de afdeling Klinische Genetica. Aanvraagformulieren voor DNA-diagnostiek zijn te vinden op: [Laboratoriumdiagnostiek \(erasmusmc.nl\)](http://laboratoriumdiagnostiek.erasmusmc.nl)

Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken

Bij Niemann-Pick type C is het probleem niet gelegen in een enzymdeficiëntie. Deze aandoening kan aangetoond worden in fibroblasten. Ons centrum heeft de beschikking over innovatieve diagnostische technieken zoals metabolomics, proteomics, RNAseq en whole genome sequencing.

Genetic counseling en prenatale diagnostiek

Voor gerichte genetic counseling /genetisch advies is een diagnose in een index patiënt noodzakelijk. De afdeling klinische genetica kan genetisch advies geven aan ouders met zwangerschapswens, die eerder een kind hebben gehad met een metabole ziekte. Het is dan wel heel belangrijk dat alle diagnostiek voor zover mogelijk is afgerond en de fouten in het erfelijk materiaal zijn vastgesteld. Ook is dragerschapsonderzoek bij de ouders van belang. Kostbare tijd gaat verloren als deze diagnostiek nog moet plaatsvinden als er al sprake is van een nieuwe zwangerschap.

Indien een diagnose bij een eerder kind is vastgesteld kan gericht DNA- en enzymdiagnostiek verricht worden vanaf een zwangerschapsduur van 10-12 weken op chorion villi en rond 16 weken op vruchtwater (amnioncellen).

Daarnaast er ook de mogelijkheid tot pre-implantatie diagnostiek. De wachttijden hiervoor zijn lang. Wilt u meer weten? De metabole artsen kunnen u hier meer informatie over geven en zorgen voor een verwijzing naar de afdeling klinische genetica.

Follow-up (mogelijke routes)

Mogelijke routes waarlangs de follow-up van een patiënt met een (mogelijke) metabole ziekte plaatsvindt binnen het centrum voor lysosomale en metabole ziekten:

- A. Er wordt/is een diagnose LSD gesteld. Verdere follow-up vindt plaats op een specialistische LSD poli voor kinderen of volwassenen
- B. Er wordt geen LSD, gesteld. Patiënt wordt uit follow-up ontslagen en terug verwijzing volgt naar initiële verwijzer.
- C. Er wordt nog geen metabole diagnose van een LSD gesteld. Aanvullende diagnostiek wordt ingezet (zie bijlage 2). Leden uit het multidisciplinaire team worden mogelijk ingeschakeld (zie 9)
- D. Er wordt een LSD gesteld waar expertise voor is in een ander centrum. Er volgt verwijzing naar een van de specialistische metabole LSD poli's c.q. metabole expertise centra van een ander UMC in Nederland

Gestandaardiseerde follow-up

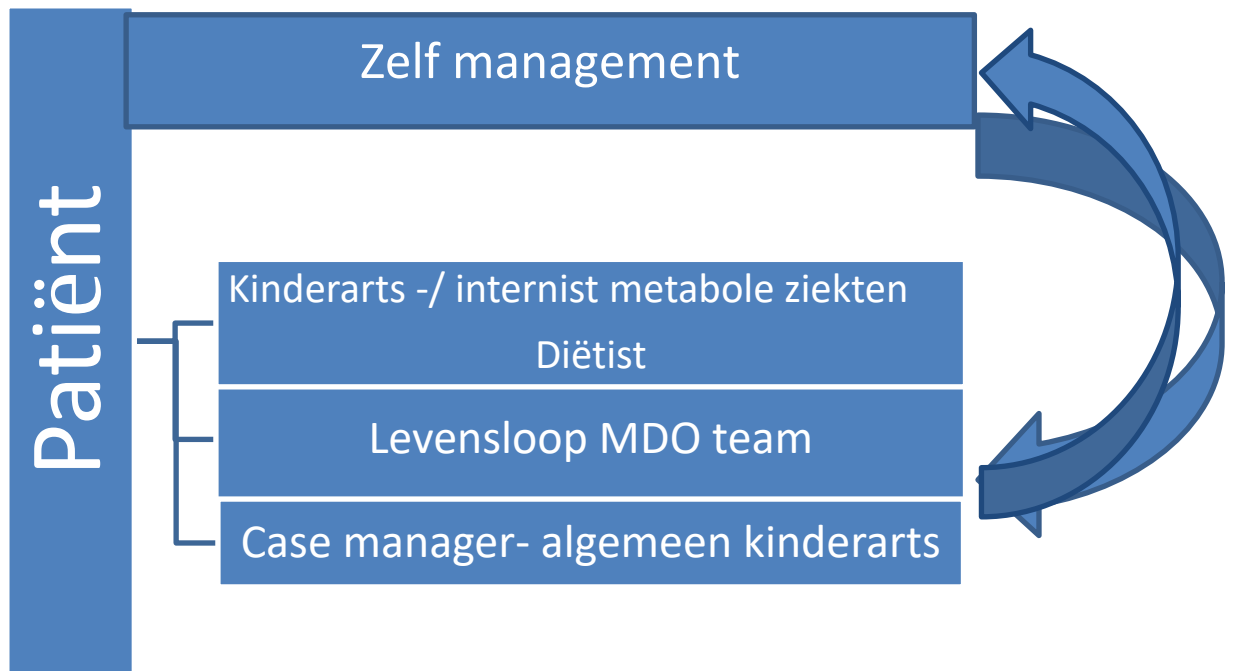
Patiënten worden gevolgd middels een gestandaardiseerd follow up protocol dat zo nodig aangepast kan worden aan de persoonlijke behoeften van de individuele patiënt. Op deze manier verenigen wij de behoefte aan gestandaardiseerde follow-up, die de kennis over de aandoening en de zorg voor de patiënt kan vergroten, met zorg afgestemd op de patiënt als individu.

Alle poliklinische controles worden gepland door de zorgpad coördinator. Deze plant de zorgstraat waarbij vaste slots beschikbaar zijn op vaste dagen zodat de patiënt in 1 dag alle disciplines kan zien en de testen kan doen die noodzakelijk zijn.

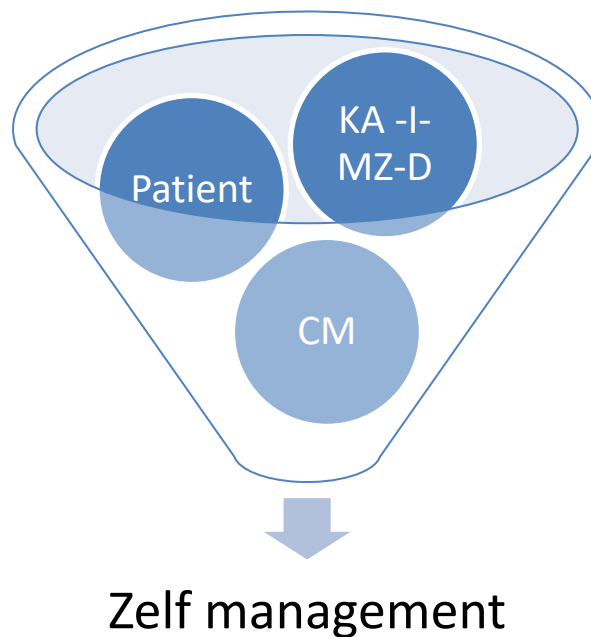
Wanneer een patiënt naar een discipline wordt verwezen buiten het reguliere zorgpad, bijvoorbeeld wanneer een operatie moet worden gepland, wordt ernaar gestreefd eventuele aanvullende consulten op dezelfde dag te plannen, zodat de patiënt niet onnodig vaak naar het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten hoeft te komen.

Omdat meerdere organen zijn aangedaan is behandeling door een multidisciplinair team een vereiste.

Wie is er betrokken bij de zorg



In principe worden patiënten in de frequentie gezien die de nationale, maar ook de internationale richtlijnen adviseren. Dit ter controle en evaluatie van de behandeling.



Vanaf het 12^e levensjaar wordt de patiënt betrokken bij zijn eigen behandeling om kennis omtrent de ziekte, behandeling en zelfredzaamheid te bevorderen.

Behandeling

Lysosomale stapelingsziekten vragen om een ziekte specifieke behandeling. Het centrum voor lysosomale en metabole ziekten zet zich in voor een gepersonaliseerde behandeling. Het centrum heeft specifieke aandacht voor innovatieve geneesmiddelen en werkt ook aan de ontwikkeling van deze geneesmiddelen. Voor slechts een beperkt aantal LSDs zijn op dit moment behandelingen beschikbaar. Hieronder schetsen we in grote lijnen de behandel scenario's:

- A. Weesgeneesmiddelen specifiek voorgeschreven door het centrum voor lysosomale en metabole ziekten (in het ziekenhuis en thuis), zoals enzymvervangings therapie
- B. Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials
- C. Ontwikkeling van innovatieve behandelingen

Enzymtherapie

Het centrum is het landelijk behandelcentrum voor behandeling met enzymvervangings therapie (recombinant humane eiwitten) voor MPS II, MPS VI, CLN2, Pompe, Hypofosfatasia

En samen met het AUMC voor alfa-mannosidose en MPS I.

De jonge kinderen met de ziekte van Hurler, ernstige MPS I patiënten worden verwezen naar UMC Utrecht voor hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT).

Toepassing enzymtherapie

De patiënt krijgt een keer per week of om de twee weken een intraveneuze infusie en bij CLN2 patiënten intra ventriculair.

Indicatie start enzymtherapie

De beslissing of een patiënt in aanmerking komt voor behandeling wordt genomen door een multidisciplinaire indicatiecommissie bestaande uit interne en externe experts met een onafhankelijke externe voorzitter aangevuld met een medisch ethicus/ jurist (zie bijlage 3 voor de samenstelling van de indicatiecommissie). Gezondheidswinst, bijwerkingen, en risico's voor de patiënt worden hierbij afgewogen (Bijlage – indicatiecommissie). Indien wordt besloten de behandeling te starten, dan is dit voor de duur van een half jaar tot een jaar. Na deze periode evalueert het indicatie team het effect van therapie en beslist over de continuatie van therapie. Op basis van de kliniek formuleert het indicatieteam zo start en stop-criteria.

Indicatie stop enzymtherapie

De hoofdbehandelaar bespreekt bij start van enzymvervangings therapie met ouders en patiënt dat enzymvervangings therapie wordt gegeven zo lang dit een positieve bijdrage aan de gezondheid van de patiënt geeft. Tevens bespreekt de hoofdbehandelaar dat, wanneer de enzymvervangings therapie niet meer positief bijdraagt of wanneer de belasting groter wordt dan de winst (bijvoorbeeld in de laatste fase van de aandoening), de enzymtherapie kan worden gestopt.

Het indicatie-team bespreekt patiënten ook in de laatste fase van de ziekte. Indien enzymvervangings therapie geen positief effect meer heeft dan wel wanneer de belasting van de infusen hoger worden dan de winst, kan het indicatie team besluiten te stoppen met therapie. De verwerkingsfase en wens van de ouders wegen hierbij zwaar mee, maar vormen niet de doorslaggevende factor.

Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials

Het CLMZ heeft een vooruitstrevende rol in het opstarten van meerdere geneesmiddelen via klinische trials.

Ontwikkeling van innovatieve behandelingen

Op dit moment zijn er meerdere innovatieve behandelingen in ontwikkeling voor LSDs zoals enzymtherapie met een fusie proteïne gericht op receptoren op de bloed-hersen-barrière maar ook lentiviraal gemodificeerde stamceltherapie en antisense oligonucleotides (AON's).

Bereikbaarheid

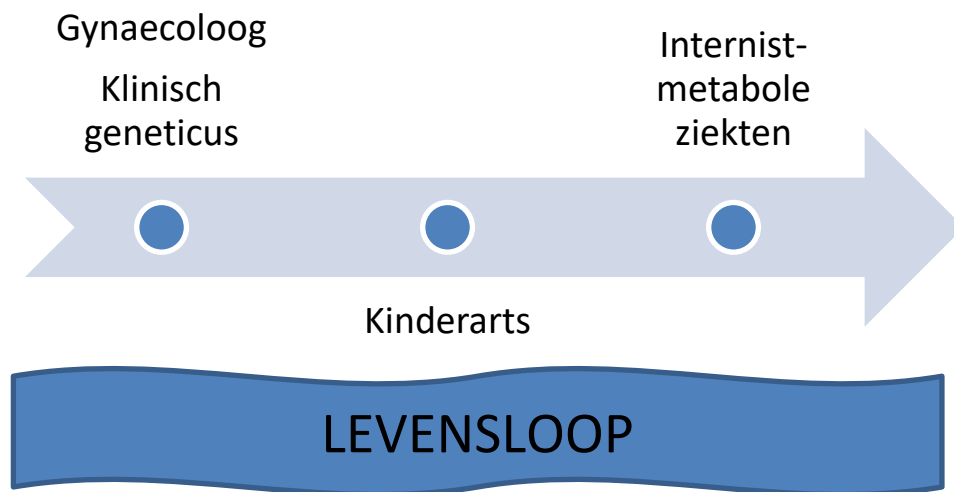
De metabole kinderartsen, internisten en laboratoriumspecialisten zijn 24/7 bereikbaar. Buiten kantooruren kunnen de metabole laboratoriumspecialisten alleen via de metabole artsen ingeschakeld worden. In geval van nood zijn bepalingen in het weekend en 's avonds mogelijk. De metabole kinderartsen in het Erasmus MC doen ook dienst voor het LUMC en de ziekenhuizen uit de regio's van beide universitaire ziekenhuizen.

Bij infuus problemen kan op werkdagen van 8 tot 20.00 u. (de periode dat enzymtherapie mag worden toegediend) de infuustelefoon gebeld worden (infusie reacties 06-33330578).

Voor niet dringende zaken kan het centrum benaderd worden via de "back office" te bereiken via het algemene telefoonnummer 0107040704, de beterdichtbij app of via het email adres van het centrum CLMZ@erasmusmc.nl (voor ouders van en kinderen met LSDs) en CLMD@erasmusmc.nl (voor volwassen patiënten met LSDs).

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

Transitiezorg LSD patiënten



Om optimale zorg te geven aan patiënten met zeldzame aandoeningen worden deze vanaf de leeftijd van 12 jaar door zowel de kinderarts Metabole Ziekten en de kinderneuroloog als door de internist Metabole Ziekten gezien. Zo ziet de kinderarts de gevolgen van de problemen van de patiënt en resultaat van de behandeling op volwassen leeftijd terwijl de internist beter inzicht krijgt in het ontstaan van problemen op jonge leeftijd. Op deze manier stimuleren we de ontwikkeling van expertise van zowel de kinder- als de volwassen specialisten en krijgt de patiënt hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten van de wieg tot het graf. Tot de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten dan wel de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten en kinderneuroloog de patiënt 1/ jaar gezamenlijk met de internist Metabole Ziekten vervolgen. Na het 18^e jaar is echter de internist hoofdbehandelaar. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige en overzichtelijke overdracht (waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden) en begeleiding van patiënt en ouders bij deze overgang.

Samenwerking regionale ziekenhuizen

Het CLMZ streeft naar de mogelijkheid tot zorg in een regionaal ziekenhuis in de buurt van de patiënt. Dit gaat om het verrichten van acute zorg, follow up jaarlijks bij eigen perifere kinderarts en of internist (zodat deze op de hoogte is van de problematiek van de patiënt) en voor begeleiding gezamenlijk met hoofdbehandelaar van het CLMZ in de einde levensfase.

Het multidisciplinaire team en taken en verantwoordelijkheden

Patiënt en/of ouders

- Is/ zijn verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan patiënt en/of ouders zelf denken dat het van belang is voor de ziekte of het zorgproces.
- Is/ zijn mede verantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject. Dit wordt concordantie genoemd, waarbij in gezamenlijkheid doelstellingen worden geformuleerd nadat de kennis tussen patiënt en behandelaar is uitgewisseld.
- Zijn verantwoordelijk voor het communiceren van verzoeken t.a.v. het verzetten van enzymtherapie.

Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met LSDs zijn de metabole kinderarts (of metabole internist) de hoofdbehandelaar.

De kerntaken zijn:

- coördinatie van het gehele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars/ overige zorgverleners
- informeren patiënt en familie over de ziekte (symptomen), te verwachten prognose, behandelopties, beschikbare patiënten informatie en het bestaan van patiëntenplatforms (o.a. Spierziekten Nederland en VKS)
- informeren en terugkoppelen bevindingen aan alle betrokkenen binnen het multidisciplinaire behandelteam van het CLMZ
- Jaarlijks Informeren van patiënt en ouders en de betrokken behandelaren (huisarts, arts streekziekenhuis, etc.) buiten het CLMZ over algemene gezondheid, ziektebeloop en noodprotocol.
- Up-to-date houden zorgpad

Een dienstdoend metabole kinderarts en metabole internist is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar.

Case manager

Deze taak kan uitgevoerd worden door de hoofdbehandelaar of één van de verpleegkundig specialisten/ consultants. De kerntaken zijn:

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is coördinator van het hele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars/ zorgverleners.
- Houdt overzicht over het gehele behandeltraject.
- Ziet erop toe dat de afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.

Taakverdeling:

- Kinderen < 18 jaar

De kinderarts Metabole dan wel de (kinder-)neuroloog is voor kinderen tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en is in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.

- Volwassenen > 18 jaar

De internist Metabole Ziekten is de vaste hoofdbehandelaar voor volwassenen (ouder dan 18 jaar) en zijn in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.

Om optimale zorg te geven aan patiënten met zeldzame aandoeningen worden deze vanaf de leeftijd van 12 jaar door zowel de Kinderarts Metabole Ziekten en de kinderneuroloog als door de internist Metabole Ziekten gezien. Zo ziet de kinderarts de gevolgen van de problemen van de patiënt en resultaat van de behandeling op volwassen leeftijd terwijl de internist beter inzicht krijgt in het ontstaan van problemen op jonge leeftijd. Op deze manier stimuleren we de ontwikkeling van expertise van zowel de kinder- als de volwassen specialisten en krijgt de patiënt hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten van de wieg tot het graf. Tot de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten dan wel de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten en kinderneuroloog de patiënt 1/ jaar gezamenlijk met de internist Metabole Ziekten vervolgen. Na het 18^e jaar is echter de internist hoofdbehandelaar. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige en overzichtelijke overdracht (waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden) en begeleiding van patiënt en ouders bij deze overgang.

Behandelaars



Veelal betreft het ernstige, progressieve, aandoeningen met een langdurig beloop waarbij meerdere orgaansystemen kunnen zijn aangedaan. Daarom is behandeling door een multidisciplinair team een vereiste.

Betrokken specialismen zijn in bijlage 4.

Multidisciplinaire overlegvormen

Om de multidisciplinaire zorg goed op elkaar af te stemmen zijn er meerdere overlegvormen. Hieronder volgt een opsomming.

Indicatiecommissie (5x per jaar) (zie ook aparte bijlage)

Deze multidisciplinaire commissie bestaat uit interne en externe experts – allen met ruime ervaring m.b.t. LSDs – aangevuld met een onafhankelijke externe voorzitter, en een medisch ethicus. Alle nieuw gediagnostiseerde LSD patiënten worden hier besproken. Op grond van de besproken gegevens wordt een advies gegeven over wel / niet starten met behandeling met enzymtherapie. Daarnaast worden alle patiënten 2 jaar na start van de behandeling en bij achteruitgang onder therapie opnieuw besproken. Op grond van de beschikbare gegevens adviseert de commissie over continueren of staken van de behandeling met enzymtherapie.

Patiëntenbespreking (volwassenen, 1x per 2 weken; kinderen 1/ maand)

Tijdens dit multidisciplinaire overleg met de arts onderzoekers, kinderarts metabole ziekten/ neuroloog/ kinderneuroloog/ metabool internist/ revalidatiearts/ fysiotherapeut al dan niet aangevuld met o.a. revalidatie arts, sportarts, orthopeed, (neuro)psycholoog, kinderpsychiater en logopedist worden alle patiënten 2/ jaar besproken met een LSD; de adviezen die hieruit voortkomen worden aan de patiënten teruggekoppeld.

Klinisch genetisch laboratorium overleg (1X per maand)

In dit overleg worden zowel klinische patiënten problematiek passend bij metabole aandoeningen als nieuwe diagnoses besproken met klinisch genetisch laboratorium, klinisch genetici, kinderarts/ internist metabole ziekten/ (kinder)neuroloog, en andere specialisten die een patiënt willen inbrengen.

Werkoverleg (wekelijks)

Elke maandag vindt er aan het begin van de dag overleg plaats tussen de arts onderzoekers, kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, verpleegkundig specialisten/ consultants al dan niet aangevuld met fysiotherapeut en apotheker. Hierbij wordt onder andere besproken: de planning voor de komende week, planning van de (thuis) infusies, terugkoppeling vanuit de thuiszorg m.b.t. de thuisinfusies, vragen van patiënten die via de mail zijn binnengekomen, nieuwe ontwikkelingen die van belang zijn voor de arts of fysiotherapeut.

Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniek dag (volwassenen en kinderen)

Aan het einde van de dag worden de patiënten die die dag gezien zijn door de kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, internisten, artsen, verpleegkundig specialisten/ consultants, revalidatie arts en fysiotherapeut nabesproken en wordt afgestemd welke vervolgacties er moeten plaatsvinden.

Diëtetiek bespreking (2X per maand kinderen, 1X per maand volwassenen)

In dit overleg worden de diëtetiek aandachtspunten van LSD patiënten besproken in een gezamenlijk overleg van de kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, internisten en diëtisten.

Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen)

In dit overleg bespreken kinderartsen metabole ziekten, kinderneuroloog, verpleegkundig specialist, verpleegkundig consulten, maatschappelijk werk en (neur)psychologen de sociale en (neuro)psychologische problematiek besproken van de LSD patiënten.

Klinisch genetisch laboratorium wekelijks overleg (kinderen en volwassenen)

In dit overleg worden de patiënten van de afdeling, afwijkende hielprikscreening patiënten, afwijkende uitslagen en nieuwe diagnoses zowel vanuit het CLMZ als vanuit andere perifere ziekenhuizen uit de buurt, besproken.

Research bespreking (1X per maand)

De resultaten van wetenschappelijk onderzoek vanuit de kliniek en/ of vanuit het (research) laboratorium worden besproken. Hierbij zijn alle onderzoekers en klinici vanuit het CLMZ betrokken. Voordrachten voor deze meeting worden tevens verzorgd door (inter)nationale experts op het gebied van LSDs buiten ons centrum.

Stafvergadering (1X per maand)

In de stafvergadering wordt met de stafleden van alle disciplines die structureel verbonden zijn aan het CLMZ de organisatorische en algemene zaken die belangrijk zijn voor een goede samenwerking zorg voor patiënten en research besproken.

Patiënten raad (2x per jaar)

Ieder half jaar is er een overleg waarbij zowel de hoofdbehandelaars, verpleegkundig consulenten, verpleegkundig specialisten, en een afvaardiging van patiënten met MPS (kinderen en volwassenen) aanwezig zijn. Thema's zoals optimalisatie van zorg, en communicatie en informatievoorziening staan hierbij centraal.

Scholing voor thuisinfusie verpleegkundigen (2x /jaar)

Voor de thuistherapie streven wij naar samenwerking met een zeer beperkt aantal organisaties met landelijke dekking zodat:

- problemen eenvoudig centraal kunnen worden besproken
- kennis eenvoudig kan worden gedistribueerd

Scholing van de thuisverpleegkundige vindt twee keer per jaar plaats in het Erasmus MC/ SKZ. De verpleegkundige wordt getoetst in de thuissituatie en regelmatig bijgeschoold.

Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met LSDs, en verschaft informatie aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met deze weesziekte. 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 of (kinder-)neuroloog die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten / neuroloog beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts / internist
 - (Kinder)neuroloog
 - Fysiotherapeut
 - Diëtist
 - Revalidatiearts
 - Longarts
 - Arts centrum voor thuisbeademing
 - (Kinder)cardioloog
 - Klinisch geneticus
 - (Neuro)psycholoog
 - Maatschappelijk werker
 - Apotheker
 - Verpleegkundig specialist/ consulent
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - KNO-arts
 - MDL-arts
 - Oogarts
 - Orthopeed
 - Logopedist
 - (Kinder)psychiater
 - Radioloog
 - Anesthesist
 - Chirurg
 - Audioloog

- Nefroloog
- Sportarts/ bewegingswetenschapper
- Infectioloog
- Oogarts

- j. Het leeftijd overstijgende karakter van het multidisciplinaire team zorgt voor een intensief contact tussen behandelaars over leeftijdsgrenzen heen. Hierdoor wordt levensloopgeneeskunde gewaarborgd. Bij de ontwikkeling van kind naar volwassen is er zo geen sprake van grote transitie.
- k. Gezien de complexiteit van de zorg wordt er gewerkt volgens een 'levensloop-zorg' principe. Vanaf de leeftijd van 12 jaar werken de kinderarts metabole ziekten / internist en/of kinderneuroloog / neuroloog nauw samen. Bij transitie van het hoofdbehandelaar-schap op het 18^e jaar vindt een uitgebreide mondelingen en schriftelijke overdracht plaats.
- l. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
- m. Er is een schriftelijk noodprotocol beschikbaar voor de zorgverleners (o.a. thuisverpleegkundige, arts regionaal ziekenhuis) met betrekking tot infusie-gerelateerde reacties
- n. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken met de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog, internist metabole ziekten en neuroloog.
- o. Jaarlijks worden betrokken patiënt en familie, 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.
- p. 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.
- q. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
- r. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- s. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten.
- t. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

Referenties

Labrijn-Marks I, Somers-Bolman GM, In 't Groen SLM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Ala-Mello S, Amaral O, Miranda CS, Mavridou I, Michelakakis H, Naess K, Verheijen FW, Hoefsloot LH, Dijkhuizen T, Benjamins M, van den Hout HJM, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP, Saris JJ, Halley DJ. Segmental and total uniparental isodisomy (UPiD) as a disease mechanism in autosomal recessive lysosomal disorders: evidence from SNP arrays. *Eur J Hum Genet.* 2019 Jun;27(6):919-927. doi: 10.1038/s41431-019-0348-y. Epub 2019 Feb 8

van Gelder CM, Vollebregt AA, Plug I, van der Ploeg AT, Reuser AJ. Treatment options for lysosomal storage disorders: developing insights. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Nov;13(16):2281-99. doi: 10.1517/14656566.2012.729039. Epub 2012 Sep 26. Review.

Reuser AJ, Verheijen FW, Bali D, van Diggelen OP, Germain DP, Hwu WL, Lukacs Z, Mühl A, Olivova P, Piraud M, Wuyts B, Zhang K, Keutzer J. The use of dried blood spot samples in the diagnosis of lysosomal storage disorders--current status and perspectives. *Mol Genet Metab.* 2011 Sep-Oct;104(1-2):144-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2011.07.014. Epub 2011 Jul 23. Review.

Oemardien LF, Boer AM, Ruijter GJ, van der Ploeg AT, de Klerk JB, Reuser AJ, Verheijen FW. Hemoglobin precipitation greatly improves 4-methylumbelliferone-based diagnostic assays for lysosomal storage diseases in dried blood spots. *Mol Genet Metab.* 2011 Jan;102(1):44-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.09.008. Epub 2010 Sep 26.

Van der Ploeg A.T., Wijburg F.A. 2010 Lysosomale Stapelingsziekten: Van diagnose naar behandeling. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*; 78(2):46-49.

Huidekoper HH, Oussoren E. Mucopolidoses, Multiple Sulfatase deficiency, Cathepsin K and C deficiency (chapter 62). In: *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases*. Editors: Blau N, Dionisi-Vici C, Ferreira C, Vianey-Saban C, van Karnebeek C. 2nd Edition—Springer—Heidelberg 2020.

Ernst MPT, Broeders M, Herrero-Hernandez P, Oussoren E, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Ready for Repair? Gene Editing Enters the Clinic for the Treatment of Human Disease. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 Jul 3;18:532-557. doi: 10.1016/j.omtm.2020.06.022. eCollection 2020 Sep 11.

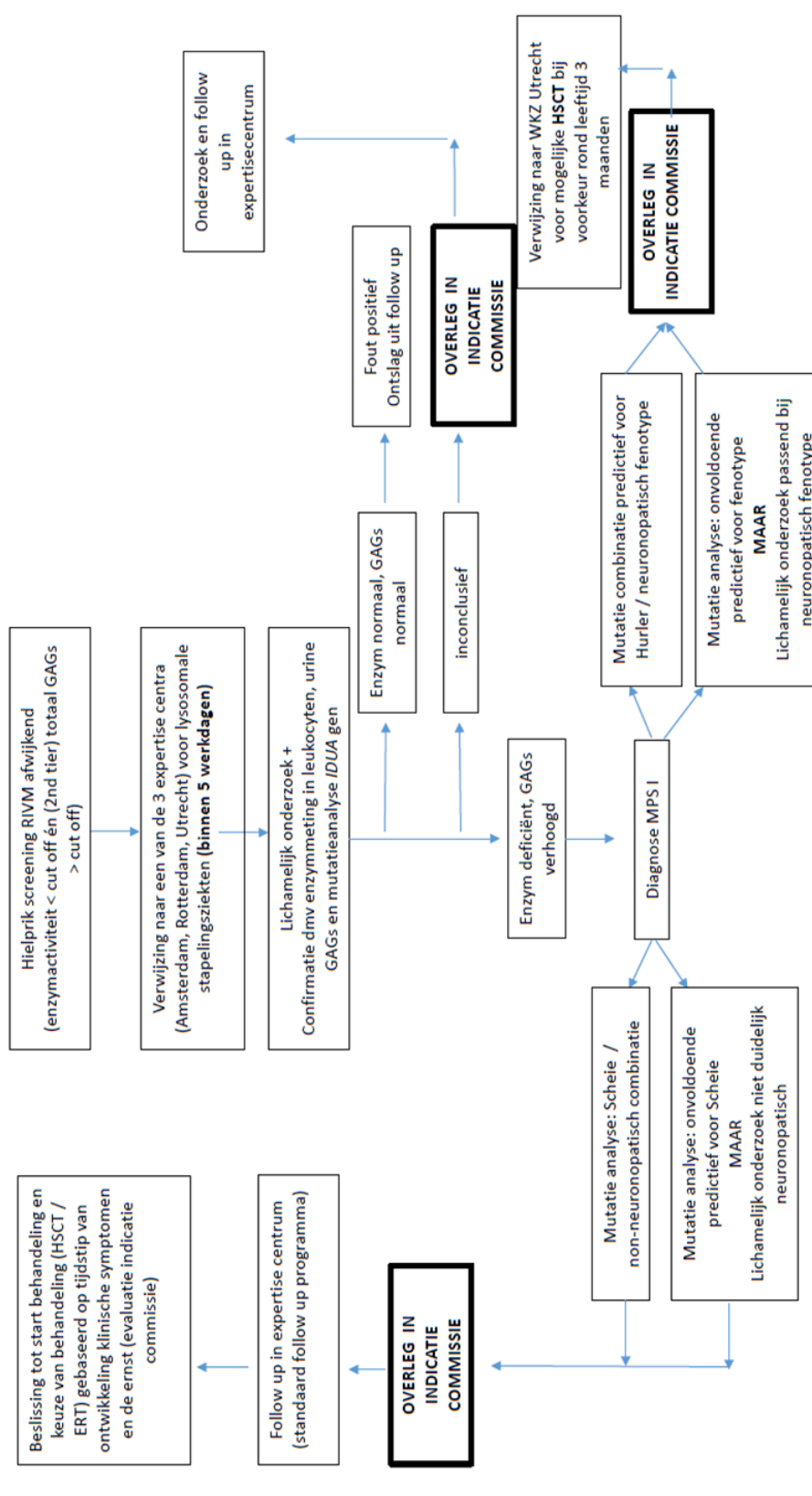
Oussoren E, Mathijssen IMJ, Wagenmakers M, Verdijk RM, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen-Vincent MC, van der Meijden JC, van den Hout JMP, Ruijter GJG, van der Ploeg AT, Langeveld M. Craniosynostosis affects the majority of mucopolysaccharidosis patients and can contribute to increased intracranial pressure. *J Inher Metab Dis.* 2018 Nov;41(6):1247-1258.

Broeders M, Smits K, Goynuk B, Oussoren E, van den Hout HJMP, Bergsma AJ, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. A Generic Assay to Detect Aberrant ARSB Splicing and mRNA Degradation for the Molecular Diagnosis of MPS VI. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 Sep 16;19:174-185. doi: 10.1016/j.omtm.2020.09.004. eCollection 2020 Dec 11. PMID: 33209960

Kobolák J, Molnár K, Varga E, Bock I, Jezsó B, Téglási A, Zhou S, Lo Giudice M, Hoogeveen-Westerveld M, Pijnappel WP, Phanthong P, Varga N, Kitiyanant N, Freude K, Nakanishi H, László L, Hyttel P, Dinnyés A. Modelling the neuropathology of lysosomal storage disorders through disease-specific human induced pluripotent stem cells. *Exp Cell Res.* 2019 Jul 15;380(2):216-233. doi:10.1016/j.yexcr.2019.04.021. Epub 2019 Apr 27. PubMed PMID: 31039347.

Bijlagen

Bijlage 1 Flowchart MPS I hielprikscreening



Bijlage 2- Enzymdiagnostiek

	OMIM	Enzymdiagnostiek*	Sangersequencing	Metabole WES v.7
GM1-gangliosidase	230500	bloed, fibroblasten	<i>GLB1</i>	<i>GLB1</i>
M. Sandhoff	268800	bloed, fibroblasten	-	<i>HEXB</i>
M. Tay-Sachs	272800	bloed, fibroblasten	-	<i>HEXA</i>
M. Fabry	301500	bloed, fibroblasten	<i>GLA</i>	<i>GLA</i>
M. Gaucher	230800	bloed, fibroblasten	<i>GBA</i>	<i>GBA</i>
Niemann-Pick A	257200	bloed, fibroblasten	-	<i>SMPD1</i>
Niemann-Pick B	607616	bloed, fibroblasten	-	<i>SMPD1</i>
Niemann-Pick C	257220	Fibroblasten**	<i>NPC1, NPC2</i>	<i>NPC1, NPC2</i>
metachromatische leukodystrofie	250100	bloed, fibroblasten	-	<i>ARSA</i>
M. Krabbe	245200	bloed, fibroblasten	<i>GALC</i>	<i>GALC</i>
CLN1	256730	bloed, fibroblasten	-	<i>PPT1</i>
CLN2	204500	bloed, fibroblasten	-	<i>TPP1</i>
Sialidose	256550	Fibroblasten	-	<i>NEU1</i>
mucopolidose 2	252500	bloed, fibroblasten	<i>GNPTAB</i>	<i>GNPTAB</i>
mucopolidose 3	252605	bloed, fibroblasten	<i>GNPTAB,GNTPG</i>	<i>GNPTAB,GNPTG</i>
galactosialidose	256540	bloed, fibroblasten	-	<i>CTSA</i>
α-fucosidose	230000	bloed, fibroblasten	-	<i>FUCA1</i>
α-mannosidose	248500	bloed, fibroblasten	<i>MAN2B1</i>	<i>MAN2B1</i>
β-mannosidose	248510	bloed, fibroblasten	-	<i>MANBA</i>
aspartylglucosaminurie	208400	bloed, fibroblasten	<i>AGA</i>	<i>AGA</i>
α -NAGA deficiëntie	609242	bloed, fibroblasten	-	<i>NAGA</i>
MPS I	607014	bloed, fibroblasten	<i>IDUA</i>	<i>IDUA</i>
MPS II	309900	bloed, fibroblasten	<i>IDS</i>	<i>IDS</i>
MPS IIIA	252900	bloed, fibroblasten	<i>SGSH</i>	<i>SGSH</i>
MPS IIIB	252920	bloed, fibroblasten	<i>NAGLU</i>	<i>NAGLU</i>
MPS IIIC	252930	bloed, fibroblasten	<i>HGSNAT</i>	<i>HGSNAT</i>
MPS IIID	252940	bloed, fibroblasten	<i>GNS</i>	<i>GNS</i>
MPS IVA	253000	bloed, fibroblasten	<i>GALNS</i>	<i>GALNS</i>
MPS IVB	253010	bloed, fibroblasten	<i>GLB1</i>	<i>GLB1</i>
MPS VI	253200	bloed, fibroblasten	<i>ARSB</i>	<i>ARSB</i>
MPS VII	253220	bloed, fibroblasten	<i>GUSB</i>	<i>GUSB</i>
multiple sulfatase def.	272200	bloed, fibroblasten	-	<i>SUMF1</i>
M. Pompe	232300	bloed, fibroblasten	<i>GAA</i>	<i>GAA</i>
M. Wolman	278000	bloed, fibroblasten	-	<i>LIPA</i>
siaalzuurstapelingsziekte	269920	Fibroblasten	<i>SLC17A5</i>	<i>SLC17A5</i>
Papillon-Lefevre	245000	bloed, fibroblasten	-	<i>CTSC</i>
M. Danon	300257	-	<i>LAMP2</i>	<i>LAMP2</i>

* Tevens kan in plasma chitotriosidase-activiteit worden bepaald. Dis is verhoogd bij aantal sfingolipidosen.

**Afwijkende filipine kleuring in fibroblasten

Bijlage 3 – Indicatie-team

Voorzitter Prof. dr. W.L. van der Pol, neuroloog UMC Utrecht

Prof. dr. A.T. van der Ploeg, kinderarts metabole ziekten

Dr. E. Oussoren, kinderarts metabole ziekten

Dr. J.M.P. van den Hout, kinderarts, kinderneuroloog

Dr. H. Huidekoper, kinderarts metabole ziekten

Prof. dr. P.A. van Doorn, neuroloog

Dr. E. Brusse, neuroloog

Dr. N.A.M.E. van Beek, neuroloog

Dr. M.A.E.M. Wagenmakers, internist

Dr. N.C. de Jong - Peltenburg J. Langendonk, internist

Dr. M.R. Dijkstra, neuropsycholoog

Dr. B. Sibbles, kinderarts

Dr. L. Corel, kinderintensivist

Dr. L.E.M. van den Berg, sportarts

Dr. W.W.M. Pijnappel, medisch & moleculair bioloog

Prof. P.H.M. van der Kuy, apotheker

Onafhankelijk medisch ethicus, E.J. O. Kompanje

Bijlage 4 – overzicht betrokken medici en paramedici

Neuroloog

Veel LSDs gaan gepaard met een motore of mentale ontwikkelingsachterstand en/of epilepsie. Ook kunnen specifieke hersenafwijkingen optreden en kan er spierzwakte zijn.

Oogarts

Specifieke oogafwijkingen kunnen optreden bij LSDs. Dit zijn zowel afwijkingen ptosis, myopie, corneal clouding, glaucoom, nystagmus, nachtblindheid.

KNO arts/ audioloog

Gehoör problemen (audioloog meet gehoorapparaten aan), slaap apneu syndroom, malacie van trachea en larynx kunnen optreden bij LSDs. De MPS patiënten hebben vaak oor en keelontstekingen waarvoor een midden oor beluchting (buisjes) en of verwijderen van de amandelen nodig is. Bij sommige LSDs is het zeer moeilijk om een beademingsbuis in te brengen door stapeling van het KNO gebied. De KNO arts kan beoordelen of er problemen kunnen ontstaan bij de intubatie en kunnen paraat staan om met een fiberscoop te kunnen intuberen.

Anesthesie

Maakt een inschatting of er risico's bestaan bij operaties (bij LSDs met spierzwakte, kans op dwarslaesies bij overstrekken van de nek, door stapeling in KNO gebied problemen bij intuberen). De anesthesist van het pijnteam is betrokken bij pijnbeleid bij sommige LSDs en is betrokken bij medicatie beleid in palliatief traject.

Longarts

LSD's kunnen longproblemen hebben wisselend van aard. Voorbeelden zijn interstitieel longbeeld, frequent longontstekingen bij micro aspiraties door spierzwakte, ernstige mentale retardatie, en restrictief longlijden. Advies voor behandeling en follow up is belangrijk.

Thuisbeademingsteam

Voor patiënten met spierziekten en aantasting van de ademhalingsspieren, tracheo (laryncho)-malacie en of restrictief longlijden is het thuisbeademingsteam betrokken.

Deze zorgen voor het instellen en het vervolgen van het beloop van ademhalingsondersteuning door middel van nachtelijke of permanente beademing

Cardioloog

Zowel structurele hart en of klepafwijkingen als hypertrofische of gedilateerde cardiomyopathieën kunnen voorkomen bij LSDs.

MDL arts

Een aantal patiënten met LSDs kunnen niet zelfstandig eten, weigeren voeding, verslikken zich in voeding of hebben om andere redenen sondevoeding nodig. Veel patiënten hebben een percutane gastrostomie (PEG) katheter (Mickey) nodig.

Infectioloog/Immunoloog

Sommige LSDs hebben een hogere kans op infecties door de ziekte zelf of door vreemde lichamen zoals een PAC. Advies voor antibiotica en behandeling wordt afgestemd met de infectioloog. Een paar LSDs hebben een verhoogde kans op het ontwikkelen van een auto-immuun beeld (bij alfa en mogelijk ook bij beta-mannosidose). Sommige ziekten lijken erg op reuma zoals mucopolidose type III.

Hematoloog

Soms kunnen trombose optreden bv aan lijn van een Port-a-Cath.

Endocrinoloog

Bepaalde metabole ziekten worden gekenmerkt door stoornissen in de groei of er is een te kort in de vitamine D huishouding.

Orthopeed

Patiënten kunnen problemen hebben van het bewegingsapparaat. Orthopedische operaties zijn soms nodig, een korset of spalken om contracturen te redresseren.

Fysiotherapeut

Assessment psychomotore ontwikkeling en advies en begeleiding motorische problematiek ook in de thuis situatie. De fysiotherapeut kan adviezen geven indien er problemen met ophoesten is door spierzwakte en of ernstige ontwikkelingsachterstand.

Plastische chirurg, neurochirurg

Deze artsen worden ingeschakeld indien er problemen zijn van bijvoorbeeld een carpaal tunnel syndroom, craniosynostose, opheffen van een myelum compressie en of er een (intra)ventriculaire drain geplaatst moet worden.

Revalidatiearts

Het hebben van een LSD kan (ernstige) consequenties voor het functioneren in het dagelijks leven hebben. Veel patiënten hebben extra hulpmiddelen nodig en aanpassingen in de thuissituatie. Soms is behandeling in een revalidatiecentrum nodig. Ook kunnen patiënten soms op den duur niet thuis blijven wonen. De taak van de revalidatiearts is dit proces te begeleiden.

Het is de taak van de revalidatiearts om te streven naar optimaliseren van participatie in het dagelijks leven, door tijdige start van ondersteunende therapie (fysiotherapie, ergotherapie, logopedie), anticipatie in school en of werkadvies en inventarisatie en toepassen van eventueel benodigde hulpmiddelen zoals loophulpmiddelen, of een (elektrische) rolstoel.

Sportarts

Het centrum beschikt over een sportarts. Deze voert waar nodig testen ten aanzien van inspanningsintolerantie en adviseert over de mogelijkheden te participeren in sport en spel.

Klinisch Geneticus

De klinisch geneticus speelt ook een belangrijke rol in de diagnostiek van LSDs, zeker nu innovatieve methoden diagnostische methoden zoals WES, WGS en RNA seq steeds meer mogelijkheden bieden. Indien de diagnose is gesteld is er vaak een indicatie voor genetische counseling van familieleden. De klinisch geneticus geeft aanvullende informatie over de erfelijkheid en adviseert ten aanzien van prenatale diagnostiek

Palliatief/comfort team

In de eindfase van de ziekte is extra begeleiding van het gezin noodzakelijk. Medebehandeling door het palliatief team is dan gewenst. Samen met ouders en het Kindercomfort team Sophia wordt een plan gemaakt voor de laatste fase van de ziekte. In deze fase vinden wij het belangrijk dat de patiënt zoveel mogelijk thuis kan zijn. De zorg voor de patiënt moet daarom dicht bij huis zijn. De patiënt en het plan voor de laatste fase van de ziekte worden uitgebreid overgedragen aan de huisarts en een regionaal kinderarts/ internist. De huisarts wordt case manager. De kinderarts en de

verpleegkundigen van het CLMZ zijn laagdrempelig bereikbaar. Zo nodig wordt thuiszorg ingeschakeld. De kinderartsen van het CLMZ zijn betrokken in het kindercomfort team Sophia.

Ziekenhuisapotheker

Wordt betrokken bij de verstrekking van weesgeneesmiddelen zoals enzymvervangingstherapie.

Algemeen kinderarts/EAA, AVG arts

Vaak brengen LSDs problemen ten aanzien van meerdere orgaansystemen met zich mee. Ook is vaak sondevoeding nodig.

De AVG arts kan betrokken zijn in de zorg bij kinderen en volwassenen.

(Neuro)psycholoog

Vaststellen van mate van ontwikkelingsachterstand. Follow-up in de tijd en geven van school en werkadvies. Begeleiden van ouders en broers en zussen van patiënten en of patiënten zelf in het ziekte proces en bij aantal ziektes in levend verlies en rouw.

Maatschappelijk werk

Begeleiding van gezinnen met werk gerelateerde en ondersteuning thuissituatie.

(Kinder)psychiater

Begeleiden van patiënten met LSDs met gedrag-slaapproblemen middels medicatie of psychotherapieën.

Diëtist

Diëtist maakt vast onderdeel uit van het metabole team en de dagelijkse begeleiding van patiënten.

Radioloog, neurofysioloog en patholoog

Allen betrokken bij beoordeling van aanvullende diagnostiek van zeldzame ziekten.