

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

Erasmus MC

**Erasmus MC expertisecentrum voor
lysosomale en metabole ziekten**
**Zorgpad voor patiënten met een lysosomale
stapelingsziekte**

Lysosomale ziekte (ORPHAcodes: 68366)

Zorgpad voor professionals

Versie	2
Datum	1-05-2026
Auteurs	Dr. J.M.P. van den Hout, Dr. E. Oussoren, Dr. H.H. Huidekoper, Dr. M.A.E.M. Wagenmakers Dr. G. Ruijter, Dr. E.H. Jacobs
Datum revisie	1-05-2031

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 MC, 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
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	Casemanager
AVG	Arts verstandelijk gehandicapten/ontwikkelingsbeperking

Inhoudsopgave

Afkortingen	3
Voorwoord - Zorgpad Lysosomale stapelingsziekten	6
Introductie.....	8
Wat is een lysosomale stapelingsziekte	9
Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes)	11
Het eerste polikliniek bezoek	12
Hoe wordt de diagnose gesteld.....	13
Routine diagnostiek.....	13
Metabole basis diagnostiek.....	13
Enzymdiagnostiek.....	14
DNA-diagnostiek (Sanger sequencing en metabole WES)	14
Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken	15
Genetic counseling en prenatale diagnostiek.....	15
Follow-up (mogelijke routes)	16
Gestandaardiseerde follow-up.....	16
Wie is er betrokken bij de zorg.....	17
Het multidisciplinaire team en taken en verantwoordelijkheden	18
Hoofdbehandelaar	19
Case manager.....	19
MedeBehandelaren.....	21
Transitiezorg.....	22
Behandeling	24
Enzymvervangings therapie	24
Toepassing enzymtherapie.....	24
Indicatie start enzymtherapie	24
Indicatie stop enzymtherapie.....	24
Substraatreductie therapie	25
Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials	25
Onderzoek en ontwikkeling van innovatieve behandelingen	25
Multidisciplinaire overlegvormen.....	27
Bereikbaarheid	29
Kwaliteitsindicatoren.....	30
Referenties	32
Bijlagen.....	37
Bijlage 1 Flowchart MPS I hielprikscreening.....	37
Bijlage 2- Enzymdiagnostiek	38

Bijlage 3 – Indicatie-team	39
Bijlage 4 – overzicht betrokken medici en paramedici	40

Voorwoord - Zorgpad Lysosomale stapelingsziekten

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

Ons Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) is een nationaal en internationaal erkend expertisecentrum voor lysosomale stapelingsziekten (LSDs). 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. Sinds de jaren zestig wordt in ons centrum wetenschappelijk onderzoek verricht naar lysosomale stapelingsziekten. Sinds 1999 speelt het centrum een sleutelrol bij de ontwikkeling van enzymvervangings therapie, het opzetten van klinische studies en het ontwikkelen en evalueren van uitkomstmaten in internationaal verband. Daarnaast draagt het centrum bij aan de ontwikkeling van enzymvervangings therapie door deelname aan een groot aantal internationale klinische studies.

Door gestandaardiseerde follow-up verzamelen wij systematisch gegevens over het ziektebeloop en het effect van behandelingen. Deze gegevens vormen een belangrijke basis (benchmark) voor het beoordelen van huidige zorg en het ontwikkelen en evalueren van toekomstige therapieën.

Ons centrum stelt diagnoses en biedt op maat gesneden multidisciplinaire zorg. Deze zorg wordt geleverd aan patiënten binnen het Erasmus MC, de regio en landelijk voor patiënten met aandoeningen die vallen onder ons expertisecentrum zowel binnen Nederland als over onze landsgrenzen heen.

Het centrum werd in 2007 door VWS aangewezen voor de landelijke implementatie van een aantal kostbare weesgeneesmiddelen. Sindsdien werken de afdelingen Kindergeneeskunde, Klinische Genetica, Ziekenhuis Apotheek, Interne 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.

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

Het centrum werkt nauw samen met patiëntenverenigingen, waaronder Volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten (VKS, www.stofwisselingsziekten.nl) en Spierziekten Nederland (VSN, [Home - Spierziekten](http://Home-Spierziekten.nl)). Patiënten worden actief geïnformeerd over deze organisaties. Daarnaast beschikt het centrum over een patiëntenraad (<https://clmz.nl/patientenvertegenwoordiging>), waarin patiënten en zorgverleners samenwerken aan het verbeteren van zorg, organisatie en informatievoorziening.

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.

Het CLMZ is een erkend opleidingscentrum voor artsen, verpleegkundig specialisten en paramedici op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Het centrum heeft een breed internationaal netwerk en heeft een actieve leidende rol in MetabERN (<https://metab.ern-net.eu/>), EURO-NMD (<https://ern-euro-nmd.eu/>), de Europese Referentie Netwerken voor respectievelijk erfelijke metabole en neuromusculaire ziekten, het LSD sub-netwerk van MetabERN, de European Study Group on Lysosomal Diseases (<https://esgld.org/>) en in 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, met meer dan 3000 bezoekers uit 84 landen.

Doel van het zorgpad

- Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met lysosomale stapelingsziekten in brede zin
- Informatievoorziening t.a.v. deze weesziekten.
- Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om:
 1. de mate van progressie van het ziektebeeld (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.

Introductie

Lysosomale stapelingsziekten (LSD's) zijn erfelijke ziekten. Er zijn ongeveer 50 verschillende lysosomale stapelingsziekten. De precieze gezamenlijke incidentie is niet bekend, maar wordt geschat op 1 op 5000 tot 1:8000. 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 op 1.000.000 tot 1 op 4000.

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..

Daarnaast vinden er aanzienlijke ontwikkelingen plaats op het gebied van enzymtherapie, waaronder de inzet van fusie-proteïne die gericht zijn op receptoren van de bloed-hersenbarrière, intra-cerebroventriculaire toediening van enzymen, evenals gentherapie en RNA-gebaseerde behandelstrategieën (zoals Antisense Oligonucleotiden, AON's). Ons centrum vervult hierin een leidende en vooruitstrevende rol, met name op het gebied van wetenschappelijk onderzoek. Deze innovaties vergroten de therapeutische mogelijkheden aanzienlijk, hetgeen de noodzaak en het belang van gespecialiseerde expertisecentra op dit terrein verder onderstreept.

Het CLMZ is één van de twee erkende expertisecentra voor lysosomale stapelingsziekten in Nederland, naast het Amsterdam UMC. Beide centra vervullen complementaire rollen in diagnostiek, behandeling en onderzoek. Voor specifieke aandoeningen is één van beide centra landelijk verantwoordelijk voor behandeling en follow-up, waarbij onderlinge afstemming plaatsvindt.

Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten is daarnaast verantwoordelijk voor de regio Leiden (LUMC) en Rotterdam (Erasmus MC), met een verzorgingsgebied van ongeveer 4 miljoen inwoners.

Gezien de diversiteit en complexiteit van lysosomale ziekten werkt het centrum intensief samen met zorgverleners in de regio, waaronder internisten, kinderartsen, (kinder)neurologen, revalidatieartsen en artsen voor verstandelijk gehandicapten (AVG). Deze samenwerking maakt het mogelijk om zorg waar nodig dicht bij de patiënt te organiseren en tegelijkertijd specialistische expertise te borgen. Het CLMZ streeft naar optimale, geïntegreerde en levenslange zorg op maat voor patiënten met lysosomale stapelingsziekten. Behandeling, waaronder enzymvervangings therapie, wordt zowel in het ziekenhuis als – waar mogelijk – in de thuisituatie of op school uitgevoerd.

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

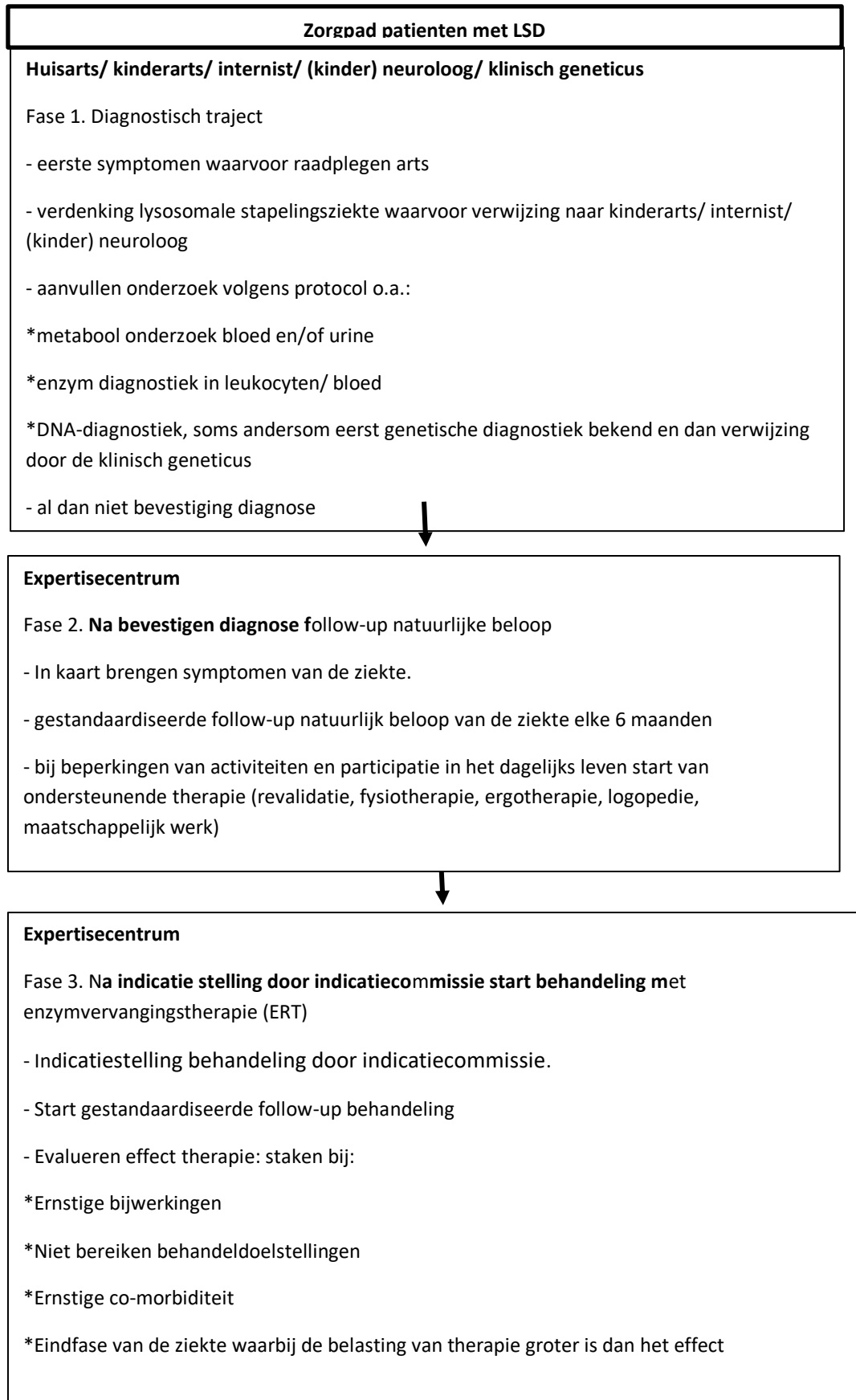
Lysosomale stapelingsziekten (LSD's) vormen een groep zeldzame erfelijke metabole ziekten die worden veroorzaakt door een verminderde of afwezige functie van lysosomale enzymen of transporteiwitten. Hierdoor worden bepaalde macromoleculen (zoals glycosaminoglycanen, (singo)lipiden en glycogeen) niet adequaat afgebroken en stapelen deze zich op in het lysosoom. De resulterende accumulatie van substraten leidt tot progressieve cellulaire dysfunctie en orgaanschade.

De onderliggende oorzaak is een verandering in het DNA, waardoor het betreffende enzym niet of onvoldoende wordt aangemaakt of niet goed functioneert.

De klinische presentatie is heterogeen en kan variëren van neonatale tot adulte manifestatie. De ernst en leeftijd van presentatie correleren doorgaans met de mate van restenzymactiviteit. Veel LSD's kennen een multisysteem betrokkenheid, waarbij onder andere het centrale zenuwstelsel, skelet, hart en spieren aangedaan kunnen zijn.

Vroege herkenning is van belang, gezien de toenemende beschikbaarheid van ziekte modifierende therapieën, waaronder enzymvervangings therapie en gentherapie. Sinds maart 2021 is Mucopolysaccharidose type I opgenomen in de neonatale hielprikscreening in Nederland.

De ontwikkeling van behandel mogelijkheden heeft geleid tot de implementatie van gestandaardiseerde follow-upprogramma's en een sterke integratie van klinische zorg en wetenschappelijk onderzoek. Het Erasmus MC is gespecialiseerd in de diagnostiek, behandeling en follow-up van patiënten met lysosomale stapelingsziekten.



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 door een medisch specialist ingestuurde diagnostiek passende bij een LSD en brengt dit onder de aandacht van de metabole artsen van het CLMZ
- D. Een patiënt wordt met een al 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. Indien nodig, kan ook een consult met de diëtiste in gepland worden.

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

Algemeen bloed- en urineonderzoek	O.a.: creatine kinase, transaminasen, lipiden spectrum, lymfocyten vacuolisatie.
Metabole basis diagnostiek urine (portie van tenminste 5-10 ml)	O.a.: aminozuren, mucopolysacchariden, oligosacchariden, tetraglucoside, sulfatiden.
Functioneel onderzoek: specifiek onderzoek naar de functie van enzymen. (afhankelijk van metabole ziekte: in o.a. leukocyten, lymfocyten, erythrocyten, plasma (heparine bloed) of fibroblasten)	Zie bijlage 2 voor details. Daarnaast chitotriosidase als screening voor sfgingolipidosen.
Genetisch onderzoek: specifiek gen, SNP array, Whole Genome Sequencing (in trio of met specifiek filter waaronder metabool) (EDTA bloed, fibroblasten)	Genetisch onderzoek naar lysosomale stapelingsziekten: bij patiënt (index), ouders (dragerschapsonderzoek) e eventueel siblings.
Andere innovatieve diagnostische technieken.	Metabolomics RNA sequencing Real-time longread DNA sequencing (ONT)

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. Aminozuren in urine bij verdenking op cystinose
5. Sulfatiden in urine bij verdenking op metachromatische leukodystrofie (extern laboratorium)
6. Lysosphingolipiden 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 Sanger sequencing 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 WGS (Whole Genome 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 WGS uitgebreid. Bij het inzetten van dit onderzoek is tussenkomst van specialisten op dit terrein (metabole team/geneticus) noodzakelijk. Indien slechts één onbekende of bekende ziekte veroorzakende 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 ziekte veroorzakende 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 \(erasmusmc.nl\)](https://www.erasmusmc.nl/laboratoriumdiagnostiek)

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, en RNA 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 ziekte veroorzakende verandering in het erfelijk materiaal is 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.

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 van een LSD gesteld. Verdere follow-up vindt plaats op een specialistische LSD-poli voor kinderen of volwassenen
- B. Er wordt geen diagnose van een 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 diagnose van 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 via 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

Lysosomale stapelingsziekten zijn per definitie aandoeningen waarbij meerdere orgaansystemen in het lichaam betrokken zijn. Dit maakt dat de zorg complex is en dat er een multidisciplinaire aanpak nodig is om de zorg goed vorm te geven. Binnen de ziekte-specifieke zorgpaden wordt geëxpliciteerd welke zorgverleners bij zorg betrokken zijn, deze zijn beschikbaar op de website van het centrum voor lysosomale en metabole ziekten (<https://clmz.nl/lysosomale-stapelingsziekten/zorgverlener/zorgpaden>).

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.

Het multidisciplinaire team en taken en verantwoordelijkheden

Hoofdbehandelaar	Probleem	Medebehandelaars
Kinderarts metabole ziekten Kindeneuroloog OF Neuroloog	Algemene interne problematiek	Kinderarts / internist
Motorische, mentale, psychiatrische en neurologische problemen	Kinderarts / internist	(kinder)neuroloog
	Neurochirurg	Neuropsycholoog
	Maatschappelijk werker	Kinderpsychiater
	Fysiotherapeut	Revalidatie arts
	Radioloog	Klinische neurofysiologie
	Sportarts	
KNO/ Luchtweg problemen	KNO-arts	Audioloog
	Infectioloog	Arts centrum voor thuisbeademing
	Longarts/ Longfunctie unit	Anesthesist
Skeletproblemen	Orthoeped	Fysiotherapeut
	Radioloog	Revalidatie arts
	Bewegingswetenschapper	
Oogproblemen	Oogarts	Orthoptist
Overige orgaansystemen	Kinderarts/ internist	Dietiste
	(Kinder) cardioloog	Chirurg
Sociaal/ Palliatief beleid	Kinderarts	Maatschappelijk werker
	Neuropsycholoog	(Thuis) verpleegkundigen
	Huisarts	
Erfelijkheid	Klinisch geneticus	Kinderarts

* De behandelaren binnen de dikke lijnen zijn standaard betrokken, die binnen de gestippelde lijnen alleen zo nodig.

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.
- Verantwoordelijk voor het opstellen van een noodplan.
- Gezien de complexiteit van de zorg wordt er gewerkt volgens een 'levensloop-zorg' principe. Dit houdt in dat de internist / neuroloog vanaf de leeftijd van 16-18 jaar betrokken wordt bij de begeleiding en behandeling van kinderen met de ziekte van Pompe. Vanaf deze leeftijd zijn de kinderarts metabole ziekten / internist en/of kinderneuroloog / neuroloog gezamenlijk hoofdbehandelaar.
- 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/ consulenten.

Kerntaken:

- Eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Coördinator van/ overzicht over het hele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars/ zorgverleners.
- Aansluiting/ afstemming afspraken op de behoeften van de patiënt.

- **Taakverdeling:**

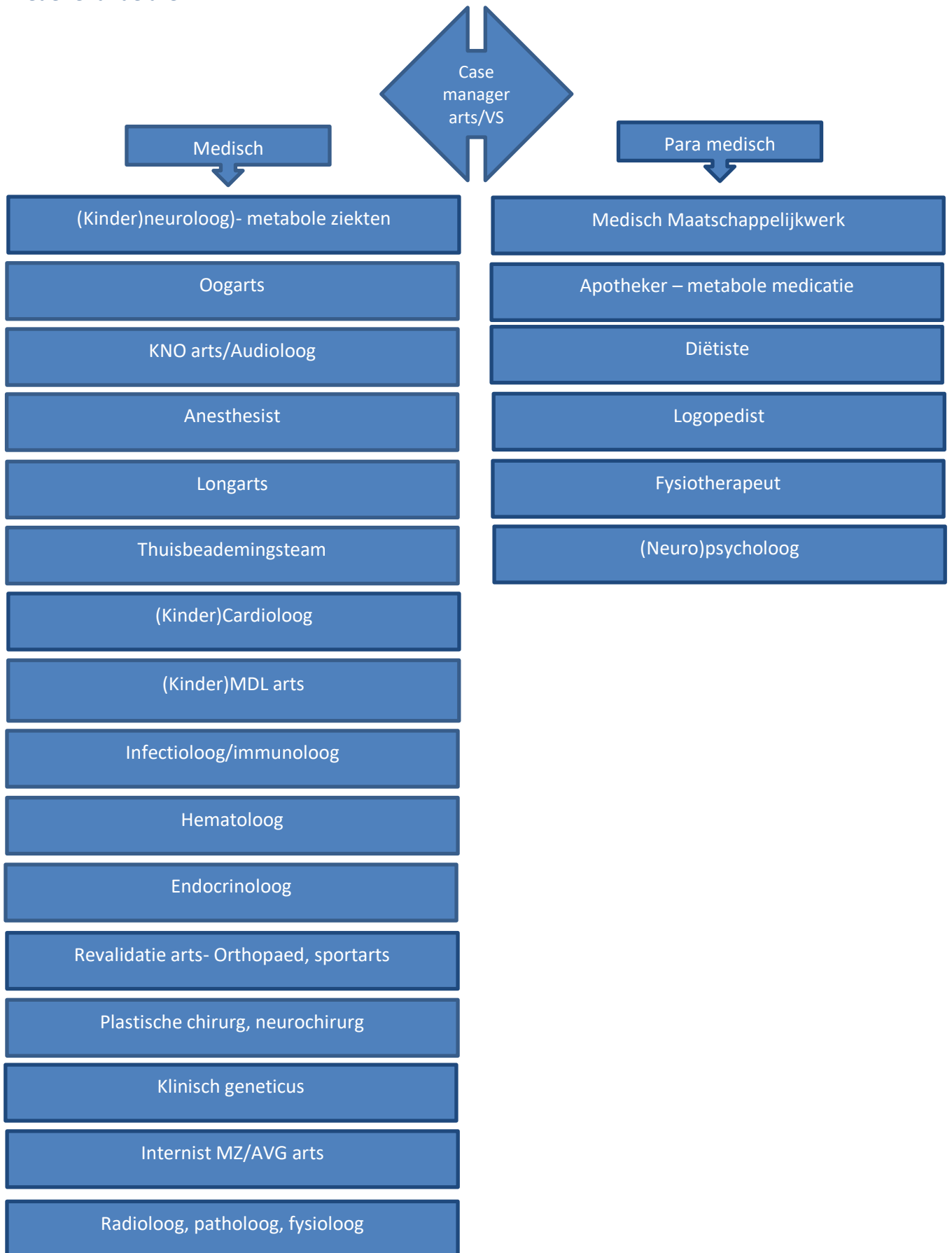
- Kinderen < 18 jaar

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.

MedeBehandelaren



Lysosomale stapelingsziekten betreffen veelal ernstige, progressieve aandoeningen met een chronisch beloop, waarbij meerdere orgaansystemen betrokken kunnen zijn. Multidisciplinaire behandeling is daarom essentieel.

Betrokken specialismen zijn in bijlage 4.

Transitiezorg

Een belangrijk uitgangspunt binnen ons centrum is het bieden van levensloopzorg aan patiënten met zeldzame metabole aandoeningen. 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 en/of de kinderneuroloog 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 lysosomale stapelingsziekten (LSD's) 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 16 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.

Vorbereidende 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.

Behandeling

Lysosomale stapelingsziekten vereisen een ziekte specifieke en gepersonaliseerde behandeling. Het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten heeft specifieke expertise in de toepassing en ontwikkeling van innovatieve therapieën. Voor een beperkt aantal lysosomale stapelingsziekten zijn momenteel ziekte modificerende behandelingen beschikbaar.

De behandeling kan in grote lijnen worden onderverdeeld in:

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

Enzymvervangings therapie

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 enzym therapie

Een deel van de patiënten met een LSD komt in aanmerking voor enzymvervangings therapie. Hierbij wordt het ontbrekende of onvoldoende werkende lysosomale enzym periodiek toegediend via intraveneuze infusie (meestal wekelijks of tweewekelijks). Bij CLN2 patiënten wordt het enzym intra-cerebroventriculair toegediend.

Indicatie start enzym therapie

De beslissing tot start van enzymvervangings therapie 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).

Bij de indicatiestelling worden onder andere verwachte gezondheidswinst, mogelijke bijwerkingen, en belasting van de patiënt afgewogen (Bijlage – indicatiecommissie). De behandeling wordt in eerste instantie gestart voor een periode van zes tot 12 maanden. Na deze periode vindt evaluatie plaats en wordt besloten over voortzetting van therapie. Op basis van expertise opgebouwd binnen de indicatie commissie worden start en stop-criteria geformuleerd.

Indicatie stop enzym therapie

Bij start van enzymvervangings therapie bespreekt de hoofdbehandelaar met patiënt en/of ouders dat de behandeling wordt voortgezet zolang deze een positieve bijdrage levert aan de gezondheid. Indien het effect afneemt of de belasting zwaarder weegt dan de opbrengst (bijvoorbeeld in de laatste fase van de aandoening), kan worden besloten de therapie te staken.

Het indicatie-team evalueert ook patiënten in de laatste fase van de ziekte. Wanneer er geen aantoonbaar klinisch voordeel meer is, of wanneer de belasting van behandeling disproportioneel

wordt, kan het team besluiten tot beëindiging van de therapie. Hierbij worden de verwerkingsfase en wens van patiënt en/of ouders nadrukkelijk meegenomen, echter deze vormen niet de doorslaggevende factor.

Substraatreductie therapie

Voor sommige patiënten met een LSD, bijvoorbeeld Niemann Pick type C, is substraatreductie therapie beschikbaar. Hierbij wordt de vorming van het substraat dat accumuleert door het tekort aan het afbrekende enzym geremd.

Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials

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

Onderzoek en 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).

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

Het expertisecentrum participeert in nationaal en internationaal onderzoek. Indien van toepassing wordt hiervoor aanvullende, studie specifieke informed consent verkregen.

Daarnaast wordt onderzoek verricht naar klinische uitkomstmaten, biomarkers en beeldvorming (imaging) om ziekteprogressie en behandelingseffecten beter te kunnen monitoren. Hierbij wordt nauw samengewerkt met het basaal wetenschappelijk laboratorium, waardoor klinische bevindingen en fundamenteel onderzoek elkaar versterken.

Door systematische dataverzameling wordt beoogd om uitkomsten te benchmarken, relevante uitkomstmaten verder te ontwikkelen en de effectiviteit van huidige en toekomstige behandelingen beter te kunnen beoordelen. Deze onderzoeksactiviteiten dragen tevens bij aan de ontwikkeling en evaluatie van innovatieve therapieën.

Bij het opzetten van onderzoek wordt samengewerkt met de patiëntenraad (<https://clmz.nl/patientenvertegenwoordiging>). Uitkomsten van onderzoek worden met patiënten gedeeld via nieuwsbrieven.

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.

Palliatief beleid/Comfort zorg

Wanneer duidelijk is dat de levensverwachting van de patiënt beperkt is, wordt in samenspraak met de patiënt en/of ouders een individueel zorgplan opgesteld. De focus van de zorg verschuift daarbij van levensverlenging naar kwaliteit van leven, waarbij wordt vastgelegd wat voor de patiënt onder kwaliteit van leven wordt verstaan.

Het zorgplan is een dynamisch document dat in de tijd, in overleg met de patiënt en/of ouders, kan worden aangepast. Hierin worden onder andere wensen ten aanzien van behandelbeperkingen vastgelegd, zoals opname op de intensive care, (invasieve) beademing en het al dan niet inzetten van medische interventies bij complicaties. Tevens wordt beschreven welke maatregelen in de thuissituatie kunnen worden genomen bij klachten zoals pijn en benauwdheid. Het zorgplan is vastgelegd in het elektronisch dossier en wordt middels een brief met patiënt/ ouders gedeeld. In deze fase wordt het comfortteam en/of de huisarts betrokken en zo nodig een in samenwerking met de afdeling nazorg, een thuiszorgorganisatie betrokken. In goede afstemming met patiënt, ons behandelend team, het comfort team, de huisarts en/of regionaal betrokken medisch specialist wordt een casemanager aangewezen.

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 patiënten met LSD's worden hier besproken. Op grond van de besproken gegevens wordt een advies gegeven over wel / niet starten met behandeling met therapie. 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 therapie.

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.

Patiënten en/of ouders ontvangen een terugkoppeling van de bevindingen en het behandelplan tijdens een afsluitend consult aan het einde van de onderzoeksdag. Indien nodig volgt aanvullende terugkoppeling via een telefonisch contactmoment.

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 patiënten met LSD's.

Klinisch genetisch laboratorium wekelijks overleg (kinderen en volwassenen)

In dit overleg worden de patiënten van de afdeling, afwijkende hieprikscreening 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 in dit overleg besproken. Hierbij zijn alle onderzoekers en clinici 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.

Patiëntenraad (2x per jaar)

Ieder half jaar is er een overleg waarbij zowel de hoofdbehandelaars, verpleegkundig consulente, verpleegkundig specialisten, en een afvaardiging van patiënten (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.

Bereikbaarheid

Voor professionals:

De metabole kinderartsen, internisten en laboratoriumspecialisten zijn 24/7 bereikbaar voor overleg. 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.

Bij infuusproblemen bij patiënten die enzymvervangings therapie in de thuissituatie ontvangen kan op werkdagen van 08.00 tot 20.00 (de periode dat enzymtherapie mag worden toegediend) de infuustelefoon gebeld worden die wordt beheerd door de verpleegkundig specialisten/consulenten en na 17:00 door de dienstdoende kinderarts of internist metabole ziekten.

Voor niet dringende zaken is het centrum via de backoffice te bereiken via het algemene telefoonnummer van het Erasmus MC (0107040704), de BeterDichtbij-app of per e-mail. Voor kinderen en hun ouders kan contact worden opgenomen via CLMZ@erasmusmc.nl voor kinderen, CLMD@erasmusmc.nl voor volwassenen met de ziekte van Pompe en mps@erasmusmc.nl voor volwassenen met overige lysosomale stapelingsziekten.

Onze diëtisten zijn te bereiken via de metabool 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.

Voor patiënten en familie

Voor niet acute vragen kan er een mail gestuurd worden naar CLMZ@erasmusmc.nl (voor kinderen), CLMD@erasmusmc.nl (voor volwassenen met de ziekte van Pompe, mps@erasmusmc.nl (voor volwassenen met overige lysosomale stapelingsziekten).

Bij acute vragen overdag zijn de verpleegkundigen het eerste aanspreekpunt. Voor zaken aangaande kinderen is het telefoonnummer 06-86 553 120, voor vragen over volwassenen met de ziekte van Pompe is het telefoonnummer 0633342099 / 0633342010, voor volwassenen met overige lysosomale stapelingsziekten is het telefoonnummer 06-50032576.

Bij acute vragen buiten werkuren en vrijdag t/m zondag kan er contact opgenomen met de receptie van het Erasmus MC. Hierbij kan gevraagd worden naar de dienstdoende metabool kinderarts of internist. Het telefoonnummer is 010-704 07 04

Voor het verzetten van een afspraak voor kinderen kan er een mail gestuurd worden naar CLMZ@erasmusmc.nl, voor volwassenen met de ziekte van Pompe naar CLMD@erasmusmc.nl voor volwassenen met een andere lysosomale stapelingsziekten naar mps@erasmusmc.nl. Bij problemen met een afspraak op dezelfde dag kan er gebeld worden naar 06-86 553 080 (voor kinderen), 0616524074 / 0633342099 (voor volwassenen met de ziekte van Pompe) en 06-50032576 (voor volwassenen met overige lysosomale stapelingsziekten).

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

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 16 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. Er is een expertise website specifiek voor patiënten en zorgverleners ([Homepage - Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten, Erasmus MC](#)).
- u. Ons centrum is aangesloten bij het Europese Referentie Netwerk voor zeldzame metabole (MetabERN) en neuromusculaire ziekten (EURO-NMD)
- v. 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. Mucopolysaccharidoses, 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.

Ammer LS, Oussoren E, Muschol NM, Pohl S, Rubio-Gozalbo ME, Santer R, Stuecker R, Vettorazzi E, Breyer SR. Hip Morphology in Mucopolysaccharidosis Type II. *J Clin Med.* 2020 Mar 8;9(3):728. doi: 10.3390/jcm9030728. PMID: 32182687; PMCID: PMC7141371.

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. PMID: 32775490; PMCID: PMC7393410.

Beerepoot S, van Dooren SJM, Salomons GS, Boelens JJ, Jacobs EH, van der Knaap MS, van Kuilenburg ABP, Wolf NI. Metachromatic leukodystrophy genotypes in The Netherlands reveal novel pathogenic ARSA variants in non-Caucasian patients. *Neurogenetics.* 2020 Oct;21(4):289-299. doi: 10.1007/s10048-020-00621-6. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32632536; PMCID: PMC7476914

Kuijper EC, Bergsma AJ, Pijnappel WWMP, Aartsma-Rus A. Opportunities and challenges for antisense oligonucleotide therapies. *J Inher Metab Dis.* 2021 Jan;44(1):72-87. doi: 10.1002/jimd.12251. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32391605; PMCID: PMC7891411.

Sofou K, Meier K, Sanderson LE, Kaminski D, Montoliu-Gaya L, Samuelsson E, Blomqvist M, Agholme L, Gärtner J, Mühlhausen C, Darin N, Barakat TS, Schlotawa L, van Ham T, Asin Cayuela J, Sterky FH. Bi-allelic VPS16 variants limit HOPS/CORVET levels and cause a mucopolysaccharidosis-like disease. *EMBO Mol Med.* 2021 May 7;13(5):e13376. doi: 10.15252/emmm.202013376. Epub 2021 May 3. PMID: 33938619; PMCID: PMC8103096.

Oussoren E, Wagenmakers MAEM, Link B, van der Meijden JC, Pijnappel WWMP, Ruijter GJG, Langeveld M, van der Ploeg AT. Hip disease in Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses: A review of mechanisms, interventions and future perspectives. *Bone.* 2021 Feb;143:115729. doi: 10.1016/j.bone.2020.115729. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33130340

Vollebregt AAM, Ebbink BJ, Rizopoulos D, Lequin MH, Aarsen FK, Shapiro EG, van der Ploeg AT, van den Hout JMP. Can serial cerebral MRIs predict the neuronopathic phenotype of MPS II? *J Inher Metab Dis.* 2021 May;44(3):751-762. doi: 10.1002/jimd.12342. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33330992; PMCID: PMC8248480.

Dogterom EJ, Wagenmakers MAEM, Wilke M, Demirdas S, Muschol NM, Pohl S, Meijden JCV, Rizopoulos D, Ploeg ATV, Oussoren E. Mucopolipidosis type II and type III: a systematic review of 843 published cases. *Genet Med.* 2021 Nov;23(11):2047-2056. doi: 10.1038/s41436-021-01244-4. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34172897.

Schaefers J, van der Giessen LJ, Klees C, Jacobs EH, Sieverdink S, Dremmen MHG, Spoor JKH, van der Ploeg AT, van den Hout JMP, Huidekoper HH. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 May 14;16(1):221. doi: 10.1186/s13023-021-01858-6. PMID: 33990214

Vollebregt AAM, Hoogeveen-Westerveld M, Ruijter GJ, van den Hout H, Oussoren E, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Effect of Anti-Iduronate 2-Sulfatase Antibodies in Patients with Mucopolysaccharidosis Type II Treated with Enzyme Replacement Therapy. *J Pediatr.* 2022 Sep;248:100-107.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.05.008. Epub 2022 May 11. PMID: 35568060.

de Bode CJ, Dogterom EJ, Rozeboom AVJ, Langendonk JJ, Wolvius EB, van der Ploeg AT, Oussoren E, Wagenmakers MAEM. Orofacial abnormalities in mucopolysaccharidosis and mucopolipidosis type II and III: A systematic review. *JIMD Rep.* 2022 Sep 21;63(6):621-629. doi: 10.1002/jmd2.12331. PMID: 36341168; PMCID: PMC9626671.

Broeders M, van Rooij J, Oussoren E, van Gestel T, Smith C, Kimber S, Verdijk R, Wagenmakers M, van den Hout J, van der Ploeg A, Narcisi R, Pijnappel W. Modeling cartilage pathology in mucopolysaccharidosis VI using iPSCs reveals early dysregulation of chondrogenic and metabolic gene expression. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Dec 6;10:949063. doi: 10.3389/fbioe.2022.949063. PMID: 36561048; PMCID: PMC9763729

Canibano-Fraile R, Harlaar L, Dos Santos CA, Hoogeveen-Westerveld M, Demmers JAA, Snijders T, Lijnzaad P, Verdijk RM, van der Beek NAME, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Brusse E, Pijnappel WWMP, Schaaf GJ. Lysosomal glycogen accumulation in Pompe disease results in disturbed cytoplasmic glycogen metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2023 Jan;46(1):101-115. doi: 10.1002/jimd.12560. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36111639; PMCID: PMC10092494

Hagemeyer MC, van den Bosch JC, Bongaerts M, Jacobs EH, van den Hout JMP, Oussoren E, Ruijter GJG. Analysis of urinary oligosaccharide excretion patterns by UHPLC/HRAM mass spectrometry for screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2023 Mar;46(2):206-219. doi: 10.1002/jimd.12597. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36752951.

Catalano F, Vlaar EC, Katsavelis D, Dammou Z, Huizer TF, van den Bosch JC, Hoogeveen-Westerveld M, van den Hout HJMP, Oussoren E, Ruijter GJG, Schaaf G, Pike-Overzet K, Staal FJT, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Tagged IDS causes efficient and engraftment-independent prevention of brain pathology during lentiviral gene therapy for Mucopolysaccharidosis type II. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2023 Nov 2;31:101149. doi: 10.1016/j.omtm.2023.101149. PMID: 38033460; PMCID: PMC10684800.

Veldman A, Kiewiet MBG, Westra D, Bosch AM, Brands MMG, de Coo RIFM, Derks TGJ, Fuchs SA, van den Hout JMP, Huidekoper HH, Kluijtmans LAJ, Koop K, Lubout CMA, Mulder MF, Panis B, Rubio-Gozalbo ME, de Sain-van der Velden MG, Schaeffers J, Schreuder AB, Visser G, Wevers RA, Wijburg FA, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. A Delphi Survey Study to Formulate Statements on the Treatability of Inherited Metabolic Disorders to Decide on Eligibility for Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2023 Oct 11;9(4):56.

Giugliani R, Gonzalez-Meneses A, Scarpa M, Burton B, Wang R, Martins E, Oussoren E, Hennermann JB, Chabrol B, Grant CL, Sun A, Durand C, Hetzer J, Malkus B, Marsden D, Merritt li JL. Disease characteristics, effectiveness, and safety of vestronidase alfa for the treatment of patients with mucopolysaccharidosis VII in a novel, longitudinal, multicenter disease monitoring program. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 May 7;19(1):189. doi: 10.1186/s13023-024-03176-z. PMID: 38715031; PMCID: PMC11077874.

Catalano F, Vlaar EC, Dammou Z, Katsavelis D, Huizer TF, Zundo G, Hoogeveen-Westerveld M, Oussoren E, van den Hout HJMP, Schaaf G, Pike-Overzet K, Staal FJT, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Lentiviral Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis II with Tagged Iduronate 2-Sulfatase Prevents Life-Threatening Pathology in Peripheral Tissues But Fails to Correct Cartilage. *Hum Gene Ther*. 2024 Apr;35(7-8):256-268. doi: 10.1089/hum.2023.177. Epub 2024 Feb 2. PMID: 38085235; PMCID: PMC11044872.

Kouhashi M, Yukawa K, Yano N, Hagemeyer MC, Hirata S, Kambe D, Yokoyama A, Yoshida A, Kora K, de Ronde CJ, Vrieswijk S, van der Meijden E, Yoshida T, Yamashita H. A 37-Year-Old Man With Intellectual Disability Discovered to Have Aspartylglucosaminuria: Implications for the Diagnosis of Genetic Causes. *Neurol Genet*. 2024 May 29;10(3):e200161. doi: 10.1212/NXG.000000000200161. PMID: 38831911; PMCID: PMC11145746.

Daphne H. Schoenmakers, Sibren van den Berg, Lonneke Timmers, Laura Adang, Tobias Bäumer, Annet M. Bosch, Marc van de Castele, Mareen R. Datema, Hanka Dekker, Conan Donnelly, Mariëtte H.E. Driessens, Holm Graessner, Valerie Greger, Tala Haddad, Günter Höglinger, Johanna M.P. van den Hout, Carla Jonker, Mirjam Langeveld, Laurie J. Lambert, Eileen Neacy, Marc Nieuwland, Thomas Klockgether, Marjo S. van der Knaap, Andri Papadopoulou, Kelly Plueschke, Sanne van Rijn, Noa Rosenberg, Elise Saunier-Vivar, Bruna dos Santos Vieira, Carla E.M. Hollak, Wim G. Goettsch, Nicole I. Wolf. Registries in the field of rare diseases: focus on neurogenetic diseases. *Neurology*. 2024 Sep 24;103(6):e209743

Burton BK, Fertek D, Chin PS, Ho C, Giugliani R, van den Hout JMP, Magner M, Ezgü F, AlSayed M, Muenzer J, Okuyama T, Jones SA. Unmet needs in the treatment and care of somatic manifestations in mucopolysaccharidosis type II: A targeted literature review. *Mol Genet Metab.* 2025 Sep 29;146(3):109248. doi: 10.1016/j.ymgme.2025.109248. Epub ahead of print. PMID: 41075684.

van der Beek NAME, Theunissen MTM, van den Hout JMP, Pijnappel WWM, Schoser B, Laforêt P, Parenti G, van Doorn PA, van der Ploeg AT. Clinical insights in enzyme replacement therapy for metabolic storage disorders: lessons from Pompe disease. *Lancet Neurol.* 2025 Mar;24(3):230-245. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00518-0. PMID: 39986311.

van den Dorpel JJA, Poelman E, Harlaar L, van Kooten HA, van der Giessen LJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, van den Hout JMP, van der Beek NAME. Distal muscle weakness is a common and early feature in long-term enzyme-treated classic infantile Pompe patients. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15:247.

van den Dorpel JJA, Mackenbach MJ, Dremmen MHG, van der Vlugt WMC, Rizopoulos D, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Muetzel R, van der Beek NAME, van den Hout JMP. Long term survival in patients with classic infantile Pompe disease reveals a spectrum with progressive brain abnormalities and changes in cognitive functioning. *J Inherit Metab Dis.* 2024 Jul;47(4):716-730.

van den Dorpel JJA, Dremmen MHG, van der Beek NAME, Rizopoulos D, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Muetzel RL, van den Hout JMP. Diffusion tensor imaging of the brain in Pompe disease. *J Neurol.* 2023 Mar;270(3):1662-1671.

van den Dorpel JJA, van der Vlugt WMC, Dremmen MHG, Muetzel R, van den Berg E, Hest R, de Kriek J, Brusse E, van Doorn PA, van der Ploeg AT, van den Hout JMP, van der Beek NAME. Is the brain involved in patients with late-onset Pompe disease? *J Inherit Metab Dis.* 2022 May;45(3):493-501.

Desai AK, Shrivastava G, Grant CL, Wang RY, Burt TD, Kishnani PS. An updated management approach of Pompe disease patients with high-sustained anti-rhGAA IgG antibody titers: experience with bortezomib-based immunomodulation. *Front Immunol.* 2024 Mar 8;15:1360369

Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Taouagh N, Canal A, Brusse E, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Laforêt P, van der Beek NAME. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology* 2019; 93:e1756-e1767.

van Kooten HA, Harlaar L, van der Beek NAME, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Brusse E; Erasmus MC Pompe expert committee. Discontinuation of enzyme replacement therapy in adults with Pompe disease: Evaluating the European POMpe Consortium stop criteria. *Neuromuscul Disord* 2020; 30:59-66.

Mackenbach MJ, Willemse EAJ, van den Dorpel JJA, van der Beek NAME, Díaz-Manera J, Rizopoulos D, Teunissen C, van der Ploeg AT, van den Hout JMP. Neurofilament Light and Its Association With CNS Involvement in Patients With Classic Infantile Pompe Disease. *Neurology.* 2023 Aug 8;101(6):e594-e601.

Greenberg B, Taylor M, Adler E, Colan S, Ricks D, Yarabe P, Battiprolu P, Shah G, Patel K, Coggins M, Carou-Keenan S, Schwartz JD, Rossano JW. Phase 1 Study of AAV9.LAMP2B Gene Therapy in Danon Disease. *N Engl J Med.* 2025 Mar 6;392(10):972-983.

Muenzer J, Burton BK, Harmatz P, Rajan DS, Jones SA, van den Hout JMP, Mitchell JJ, Bhalla A, Engmann NJ, Zubizarreta I, Dong W, Model F, Watts RJ, Troyer MD, Chin PS, Ho C. An Intravenous Brain-Penetrant Enzyme Therapy for Mucopolysaccharidosis II. *N Engl J Med.* 2026 Jan 1;394(1):39-50.

Biffi, A., et al., Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science*, 2013. 341(6148): p. 1233-1238.

Sessa, M., et al., Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*, 2016. 388(10043): p. 476-487.

Fumagalli, F., et al., Lentiviral haematopoietic stem-cell gene therapy for early-onset metachromatic leukodystrophy: long-term results from a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial and expanded access. *Lancet*, 2022. 399(10322): p. 372-383.

Fumagalli, F., et al., Long-Term Effects of Atidarsagene Autotemcel for Metachromatic Leukodystrophy. *N Engl J Med*, 2025. 392(16): p. 1609-1620.

Zhang, Z., et al., Lentivirus-modified hematopoietic stem cell gene therapy for advanced symptomatic juvenile metachromatic leukodystrophy: a long-term follow-up pilot study. *Protein Cell*, 2025. 16(1): p. 16-27.

Khan, A., et al., Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease. *Nat Commun*, 2021. 12(1): p. 1178.

Saleh, A.H., et al., Persistent hematopoietic polyclonality after lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2023. 28: p. 262-271.

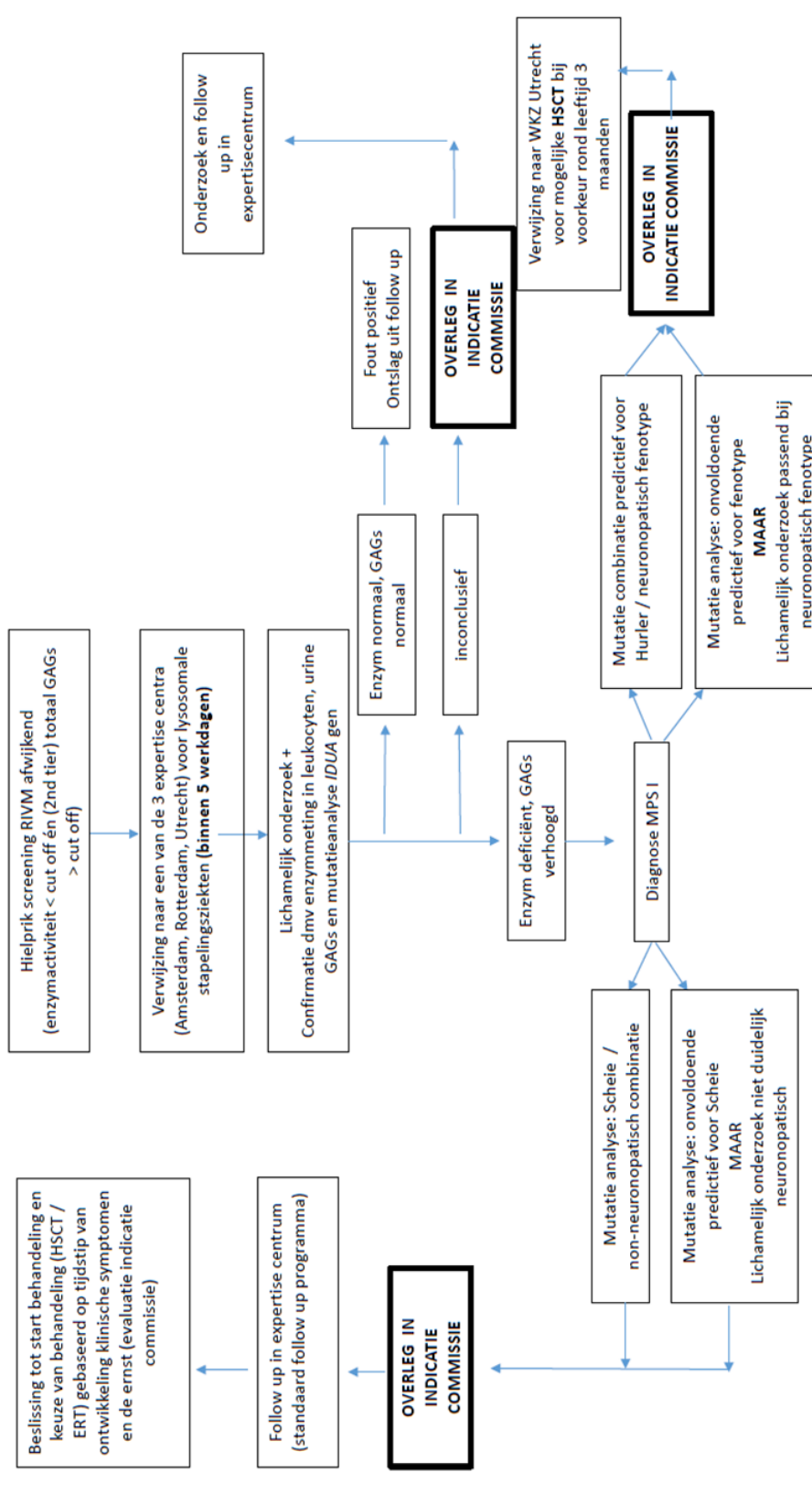
Khan, A., et al., Lentivirus-mediated gene therapy for Fabry disease: 5-year End-of-Study results from the Canadian FACTs trial. *Clin Transl Med*, 2025. 15(1): p. e70073.

Gentner, B., et al., Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome. *N Engl J Med*, 2021. 385(21): p. 1929-1940.

Consiglieri, G., et al., Early skeletal outcomes after hematopoietic stem and progenitor cell gene therapy for Hurler syndrome. *Sci Transl Med*, 2024. 16(745): p. eadi8214.

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>
mucopolysaccharidose 2	252500	bloed, fibroblasten	<i>GNPTAB</i>	<i>GNPTAB</i>
mucopolysaccharidose 3	252605	bloed, fibroblasten	<i>GNPTAB, GNTPG</i>	<i>GNPTAB, GNTPG</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. Dit is verhoogd bij aantal sfgingolipidosen.

**Afwijkende filipine kleuring in fibroblasten

Bijlage 3 – Indicatie-team

De huidige indicatiecommissie bestaat uit de volgende leden (d.d. april 2026):

- Prof. Dr. W.L. van der Pol (hoogleraar kinderspierziekten, neuroloog, hoofd Spieren voor Spieren kindercentrum UMCU, voorzitter)
- Dr. E. Brusse (neuroloog, Erasmus MC, waarnemend voorzitter)
- Dr. N.A.M.E. van der Beek (neuroloog, Erasmus MC)
- Dr. J.M.P. van den Hout (kinderneuroloog, Erasmus MC)
- Dr. E. Oussoren (kinderarts, Erasmus MC)
- Dr. H. H. Huidekoper (kinderarts, Erasmus MC)
- Dr. D. van Haften (kinderarts, Erasmus MC)
- Drs. B. Sibbles (kinderarts, Erasmus MC)
- Dr. M.A.E.M. Wagenmakers (internist, Erasmus MC)
- Drs. N.C. de Jong-Peltenburg (internist, Erasmus MC)
- Dr. M. Wijnen (internist, Erasmus MC)I. Barzel (ziekenhuisapotheker, Erasmus MC)
- Prof. W.W.M Pijnappel (hoogleraar cel- en genterapie, Erasmus MC)
- Prof. P.H.M. van der Kuy (hoogleraar klinische farmacie)
- Verpleegkundig specialisten/ consultants: mw. M.J. Boon-Hoogendijk, A. Timal, M. Amini Pasandzadeh, P. Mooyman, F. Jonkman, Z. Geldof,
- Fysiotherapeuten (N. Dassen, K. Dekkers)
- Dr E. M. Bunnik, Medische Ethiek
- I. Hoogenboom-Plug, adviseur DGM
- Arts-onderzoekers: drs. L.H. Potters, drs. S.C. Misconi, drs. J. Holdorp, drs. M.C. Faraguna

Bijlage 4 – overzicht betrokken medici en paramedici

Neuroloog

Veel LSDs gaan gepaard met een motore of mentale ontwikkelingsachterstand, hypertonie, hypotonie, bewegingsstoornissen en/of epilepsie. Tenslotte ontwikkelt een deel van de patiënten slaap en gedragsproblemen. De (kinder-) neuroloog kan hier een behandeling voor voorschrijven dan wel dit overleggen met een (kinder)psychiater.

Oogarts

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

KNO arts/ audioloog

Gehoor 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 mucopolysaccharidose 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 psychomotorische 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.

Kinderpsychiater

Veel LSD's kunnen leiden tot problemen met slaap en gedrag. De kinderpsychiater kan helpen bij het bepalen van het beleid t.a.v. medicatie.

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

Wanneer duidelijk is dat de levensverwachting van de patiënt beperkt is, wordt in samenspraak met de patiënt en/of ouders een individueel zorgplan opgesteld. Op dit moment wordt ook het palliatief team/ comfort team betrokken.

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 ziekteproces 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.