

# Erasmus MC

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

**Zorgpad voor patiënten met Mucopolysaccharidose**

Mucopolysaccharidose (ORPHAcode: 79213)

*Zorgpad voor professionals*

Versie	3
Datum	01-05-2026
Auteurs	Dr. E. Oussoren, Dr. J.M.P. van den Hout, Dr. H.H. Huidekoper, Dr. M.A.E.M. Wagenmakers, Dr. M. Wijnen, Dr. G. Ruijter, Dr. E.H. Jacobs
Datum revisie	01-05-2031

**Disclaimer**

*De zorgpaden van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten zijn met zorg samengesteld en gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke inzichten aangaande het beschreven ziektebeeld. Dit zorgpad is bedoeld voor zorgverleners betrokken bij de behandeling van patiënten met het beschreven ziektebeeld en kan worden gebruikt volgens het principe 'bevoegd, mits bekwaam'. Het zorgpad moet worden gezien als algemene richtlijn. Indien daar goede argumenten voor zijn kan van de aanbevelingen in het zorgpad worden afgeweken. Het blijft te allen tijde de individuele verantwoordelijkheid van de behandelaar hoe deze op basis van eigen onderzoek diens patiënt behandelt. Dit zorgpad dient niet te worden beschouwd als consult voor de behandeling van een individuele patiënt. Erasmus Universitair Medisch Centrum, Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten en de individuele auteurs, aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid voor het gebruik of raadpleging van het zorgpad, noch voor onverhoopte onvolkomenheden in het zorgpad, of de eventuele gevolgen daarvan, aangezien wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en wijzigen in de tijd. De richtlijnencommissie van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten stelt zich open voor attenderen op (mogelijke) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van haar zorgpaden.*

## Afkortingen

AVG	Arts voor Verstandelijke Gehandicapten
BERA	Brainstem Evoked Response Audiometry
CLMZ	Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
EEG	Elektro-encefalogram
ECG	Electrocardiogram
EMG	Electromyografie
EURO-NMD	Europese Referentie Netwerken
FEES	Flexibel(e) Endoscopische Evaluatie van het Slikken
MPS	Mucopolysaccharidose
LSD(s)	Lysosomale stapelingsziekte(n)
ERT	Enzyme replacement therapy
WGS	Whole genome sequencing
MDO	Multidisciplinair overleg
MDL	Maag Darm Lever arts
SEP	Somato-sensory evoked potentials
PEG	Percutane Endoscopische Gastrostomie
ICC	Intercollegiaal consult
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NPO	Neuropsychologisch onderzoek
OAE	Oto-Akoestische Emissies
PGD	Pre-implantatie Genetische Diagnostiek
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

## Inhoudsopgave

Voorwoord - Zorgpad Mucopolysaccharidose .....	6
Introductie van het ziektebeeld .....	8
Mucopolysaccharidose type I (ORPHA:579) .....	11
Mucopolysaccharidose type II (ORPHA:580) .....	12
Mucopolysaccharidose type III (ORPHA:581) .....	13
Mucopolysaccharidose type IV (ORPHA:582) .....	14
Mucopolysaccharidosis type VI (ORPHA:583) .....	14
Mucopolysaccharidosis type VII (ORPHA:584) .....	15
Mucopolysaccharidosis type IX.....	15
Samenvatting van de symptomen.....	16
Problemen van het KNO-gebied, luchtwegen en longen .....	16
Visus- en gehoorstoornissen:.....	16
Cardiologische problemen:.....	16
Voedings-, maag-, darm- en leverproblemen:.....	16
Skeletproblemen .....	16
Neurologische problemen: .....	16
Overig:.....	16
Flowchart Mucopolysaccharidose.....	17
Hoe komt de patiënt in ons centrum .....	18
Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes).....	18
Het eerste polikliniek bezoek.....	18
Diagnostiek.....	18
Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken .....	18
Wie zijn er betrokken bij de behandeling .....	20
Behandeling van problemen .....	21
KNO-gebied, luchtwegen en longen.....	21
Visusstoornissen:.....	22
Cardiologische problemen .....	22
Maag-, darm-, lever en voedingsproblemen: .....	22
Skeletproblemen .....	23
Neurologische en hand-problemen .....	23
Sociale situatie en zelfstandigheid .....	25
Erfelijkheid .....	25
Comfortzorg .....	26
Behandeling.....	27
Enzym vervangingstherapie (ERT) bij MPS I, II en VI.....	27
Toepassing enzymtherapie .....	27
Indicatie start enzymtherapie .....	28

Indicatie stop enzymtherapie .....	28
Garantie van veiligheid van enzymtherapie infusen .....	28
Therapie in het ziekenhuis .....	28
Thuis therapie (bijlage 2) .....	28
Verzetten van infusen .....	29
Noodprotocol .....	29
Onderzoek .....	29
Nieuwe ontwikkelingen .....	30
Gestandaardiseerde follow-up (bijlage 3) .....	31
Poliklinische controle hoofdbehandelaar .....	31
Transitiezorg .....	32
Taken en verantwoordelijkheden .....	34
Patiënt en/of ouders .....	34
Case manager .....	34
Hoofdbehandelaar .....	34
Taakverdeling: .....	34
Kerntaken hoofdbehandelaar: .....	35
Multidisciplinaire overlegvormen .....	36
Bereikbaarheid .....	37
Kwaliteitsindicatoren .....	38
REFERENTIES .....	40
Bijlage 1 – Indicatie-team CLMZ .....	47
Bijlage 2 - Voorwaarden en verantwoordelijkheden enzymvervangings therapie thuis .....	48
Bijlage 3– Personalized care path met ERT Kind .....	50
Personalized care path Kind zonder ERT .....	52
Personalized care path volwassenen .....	54
Bijlage 4 - Infuuschema's Mucopolysaccharidose .....	56
Bijlage 5- Noodplan infusie-geassocieerde reacties .....	57

## Voorwoord - Zorgpad Mucopolysaccharidose

### 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](http://www.stofwisselingsziekten.nl)) en de Vereniging 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](http://www.esnlt.org)), United for Metabolic Diseases (UMD; [www.umd.nl](http://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 Mucopolysaccharidose
- Informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze weesziekte.
- Standaardiseren van behandelstrategie en follow-up. Dit is nodig om:
  1. de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) en de effecten van behandeling met enzymtherapie te kunnen beoordelen.
  2. passende ondersteunende maatregelen te kunnen instellen en effecten hiervan te kunnen beoordelen (o.a. fysiotherapie en revalidatie).
  3. effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen.

## Introductie van het ziektebeeld

### Oorzaak

De Mucopolysaccharidosen (MPS) vormen een groep lysosomale stapelingsziekten die worden veroorzaakt door een tekort aan specifieke enzymen die betrokken zijn bij de afbraak van glycosaminoglycanen (GAG's), ook wel mucopolysacchariden genoemd. GAG's komen wijdverspreid voor in het bindweefsel en zijn gekoppeld aan eiwitketens; in deze vorm worden zij proteoglycanen genoemd. Proteoglycanen vervullen diverse functies, waaronder:

- Stabilisatie en functioneren als cofactor of co-receptor voor groeifactoren, cytokinen en chemokinen
- Regulatie van cathepsine-activiteit
- Signaaloverdracht tijdens de embryonale ontwikkeling en in reactie op cel schade, zoals bij verwonding, infectie of tumorgroei
- Doelwit vormen voor bacteriële, virale en parasitaire virulentiefactoren

Daarnaast zijn GAG's grote, negatief geladen moleculen die water aantrekken in het gewrichtskraakbeen, waardoor voedingsstoffen worden aangevoerd in een weefsel dat van nature slecht doorbloed is.

Normaal gesproken worden GAG's in de lysosomen stapsgewijs afgebroken door verwijdering van sulfaat- en suikerresiduen. Een tekort aan of onvoldoende werking van de betrokken enzymen leidt tot lysosomale stapeling van GAG's in alle bindweefsels van het lichaam. De aard van de opstapelende GAG's verschilt per MPS-type:

- **MPS I en II:** dermatan- en heparansulfaat
- **MPS III:** uitsluitend heparansulfaat
- **MPS IVA:** keratan- en chondroïtine-6-sulfaat
- **MPS IVB:** keratansulfaat
- **MPS VI:** dermatan- en chondroïtine-4-sulfaat
- **MPS VII:** dermatan-, heparan-, chondroïtine-4-6-sulfaat

### Frequentie

MPS omvat een groep zeldzame aandoeningen met een gezamenlijke geschatte geboorteprevalentie van ongeveer **1 op 22.000** in Nederland, wanneer alle subtypes samen worden beschouwd.

### Symptomen

De klinische verschijnselen van de verschillende MPS-typen vertonen onderlinge overeenkomsten, maar de mate van betrokkenheid van organen—waaronder het centrale zenuwstelsel—kan sterk variëren. Alle vormen van MPS kennen een **chronisch progressief** ziekteverloop. Binnen elk subtype bestaat een breed spectrum aan ernst, variërend van zeer ernstige tot zeer milde presentaties.

#### 1. Uiterlijk

Karakteristieke symptomen zijn een grof gezicht, dikke wenkbrauwen, dikke lippen en een dikke tong. Daarnaast hebben patiënten vaak een bolle buik door de ontwikkeling van een grote lever en milt (hepato-splenomegalie). Daarnaast komen frequenter navel- en liesbreuken voor. De huid en het haar zijn dik en stug. Op de huid van rug, bovenarmen en dijen kunnen bij MPS II ivoorkeurige papels aanwezig zijn. Ook kunnen verdikkingen optreden (pebble stones) in de huid, en kunnen kinderen meer en grotere archipelvlekken hebben. Met name patiënten met MPS II hebben vaker een uitgesproken beharing.

#### 2. Ogen

Patiënten met MPS hebben vaker een bril nodig (hypermetropie). Door stapeling van GAGs kan druk ontstaan op de oogzenuw. Bij sommige vormen van MPS, meestal wordt dit niet gezien in MPS II, kan GAG stapeling in het hoornvlies leiden tot vertroebeling van het hoornvlies (corneal clouding). Ook kan de druk regulatie in het oog verstoord zijn waardoor patiënten een te hoge oogbaldruk ontwikkelen. Tenslotte kunnen patiënten nachtblindheid ontwikkelen.

### 3. *KNO-gebied, longen en ademhaling*

Patiënten met MPS hebben frequente bovenste luchtweginfecties, vaak in combinatie met oorontstekingen. Het gehoor is vaak verminderd door oorontstekingen, vocht in het middenoor, vervorming van de gehoorbeentjes en beschadiging van de cochlea en gehoorzenuw. Stapeling in de luchtwegen kan obstructie geven van de ademhaling (OSAS), terwijl ook een te slappe luchtweg (tracheo-bronchomalacie) kan ontstaan. Stapeling in de longen kan, in combinatie met skelet afwijkingen van de ribben en de grote lever en milt lijden tot een restrictieve longfunctie.

### 4. *Hart*

In het hart kan een vergroting van het hart (hypertrofische cardiomyopathie) ontstaan en/of afwijkende kleppen. Door de afwijkende vorm van de kleppen sluiten deze niet meer goed en kunnen gaan lekken. Bij volwassen patiënten kunnen ook vaatproblemen voorkomen, zoals verwijding van de aorta (MPSIV) en ook atherosclerose van de coronairen (hart bloedvaten).

### 5. *Maag en darmen*

Bij patiënten met een neuronopatische vorm van MPS (stapeling in de hersenen) kan het slikken verstoord raken door de stapeling in het KNO-gebied in combinatie met achteruitgang in de ontwikkeling. Hierdoor kunnen ook voedingsdeficiënties optreden. Bij patiënten met MPS II zien we frequenter diarree zonder duidelijke oorzaak. Daarnaast kunnen MPS-patiënten obstipatie ontwikkelen.

### 6. *Skelet en groei*

De botten kunnen al tijdens de zwangerschap afwijkend gevormd zijn. De afwijking van de botten staat bekend als dysostosis multiplex. Stapeling van glycosaminoglycanen (GAG's) in de gewrichten leidt tot bewegingsbeperkingen, ook wel contracturen genoemd. Deze beperkingen kunnen in alle gewrichten optreden, met name in de schouders, ellebogen, polsen, vingers, heupen, knieën en enkels.

Bij MPS II lopen patiënten vaak op de tenen en komen hol- en spreidvoeten frequent voor. Daarentegen hebben patiënten met MPS IV juist over beweeglijke, hyperlaxe handen en voeten. Door de afwijkende botstructuur (dysostosis multiplex) kan vroegtijdige slijtage van gewrichten (artrose) ontstaan, vooral in de heupen, wat gepaard gaat met pijn en mobiliteitsproblemen. De combinatie van afwijkende botgroei en contracturen kan leiden tot een kleine lichaamslengte.

Afwijkingen van de wervelkolom kunnen resulteren in een kromming van de rug, zoals een gibbus, kyfose of scoliose. Door verkorting van de *dens axis*—een uitsteeksel van een van de bovenste nekwervels—bestaat het risico dat de eerste twee nekwervels (atlas/C1 en axis/C2) ten opzichte van elkaar verschuiven bij overstrekking van de nek, bijvoorbeeld na een val of tijdens een intubatie onder narcose, wanneer de nek te ver in flexie wordt gebracht. In combinatie met vernauwing van de luchtwegen door GAG-stapeling in het KNO gebied kan dit leiden tot zeer moeizame intubaties.

Om deze reden wordt geadviseerd om anesthesie voor operatieve ingrepen uitsluitend in een academisch centrum met ruime expertise in MPS te laten plaatsvinden, zodat bij een moeilijke intubatie direct een fibroscopische intubatie door een KNO-arts kan worden uitgevoerd.

Daarnaast krijgen kinderen met MPS specifieke adviezen om activiteiten te vermijden waarbij de nek te ver naar achteren kan worden gebogen, zoals trampolinespringen of koppeltje duiken waarbij het hoofd naar achteren wordt geforceerd.

### *7. Hersenen en ruggenmerg*

Heparan sulfaat stapeling in de hersenen (neuronopatisch) kan leiden tot een achteruitgang van de ontwikkeling. Dit treedt op bij patiënten met de ernstige vorm van MPS I (Hurler), in wisselende mate bij MPS III en MPS VII en bij 2/3 tot ¾ van de patiënten met MPS II. Bij een deel van de patiënten kunnen we voorspellen dat zij de neuronopatische vorm van MPS II ontwikkelen. Helaas is voorspelling van de mentale ontwikkeling bij MPS II niet altijd mogelijk. Bij MPS II en III en in mindere mate bij MPS I kunnen zich forse problemen voordoen met gedrag en slaap. Deze problemen worden minder frequent aan het eind van het ziekteproces. Patiënten kunnen epilepsie ontwikkelen. Bij alle vormen van MPS kan door de afwijkende vorm van de wervels in combinatie met de stapeling van GAGs in de hersenvliezen en in het bindweefsel tussen de wervels een vernauwing ontstaan van het achterhoofdsgat van het hoofd en van het kanaal waardoor het ruggenmerg (myelum) loopt. Hierdoor kan druk ontstaan op het ruggenmerg hetgeen kan leiden tot een beschadiging (myelopathie) ergens in het traject van de nek tot de onderrug, waardoor er een dwarslaesie kan ontstaan. Ook kan de circulatie van hersenvocht worden verstoord door obstructie van de afvoer van hersenvocht door stapeling van GAGs in de het afvoersysteem (villi arachnoidales) al dan niet in combinatie met een vernauwing van het achterhoofdsgat. Een craniosynostose (te vroege schedelnaadsluiting voor de leeftijd van 6 jaar) kan een verhoogde druk in het hoofd geven. Gezamenlijk kunnen deze factoren leiden tot een verhoogde druk in het hoofd waarvoor soms een VP-drain noodzakelijk is.

### *8. Handen en zenuwen*

Door GAG-stapeling in de bindweefsel-tunnels waardoor de buigpezen van de hand in de handpalm lopen, kunnen deze blijven hangen. Dit kan een knappend gevoel of geluid veroorzaken (trigger vingers). GAG-stapeling in het bindweefsel rondom de nervus medianus (hand) of nervus tibialis (voet) kan leiden tot een carpaal (hand) of tarsaal (voet) tunnel syndroom (CTS, TTS). Patiënten kunnen dan een verminderd gevoel, verminderde kracht en soms tintelingen of pijn krijgen. In een vergevorderd stadium kan een klauwstand van de hand of de voet ontstaan. Zowel voor trigger vingers als CTS en TTS kan, soms meerdere keren, operatief ingrijpen noodzakelijk zijn om ruimte in de bindweefsel-tunnels te creëren. Door contracturen in de gewrichten van de vingers en/of trigger vingers en/of carpaal tunnel syndroom kunnen vingers krom gaan staan en kan de handfunctie verslechteren.

## Mucopolysaccharidose type I (ORPHA:579)

MPS I is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door een tekort aan het lysosomale hydrolase alfa-L-iduronidase. Dit enzym is essentieel voor de afbraak van heparan- en dermatan sulfaat. De geschatte incidentie van de ziekte bedraagt ongeveer 1 op 84.000 levendgeborenen.

De aandoening omvat een spectrum van klinische fenotypen, variërend van ernstig tot mild, traditioneel aangeduid als de ziekte van Hurler, Hurler-Scheie en Scheie. Hoewel vaak in drie subtypen onderverdeeld, betreft het in feite een continuüm van ziekte-ernst.

Aan de meest ernstige zijde van het spectrum bevindt zich de ziekte van Hurler. Aangedane kinderen worden doorgaans ogenschijnlijk gezond geboren; soms is een gibbus (kromming van de onderrug) zichtbaar, evenals milde contracturen van de ellebogen. De eerste duidelijke klinische symptomen ontstaan tussen de leeftijd van zes maanden en één jaar en bestaan onder meer uit een ontwikkelingsachterstand en recidiverende luchtweginfecties. Tijdens het eerste levensjaar ontwikkelen patiënten de karakteristieke grove gelaatstreken, een brede neusbrug en een afgevlakt gelaat. Vervolgens ontstaan diverse bijkomende problemen, waaronder corneatroebeling, gehoorstoornissen, obstructieve ademhaling, recidiverende luchtweginfecties, navel- en liesbreuken, hartklepafwijkingen, hepato-splenomegalie, skeletafwijkingen (dysostosis multiplex), groei problemen en een ernstige ontwikkelingsachterstand. Een communicerende hydrocefalus kan deze achteruitgang versnellen. Zonder hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is de levensverwachting ernstig verkort. Sinds 1 maart 2021 is MPS I opgenomen in de neonatale hielprikscreening, waarmee alle vormen van MPS I kunnen worden opgespoord. Hierdoor worden patiënten met de neuronopathische vorm (Hurler) op zeer jonge leeftijd gediagnosticeerd en behandeld, nog voordat ernstige hersenschade optreedt.

Bij de ziekte van Scheie blijft de cognitieve ontwikkeling normaal, maar kunnen patiënten aanzienlijke lichamelijke beperkingen ontwikkelen. Voor invoering van de hielprikscreening werd de diagnose vaak pas in de adolescentie gesteld vanwege het langzaam progressieve beloop. De symptomen en het ziekteverloop zijn variabel. Vergroving van het gelaat kan een aanwijzing zijn, maar sommige patiënten vertonen dit niet en presenteren zich uitsluitend met beperkte schoudermobiliteit of contracturen van de handen. Een carpaal-tunnelsyndroom of een 'trigger finger' kan het enige initiële symptoom zijn. Op latere leeftijd kunnen invaliderende botproblemen ontstaan, zoals vroegtijdige slijtage van de heupkoppen. De levensverwachting varieert: sommige patiënten bereiken een vrijwel normale levensduur, terwijl anderen op jongvolwassen leeftijd overlijden door cardiale of pulmonale complicaties.

De ziekte van Hurler-Scheie bevindt zich qua ernst tussen de ziekte van Hurler en die van Scheie. Voor invoering van de hielprikscreening werd dit subtype meestal gediagnosticeerd tussen de leeftijd van twee en zes jaar. Het beloop is minder snel progressief dan bij de ziekte van Hurler. De intelligentie is doorgaans normaal, hoewel leerproblemen frequent voorkomen. Patiënten overlijden vaak in de tweede of derde levensdecade, meestal ten gevolge van hartziekte of respiratoir falen.

Bij alle vormen van MPS I kunnen neurologische complicaties optreden, waaronder hydrocefalus, myelopathie door ruggenmergcompressie, carpaal-tunnel- en tarsaaltunnelsyndroom. Ook 'trigger fingers' komen regelmatig voor.

## Mucopolysaccharidose type II (ORPHA:580)

MPS II (ziekte van Hunter) is een X-gebonden aandoening, waardoor deze voornamelijk bij jongens voorkomt. In zeldzame gevallen worden symptomatische vrouwelijke draagsters beschreven. Het deficiënte enzym betreft iduronaat-2-sulfaat sulfatase, wat leidt tot stapeling van heparan- en dermatansulfaat. De geschatte incidentie varieert internationaal van 1:68.000 in Israël tot 1:320.000 in West-Australië. In Nederland is een geboorteprevalentie vastgesteld van 0,67 per 100.000 levendgeborenen (ongeveer 1:149.000).

### Klinisch beeld

De klinische presentatie is zeer variabel en loopt uiteen van mild tot ernstig. Kenmerkende symptomen zijn grove gelaatstreken, frequente bovenste luchtweginfecties, hoorbare ademhaling, obstructief slaap apneu syndroom (OSAS), restrictieve longfunctie, laryngo- en bronchomalacie, cardiovasculaire afwijkingen, hepatomegalie, gewrichtsstijfheid, skeletafwijkingen (dysostosis multiplex), kleine lichaamslengte en overbehairing. Daarnaast worden vaak uitgebreide archipelvlekken en ivoorkleurige huidlaesies op rug, bovenarmen en dijen gezien.

Bij de meest ernstige, neuronopathische vorm treedt progressieve ontwikkelingsachteruitgang op, vaak gepaard met ernstige gedrags- en slaapproblemen. Mogelijke complicaties zijn hydrocefalus, (cervicale) myelopathie, epilepsie en carpaal- of tarsaal tunnelsyndroom. De diagnose wordt doorgaans gesteld tussen de leeftijd van 6 maanden en 3 jaar, wanneer neurologische symptomen zichtbaar worden, meestal beginnend met een spraak-taalachterstand. Tijdens de cognitieve achteruitgang zijn patiënten aanvankelijk hyperactief, later juist passief, vervolgens rolstoelafhankelijk en uiteindelijk bedlegerig. Het overlijden treedt vaak op in de tienerjaren, maar sommige patiënten bereiken de jongvolwassen leeftijd.

### Niet-neuronopathische vorm

Bij de mildere, niet-neuronopathische vorm blijft de intelligentie behouden. Deze patiënten hebben restactiviteit van het enzym, waardoor de overige kenmerken zich langzamer ontwikkelen. De diagnose wordt dan ook vaak pas op latere leeftijd gesteld. Volwassen patiënten hebben vooral luchtwegklachten, waaronder OSAS in combinatie met luchtweg malacie en een restrictieve longfunctie. Heuppijn door skeletafwijkingen komt frequent voor. De levensverwachting varieert van normaal tot overlijden in de vijfde levensdecade, afhankelijk van de ernst van de klinische problemen.

### Intermediaire vormen

Binnen het spectrum van MPS II worden ook patiënten beschreven met een klinisch beloop tussen de niet-neuronopathische en neuronopathische vorm. Dit intermediaire fenotype wordt gekenmerkt door dan wel een stabiele, maar subnormale cognitie dan wel een vertraagde cognitieve achteruitgang, waarbij gedurende langere tijd een stabiele fase met ontwikkelingsstilstand zonder verlies van vaardigheden kan optreden.

## Mucopolysaccharidose type III (ORPHA:581)

Mucopolysaccharidose type III (MPS III), ook bekend als de ziekte van Sanfilippo, is een autosomaal recessieve, progressieve metabole ziekte met een prevalentie van 0,28 tot 4,1 per 100.000 geboorten. De ziekte wordt onderverdeeld in vier subtypen (A, B, C en D), die elk worden veroorzaakt door een deficiëntie van een ander enzym dat betrokken is bij de afbraak van heparansulfaat. Hoewel de klinische kenmerken tussen de subtypen sterk overeenkomen, kan de snelheid van ziekteprogressie variëren. Er bestaat bovendien aanzienlijke variatie in ernst, het moment van eerste symptomen en het verdere ziekteverloop.

**MPS IIIA** wordt veroorzaakt door een tekort aan heparan-N-sulfatase.

**MPS IIIB** ontstaat door een tekort aan N-acetyl- $\alpha$ -D-glucosaminidase.

**MPS IIIC** wordt veroorzaakt door een tekort aan glucosamine-acetyltransferase.

**MPS IIID** ontstaat door een tekort aan acetyl- $\alpha$ -D-glucosamine-6-sulfatase.

### Klinisch beeld

De ziekte kenmerkt zich door een spectrum van milde tot ernstige symptomen. Patiënten presenteren zich doorgaans tussen de leeftijd van 3,5 en 6 jaar, hoewel klachten ook later kunnen ontstaan. De eerste symptomen bestaan meestal uit een ontwikkelingsachterstand en uitgesproken slaap- en gedragsproblemen, waaronder hyperactiviteit en agressie. Epilepsie komt regelmatig voor. Daarnaast kunnen patiënten neurologische complicaties ontwikkelen zoals eerder beschreven bij andere MPS-typen.

Verder hebben patiënten vaak recidiverende KNO-infecties, gehoorverlies en terugkerende diarree. De lichamelijke kenmerken zijn doorgaans mild, maar kunnen bestaan uit een licht grof gelaat, cardiale afwijkingen, milde hepatomegalie en zelden splenomegalie. Ook heupafwijkingen en een lies- of navelbreuk kunnen voorkomen.

Door de progressieve neurodegeneratie ontstaat geleidelijk een toenemende mentale achteruitgang. Patiënten zijn aanvankelijk hyperactief, worden vervolgens passiever, raken rolstoelafhankelijk en worden uiteindelijk bedlegerig. Het overlijden treedt vaak op in de tienerjaren, maar sommige patiënten bereiken de volwassen leeftijd.

### Klinisch spectrum en milde vormen

Net als bij andere MPS-typen is ook bij MPS III sprake van een breed klinisch spectrum. Door verbeterde diagnostische technieken is recent een milde groep volwassen patiënten met MPS IIIA geïdentificeerd. Deze patiënten hebben een normale intelligentie en presenteren zich vooral met cardiale afwijkingen en oogproblemen.

## Mucopolysaccharidose type IV (ORPHA:582)

Mucopolysaccharidose type IV (MPS IV), ook bekend als de ziekte van Morquio, omvat twee autosomaal recessieve aandoeningen. MPS IVA wordt veroorzaakt door een tekort aan het lysosomale enzym galactosamine-6-sulfatase (GALNS), terwijl MPS IVB ontstaat door een tekort aan  $\beta$ -galactosidase. Hierdoor treedt stapeling op van keratan- en chondroïtine-6-sulfaat. De geboorteprevalentie varieert van 0,33 tot 0,38 per 100.000 levendgeborenen.

### Klinische presentatie

De eerste symptomen ontstaan meestal rond het eerste levensjaar. Deze bestaan onder meer uit een kleine lichaamslengte met een korte nek en romp, gewrichtshypermobiliteit (met name van polsen en enkels), pectus carinatum, genu valgum en een gibbus. Opvallend zijn de ernstige botafwijkingen (dysostosis multiplex), die in de nek kunnen leiden tot atlanto-axiale subluxatie. Dit kan druk op het ruggenmerg veroorzaken en resulteren in een (in)complete dwarslaesie, soms al na een geringe val, met als gevolg algehele verlamming en respiratoire insufficiëntie. Deze complicatie kan op zeer jonge leeftijd optreden; tijdige neurochirurgische interventie kan een dwarslaesie voorkomen. Andere neurologische complicaties zijn onder meer hydrocefalus, carpaal- en tarsaal tunnelsyndroom. De handfunctie kan verder beperkt raken door trigger fingers en door de uitgesproken gewrichtshypermobiliteit van de polsen, een kenmerkend aspect van dit type MPS.

Patiënten worden vaak rolstoelafhankelijk in de tweede of derde levensdecade. Door de combinatie van obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) en slappe luchtwegen is nachtelijke beademing regelmatig noodzakelijk. Daarnaast kunnen milde corneatroebeling, hartklep- en vaatafwijkingen en hepatosplenomegalie voorkomen. Sommige patiënten ontwikkelen progressief gehoorverlies.

Beide vormen van de ziekte van Morquio kennen een breed spectrum van ernst, variërend van zeer ernstige tot zeer milde presentaties. Hierdoor kan de diagnose in milde gevallen gemakkelijk worden gemist.

## Mucopolysaccharidosis type VI (ORPHA:583)

Mucopolysaccharidose type VI (MPS VI) is een autosomaal recessieve aandoening die wordt veroorzaakt door een tekort aan *N-acetyl-galactosamine-4-sulfatase*. Hierdoor kunnen dermatan- en chondroïtine sulfaat niet adequaat worden afgebroken. De geschatte incidentie varieert internationaal van 1:248.000 tot 1:1.300.000. In Nederland is een geboorteprevalentie vastgesteld van 0,15 per 100.000 levendgeborenen (ongeveer 1:667.000).

Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een breed spectrum, waarbij zowel de mate van orgaanschade als de snelheid van ziekteprogressie sterk kunnen verschillen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een **rapidly progressive** en een **slowly progressive** vorm. Het verschil tussen beide groepen ligt onder meer in de leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld, de hoogte van de GAG-uitscheiding in de urine en de ernst van de klinische symptomen.

### Klinische kenmerken

Patiënten kunnen in wisselende mate een grof gelaat vertonen, evenals corneatroebeling, verhoogde oogboldruk en nachtblindheid. Daarnaast komen obstructie van de bovenste luchtwegen, obstructief slaap apneu syndroom (OSAS), recidiverende oor- en luchtweginfecties, hartklepafwijkingen, cardiomegalie, een restrictieve longfunctie en tracheobronchomalacie voor. Hepato- en splenomegalie worden eveneens regelmatig gezien.

Skelet- en gewrichtsafwijkingen kunnen leiden tot ernstige groeivertraging. Bij sommige patiënten treedt vroegtijdige sluiting van de schedelnaden op (craniosynostose), wat kan resulteren in

verhoogde intracranieële druk en secundaire ontwikkelingsachterstand. Heuppijn is frequent en kan leiden tot rolstoelafhankelijkheid; operatieve ingrepen zijn vaak noodzakelijk.

Neurologische complicaties zoals hydrocefalus, (cervicale) myelopathie, carpaal- en tarsaal tunnelsyndroom en trigger fingers kunnen eveneens optreden. De mentale ontwikkeling is normaal, tenzij er op jonge leeftijd sprake is geweest van een craniosynostose.

### Prognose

Patiënten met de rapidly progressive vorm van MPS VI overlijden vaak tussen het tiende en dertigste levensjaar, voornamelijk als gevolg van hartfalen en respiratoire complicaties. Personen met de slowly progressive vorm kunnen een normale volwassen leeftijd bereiken, hoewel zij doorgaans aanzienlijke problemen kunnen ondervinden door de progressieve botafwijkingen.

### Mucopolysaccharidosis type VII (ORPHA:584)

Mucopolysaccharidose type VII (MPS VII), ook bekend als het syndroom van Sly, is een autosomaal recessieve aandoening met een sterk variabel klinisch beeld. De ziekte wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym  $\beta$ -glucuronidase.

De meest voorkomende presentatie is hydrops foetalis, die in ernstige gevallen kan leiden tot intra-uteriene sterfte. Patiënten die de zwangerschap overleven en zich op jonge leeftijd presenteren, vertonen vaak een klinisch beeld dat vergelijkbaar is met dat van MPS I (Hurler). Dit kan bestaan uit matige ontwikkelingsachterstand, hepatosplenomegalie, inguinale en umbilicale hernia's, een thoracolumbale gibbus, wervelafwijkingen en een kleine lichaamslengte.

Wanneer de eerste symptomen na het vierde levensjaar optreden, is het ziektebeeld doorgaans milder. Bij 85% van de MPS VII patiënten is er een gemiddelde tot ernstige ontwikkelingsachterstand, er kunnen gedrags- en leerproblemen voorkomen. De skeletafwijkingen zijn in deze groep vaak mild en corneatroebeling ontbreekt.

### Mucopolysaccharidosis type IX

Tot op heden is één patiënt gerapporteerd met deze aandoening. Deze patiënt had periodes met pijnlijke peri articulaire (rond de gewrichten) zwellingen, spontaan verbeterend binnen 3 dagen, milde dysmorphieën, een kleine lengte, normale bewegelijkheid van de gewrichten en een normale intelligentie.

## Samenvatting van de symptomen

### Problemen van het KNO-gebied, luchtwegen en longen

- Recidiverende luchtweg- en KNO-infecties
- Restrictieve longfunctie
- Malacie trachea, onderste luchtwegen
- OSAS
- Gehoorverlies

### Visus- en gehoorstoornissen:

- Cornea clouding (o.h.a. afwezig bij MPS II)
- Verhoogde oogbeldruk
- Nachtblindheid
- Refractieafwijkingen
- Druk op de nervus opticus door een verhoogde druk in het hoofd of door stapeling van GAGs in de schede van de zenuw

### Cardiologische problemen:

- Mitralis-, tricuspidalis, aorta- en pulmonalisklep-insufficiëntie
- Cardiomyopathie

### Voedings-, maag-, darm- en leverproblemen:

- Hepatosplenomegalie
- Slikproblemen, soms gepaard gaande met voedingsdeficiënties
- Diarree/ obstipatie

### Skeletproblemen

- Contracturen gewrichten
- Skeletafwijkingen; dysostosis multiplex
- Craniosynostose
- Knie, èheup en rugproblemen
- Kleine lengte
- Trigger vingers

### Neurologische problemen:

- Carpaal en tarsaal tunnel syndroom
- Hydrocefalus
- Verhoogde intracraniale druk
- Myelumcompressie/ myelopathie
- Epilepsie
- Verstandelijke achteruitgang, in combinatie met slaap- en gedragsproblemen (MPS I Hurler, MPS II neuronopatische vorm, MPS III, MPS VII)

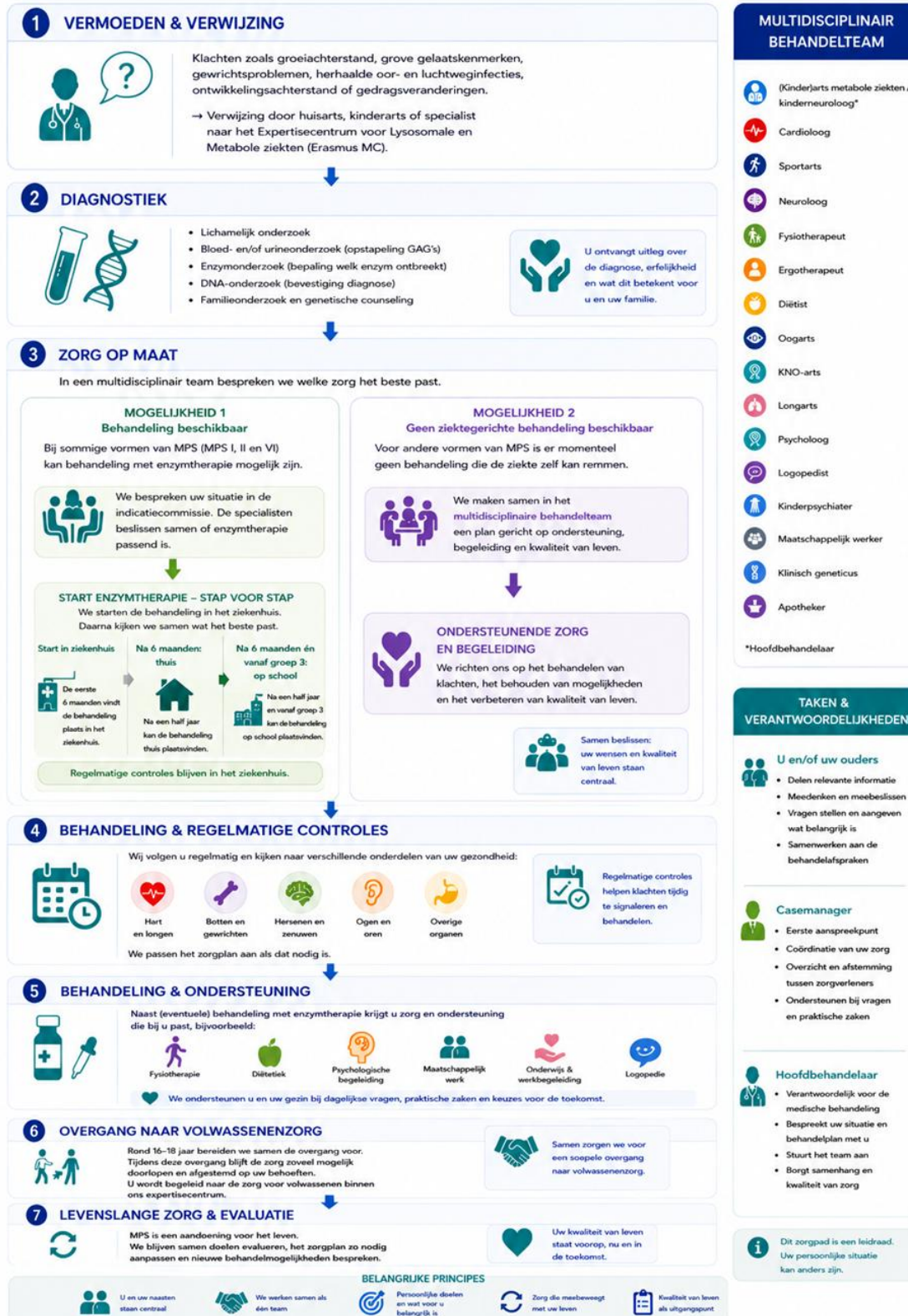
### Overig:

- Grof gelaat
- Stugge huid en haren
- Pearl lesions op de huid
- Meer of grotere archipelvlekken
- Hypertrichose
- Hernia umbilicalis, inguinalis

## Flowchart Mucopolysaccharidose

# ZORGPAD MUCOPOLYSACCHARIDOSE (MPS)

Samen zorgen voor de beste kwaliteit van leven



## 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 door een medisch specialist ingestuurde diagnostiek passende bij een MPS en brengt dit onder de aandacht van de metabole artsen van het CLMZ
- D. Een patiënt wordt met een al gestelde MPS-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 MPS-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 onder). Een bezoek aan de polikliniek metabole ziekten is alleen mogelijk met een officiële verwijzing.

### Diagnostiek

Bij verdenking op een Mucopolysaccharidose (MPS) wordt urineonderzoek verricht (zie zorgpad Lysosomale stapelingsziekten). In de urine wordt zowel een kwantitatieve als kwalitatieve analyse van glycosaminoglycanen (GAG's) uitgevoerd. Op basis van het gevonden GAG-patroon wordt vervolgens enzymdiagnostiek ingezet in leukocyten of fibroblasten. Wanneer een enzymdeficiëntie wordt vastgesteld, wordt DNA-diagnostiek verricht ter bevestiging en specificatie van de diagnose. Als dit nog niet eerder is gebeurd, wordt ook een huidbiopt afgenomen voor het opzetten van een fibroblastenkweek.

### Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken

Ons centrum heeft de beschikking over innovatieve diagnostische technieken zoals metabolomics, proteomics, RNAseq en whole genome sequencing (WGS). WGS wordt sinds 2024 routinematig toegepast in de afdeling klinische genetica bij erfelijkheidsvragen. RNAseq wordt o.a. ingezet bij DNA varianten met onzeker effect op eiwit functie (VUS) en is succesvol gebleken bij nadere karakterisering van varianten in bv genen die coderen voor subunits van het HOPS-CORVET complex, welke het recent beschreven MPS-plus syndroom veroorzaken.

Door de introductie van deze moderne genetische technieken, zoals whole exome sequencing (WES) en whole genome sequencing (WGS), worden tegenwoordig ook mildere en atypische presentaties van MPS herkend die voorheen onopgemerkt bleven.

Sinds maart 2021 is MPS I opgenomen in de landelijke hielprikscreening, waardoor alle patiënten met MPS I in principe vroegtijdig kunnen worden opgespoord.

Na bevestiging van de diagnose is genetische counseling geïndiceerd. Daarnaast wordt aanbevolen om ouders en eventuele broers en zussen te onderzoeken op dragerschap of aanwezigheid van de

aandoening. Prenatale diagnostiek is mogelijk via enzymonderzoek of via analyse van bekende pathogene varianten als deze bij de indexpatiënt zijn vastgesteld. Bij een kinderwens kunnen ouders worden verwezen naar de afdeling klinische genetica voor pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD).

Vroege herkenning van MPS is van belang, gezien de toenemende beschikbaarheid van ziekte modificerende therapieën, waaronder enzymvervangings therapie en genterapie.

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.

## Wie zijn er betrokken bij de behandeling



## Behandeling van problemen

frequenties zijn richtlijnen waarvan kan worden afgeweken

Zie bladzijde 15 samenvatting van de symptomen/ problemen

### KNO-gebied, luchtwegen en longen

#### Betrokkenen:

- Longarts
- KNO-arts
- Audioloog
- Anesthesie
- Thuisbeademingsteam
- Radioloog (beeldvorming)
- Logopedie (slikproblemen)

#### Methode:

- Longfunctie
- MKR
- Beoordeling door KNO-arts en anesthesie en overleg tussen deze disciplines voor intubatie.
- Audiologie (BERA, OAE, tympanogram, vrije veld audiometrie, toon-audiometrie)
- CT-scan of MRI-luchtwegen

#### Frequentie:

##### Longfunctie:

- $\leq 4$  jaar behandeling: ter monitoring effect van therapie: 4x/jaar
- $> 4$  jaar behandeling: 2x/ jaar (en bij volwassenen 1x/jaar)
- Onbehandeld: 2x/jaar (vanaf een leeftijd meestal rond 6 jaar, wanneer ze een longfunctie kunnen blazen)

##### Polysomnografie

- Streven naar 1x/ jaar

##### Audiometrie

- 1x/ jaar

##### Bij indicatie voor operatie:

- Consult en overleg met KNO en anesthesie
- MDO multidisciplinaire team bij hoog risico's OK

##### Bij verdenking malacie

- Consult longarts
- Beeldvorming luchtwegen

##### Bij slikproblemen:

- Consult logopedie

#### Beleid:

- Bij recidiverende luchtweginfecties kan worden gestart met profylactische antibiotica.
- Indien noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar de longarts
- Indien noodzakelijk en voor de patiënt haalbaar, wordt de patiënt via het centrum voor thuisbeademing (CTB) verwezen naar het CTB van de regio waar de patiënt woonachtig is.

- Indien gehoorapparatuur noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar een (regionaal) audiologisch centrum
- Indien noodzakelijk wordt een MOD geplaatst (buisjes in trommelvlies) en/of een ATE (adenotonsilectomie) verricht door de KNO-arts.

### **Visusstoornissen:**

#### **Betrokkenen:**

- Oogarts
- Optometrist

#### **Methode:**

- Oogboldrukmeting
- Fundoscopie
- Optometrie

#### **Frequentie:**

- Eens per jaar

#### **Beleid:**

- Bij verhoging van de oogboldruk wordt gestart met medicatie.
- Bij zwelling van de nervus opticus of atrofie wordt een MRI-hersenen en craniocervicale overgang gemaakt om aanwijzingen voor en problemen leidend tot een verhoogde druk in de hersenen te beoordelen.
- Indien noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar de neurochirurg dan wel de plastisch chirurg.
- De visus-problemen worden vervolgd en het recept voor de bril wordt zo nodig aangepast.

### **Cardiologische problemen**

#### **Betrokkenen:**

- Cardioloog

#### **Methode:**

- Echo, ECG en consult cardioloog

#### **Frequentie:**

- Op enzymtherapie, bij baseline, 6 (alleen echo en ecg) en 12 maanden.
- Vervolgens om het jaar, tenzij cardioloog de indicatie tot frequentere controles stelt.

#### **Beleid:**

- Cardiale medicatie
- Operatieve klepvervangning
- ERT (cardiomyopathie)

### **Maag-, darm-, lever en voedingsproblemen:**

#### **Betrokkenen:**

- Arts metabole ziekten
- Diëtiste
- Logopediste/KNO-arts
- MDL-arts

#### **Beleid:**

- Indien noodzakelijk kan medicatie worden gestart zoals laxantia.
- Indien noodzakelijk wordt op basis van de voedingslijst een dieetadvies gegeven
- Aanpassing van de consistentie van voeding en drinken iom logopediste

- Bij ondergewicht en/of slikproblemen wordt vroegtijdig overlegd over het plaatsen van een Percutane Endoscopische Gastrostomie (PEG): een voedingssonde die direct in de maag ligt waardoor voeding kan worden gegeven. Dit om te voorkomen dat door voortgaande stapeling en dus een toenemend risico bij intubatie het plaatsen van een PEG onmogelijk wordt. Deze wordt meestal na ½ jaar omgezet naar een Mickey-button.
- Zo nodig wordt de patiënt verwezen naar de arts maag-darm en leverziekten.

## **Skeletproblemen**

### **Betrokkenen:**

- Orthopedie
- Revalidatie, ergotherapie
- Fysiotherapie
- Bewegingswetenschapper/ Sportarts

### **Methode:**

- Skelet foto's, CT-scan botten (EOS imaging)
- Bone expert
- Dexascan
- Fysiotherapeut (6MWT, goniometrie)
- Consult orthopedie
- Consult plastische chirurg indien nodig
- Consult kinderendocrinoloog

### **Frequentie:**

- Een keer per jaar, indien noodzakelijk frequenter

### **Beleid:**

- Zo nodig kan de orthopeed besluiten tot een operatieve correctie
- Bij achterblijvende groei kunnen kinderen verwezen worden naar de kinderendocrinoloog
- De fysiotherapeuten en de sportarts kunnen adviezen geven over fysiotherapie en training
- De revalidatiearts verwijst naar een regionale revalidatiearts en kan specifieke adviezen geven t.a.v. MPS
- Consult plastische chirurg als er aanwijzingen zijn voor een craniosynostose

## **Neurologische en hand-problemen**

### **Betrokkenen:**

- Neuroloog/ kinderneuroloog
- Neurochirurg
- Neuropsycholoog
- Handenteam van plastische chirurg
- Maatschappelijk werker
- Kinderpsychiatrie

### **Methode:**

- EMG/echo n.medianus in verband met carpaal tunnel syndroom, EEG, SEP
- MRI hersenen, craniocervicale overgang en gehele wervelkolom.
- BSID-III-NL t/m ontwikkelingsleeftijd van 3,5 jaar, WPPSI-III-NL tot ontwikkelingsleeftijd 6 jaar, WISC-V-NL vanaf ontwikkelingsleeftijd van 6 jaar, WAIS vanaf ontwikkelingsleeftijd van 16 jaar (MPS I-Hurler, nog niet duidelijke of neuronopatische vorm van MPS II, MPS III en MPS VI jaarlijks. MPS I Scheie, niet neuronopatische vorm van MPS II elke 2 jaar, MPS IV en MPS VI bij diagnose en op de leeftijd van 3, 6, 11, 15 en 20 jaar).

- Neuropsychologische functiestesten vanaf de leeftijd van 4 jaar (Boston Naming test, NEPSY, Bourdon-Vos, Rey Complex Figure Test, 15 woorden test, BAD)
- Gedragsvragenlijsten: Vineland Screener 0-6 jaar, CBCL, Sensory Profile, OBVL of NOSIK, bij slaapproblemen: slaapverstoringsvragenlijst (SDSC)
- Consult (kinder-)neuroloog
- Consult kinderpsychiater (gecombineerde poli met kinderneuroloog)

#### **Frequentie:**

- EMG: 1x/jaar (echo polsen)
- MRI: 1x/ jaar
- NPO (IQ, neuropsychologische functietesten en gedragsvragenlijsten): MPS I-Hurler, nog niet duidelijke of neuronopatische vorm van MPS II, MPS III en MPS VI jaarlijks. MPS I Scheie, niet neuronopatische vorm van MPS II, MPS IV en MPS VI bij diagnose en op de leeftijd van 3, 6, 11, 15 en 20 jaar.
- EEG en SEP op indicatie
- Consult (Kinder-) neuroloog:
- ≤4 jaar behandeling: 4 x per jaar
- >4 jaar behandeling: 2 x per jaar daarna

#### **Onbehandeld:**

- 2 keer per jaar, als snelle achteruitgang en ernstige gedrag-slaapproblemen frequenter

#### **Beleid:**

- Bij aanwezigheid van een CTS op het EMG en echo of TTS o.b.v. de kliniek dan wel trigger fingers wordt verwezen naar het handenteam (plastische chirurg).
- Bij afwijkingen op de MRI passend bij een verhoogde (idiopathische) intracranieële druk kan een LP met drukmeting worden verricht (onder narcose) indien de vernauwing van de craniocervicale overgang dit toelaat en er geen risico voor inklemming is. Bij aanwezigheid van een verhoogde druk wordt dit 2 maal herhaald. Wanneer een LP niet mogelijk is kan in overleg met de neurochirurg een 24u meting van de druk in de schedel middels een drukschroef gedaan worden. Bij persisteren van de verhoogde druk wordt verwezen naar de neurochirurg voor de plaatsing van een ventriculo-peritoneale (VP) drain. Bij een hydrocefalus wordt verwezen naar de neurochirurg.
- Bij afwijkingen op de MRI passend bij een myelopathie wordt een SEP verricht en een MRI van het gehele myelum gemaakt. Bij afwijkingen op de SEP passend bij een myelopathie wordt verwezen naar de neurochirurg. Samen met de kinderneuroloog wordt overwogen of een laminectomie al dan niet met stabilisatie van de wervelkolom moet worden verricht.
- Bij verdenking op epilepsie wordt (indien mogelijk gezien de gedragsproblemen) een EEG verricht. Bij een anamnese van epilepsie en afwijkingen op het EEG wordt gestart met anti-epileptica.
- Bij inslaapproblemen worden gedragsadviezen gegeven door de neuropsycholoog en wordt in overleg met de kinderneuroloog gestart met melatonine. Bij ernstige in- en doorslaapproblemen vaak in combinatie met hyperactiviteit en impulsiviteit dan wel prikkelbaarheid wordt door de kinderneuroloog en kinderpsychiater met ouders overlegd over de start van bijvoorbeeld hydroxyzine, dipiperon of risperidon.
- Bij gedragsproblemen wordt verwezen naar de neuropsycholoog. Indien noodzakelijk wordt door de kinderneuroloog en de kinderpsychiater met ouders overlegd over de start van dipiperon dan wel risperidon.
- Bij sociale problematiek van ouders en/of kind wordt verwezen naar de medisch maatschappelijk werker.

- Bij verwerkings- of aanpassingsproblematiek van patiënt, ouders, broers of zussen waarbij meer zorg nodig is dan bij controle in het CLMZ door de neuropsycholoog kan worden gegeven, wordt verwezen naar een 1<sup>e</sup> lijns kinderpsycholoog.

## **Sociale situatie en zelfstandigheid**

### **Problemen:**

- Problemen in het dagelijks leven en/of het gezin die betrekking hebben op het hebben van een chronische aandoening of het hebben van een kind/ broer of zus met een chronische aandoening. Deze problemen beslaan een breed spectrum van opvoeding, verwerking, omgang, volwassen worden, werk, vakantie, sport enz.

### **Methode:**

- Alle patiënten partner dan wel hun ouders maken bij een eerste bezoek aan het CLMZ kennis met de medisch maatschappelijk werker en de (neuro)psycholoog. Beide disciplines inventariseren in dit 1<sup>e</sup> consult de gezinssituatie en leggen ouders en patiënt uit wat zij voor hen kunnen betekenen.
- De neuropsycholoog ziet alle patiënten een keer per jaar.
- De revalidatiearts ziet alle patiënten een keer per jaar in het CLMZ. Zij verwijst naar een revalidatiearts in de regio waar de patiënt woonachtig is.
- Neuropsycholoog, medisch maatschappelijk werker en coördinerende artsen overleggen een keer per 2 weken in het multidisciplinaire psychosociale overleg.
- Een keer per jaar neemt een van de gespecialiseerde verpleegkundigen met patiënt en partner dan wel ouders het individuele zorgplan door. Dit ter vergroting van de kennis van de aandoening, behandeling en complicaties en ter verbetering van het zelfmanagement. Naar aanleiding van deze bespreking wordt samen met de verpleegkundige en de casemanager doelen gesteld t.a.v. kennis en zelfmanagement voor het komende jaar.
- Bij volwassen patiënten wordt op indicatie een neuropsychologisch onderzoek gedaan.

### **Beleid:**

- Bij problemen met de behandeling op de polikliniek (bijvoorbeeld prikangst) of kliniek (angst voor een operatie) kan de afdeling pedagogische zorg of neuropsycholoog in consult geroepen worden ter begeleiding van de patiënt. Verder is er ook een comfortkamer waaronder sedatie (lachgas) bloedafnames verricht kunnen worden.
- De neuropsycholoog en het medisch maatschappelijk werk kunnen zo nodig verwijzen naar elkaar, de (kinder)psychiater of een eerste lijns(kinder)psycholoog.
- Patiënt/ ouders zien de medisch maatschappelijk werker op indicatie vaker.
- Bij volwassen patiënten wordt op indicatie doorverwezen naar de psycholoog of wordt indien nodig medisch maatschappelijk werk betrokken.

## **Erfelijkheid**

### **Betrokkenen:**

- Kinderarts
- Klinisch geneticus

### **Beleid:**

- Geven van informatie over de erfelijkheid
- Indien behoefte aan aanvullende informatie en bij vragen over de erfelijkheid bij bijvoorbeeld kinderwens verwijzing naar een klinisch geneticus.
- Bij kinderwens kan verwezen worden naar het de klinische genetica voor pre-implantatie diagnostiek (dit zal via de klinische genetica verlopen).

- Bij zwangerschap kan verwezen worden naar de Gynaecologie/ verloskunde en de Klinisch geneticus in verband met een prenatale diagnostiek.

## **Comfortzorg**

### **Betrokkenen:**

- Kindercomfort team Sophia
- Kinderarts/ internist metabole ziekten/ kinderneuroloog
- Anesthesist pijnteam
- Verpleegkundige
- Huisarts
- Thuiszorgorganisatie
- Maatschappelijk werk
- Neuropsycholoog
- Perifere medisch specialist

### **Methode:**

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. Ook wordt beschreven welke maatregelen in de thuissituatie kunnen worden genomen bij klachten zoals pijn en benauwdheid.

In deze fase wordt het comfortteam en/of de huisarts betrokken. Zo nodig wordt 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.

## Behandeling

Voor MPS I-Scheie, MPS II en MPS VI is enzymtherapie de enige geregistreerde behandeling. Voor patiënten met MPS I is bij jonge kinderen met het meest ernstige Hurler fenotype hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) de therapie van keuze. HSCT dient vroeg plaats te vinden; bij voorkeur voor het tweede levensjaar zodat schade aan de hersenen beperkt is.

## Enzym vervangingstherapie (ERT) bij MPS I, II en VI

Voor MPS I, II en VI is er sinds 2003 enzymtherapie (ERT) beschikbaar. Het gaat hierbij om een intraveneuze behandeling, die erop gericht is het enzymtekort in alle lichaamscellen (behalve de hersenen en het kraakbeen), en met name die van de doelorganen die zijn aangedaan, aan te vullen. De nu beschikbare behandelingen richten zich op de mannose 6-fosfaat receptor op het celoppervlak.

In Nederland worden patiënten MPS IVA momenteel niet meer behandeld met ERT i.v.m. onvoldoende aanwijzingen t.a.v. de werkzaamheid.

## Hoe werkt dit?

De mannose 6-fosfaat receptor speelt in elke lichaamscel een belangrijke rol bij de opname van lysosomale enzymen en het vervoer naar het lysosoom. Normaal gesproken maakt elke lichaamscel zijn eigen lysosomale enzymen. De erfelijke code van het lysosomale enzym wordt afgelezen in het RER, een orgaan van de cel waar de lysosomale enzymen worden geproduceerd en voorzien van suikerketens (geglycosyleerd). Tijdens het transport door het Golgi naar het lysosoom vinden aanpassingen plaats (post-translationele modificatie) zoals het toevoegen van de mannose-6-fosfaat-groep. Bij het uiteindelijk transport naar het lysosoom speelt de mannose 6-fosfaat receptor, die de mannose 6-fosfaat groepen aan de suikerketens van het eiwit herkent, een cruciale rol. De mannose 6-fosfaat receptor (M6P/IGFII receptor) wordt niet alleen geëxposeerd in de cel, maar ook geëxposeerd op het celoppervlak. Zo kunnen (exogene) lysosomale enzymen in de bloedstroom, die mannose 6-fosfaatgroepen bevatten, naar het lysosoom worden getransporteerd.

Niet alle organen zijn even goed toegankelijk voor enzymtherapie. Zo vraagt penetratie van de hartkleppen, botten en met name de groeiplaat en gewrichtskraakbeen specifieke aandacht. Ook kan enzymtherapie de bloed-hersen-barrière niet passeren.

Enzymtherapie is daardoor wel in staat de contracturen van de gewrichten te versoepelen (voornamelijk de schouders), de grote van de lever te normaliseren, de hartfunctie te verbeteren, luchtweg- en KNO-infecties te verminderen en de longfunctie te verbeteren. Over het algemeen voelen patiënten zich beter en hebben meer energie. Helaas kan enzymtherapie de problemen aan de hartkleppen, botten, groei en de mentale achteruitgang niet verhelpen.

## Toepassing enzymtherapie

De patiënt krijgt een keer per week een intraveneuze infusie. Deze therapie wordt voor MPS I, II en VI gecoördineerd door het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) en voor MPS I ook door het AMC. In bijlage 4, 5 en 6 zijn de voorwaarden en verantwoordelijkheden van ERT en infuusschema's en Noodplan infusie geassocieerde reacties beschreven.

### 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 aangevuld met een medisch ethicus/ jurist en een onafhankelijke voorzitter vanuit het UMCU. Gezondheidswinst, bijwerkingen, en risico's voor de patiënt worden hierbij afgewogen (Bijlage 1 – indicatiecommissie). Deze commissie komt 5 keer per jaar samen. 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 behandelend team en 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. Ook 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.

### Garantie van veiligheid van enzymtherapie infusen

Om een veilige setting te creëren voor de ERT zijn de volgende maatregelen getroffen:

- A. ½ jaar ERT onder tavegil op de dagverpleging onder leiding van gespecialiseerde verpleegkundigen. Wanneer zich na ½ jaar enzymtherapie in het ziekenhuis geen infuusreacties hebben voorgedaan, kan de behandeling verplaatst worden naar huis.
- B. Thuiszorg via speciaal geschoolde verpleegkundige in ons centrum van een organisatie met landelijke dekking en een centraal aanspreekpunt
- C. Monitoring van de thuiszorg middels evaluatie (en thuisbezoeken door gespecialiseerde verpleegkundigen van het CLMZ)
- D. Bereikbaarheid van het CLMZ middels de nood 06-telefoon ma t/m vrijdag van 8 tot 20
- E. Infusen mogen alleen gegeven worden ma t/m vrijdag van 8 tot 20 om laagdrempelige bereikbaarheid van het centrum te kunnen garanderen.
- F. Scholing van de apotheken die ERT bereiden
- G. Monitoring van de apotheken die ERT bereiden door de apotheker betrokken bij CLMZ
- H. Infusen mogen niet thuis in de koelkast worden bewaard, maar in een apotheek in de buurt
- I. Nauwkeurige monitoring van de planning van de infusen.

### Therapie in het ziekenhuis

De therapie vindt het eerste half jaar in het ziekenhuis plaats. De eerste 26 weken krijgt de patiënt tavegil voor start van therapie. In geval van een infuusreactie wordt het infuusschema vertraagd dan wel wordt extra premedicatie gegeven. Na 26 weken wordt de tavegil gestopt. Wanneer het infuus zonder tavegil verdragen wordt, kan de patiënt overgeplaatst worden naar huis.

### Thuis therapie (bijlage 2)

Wanneer de gezondheid van de patiënt stabiel is en de patiënt geen infuusreacties heeft, dan wel wanneer deze onder controle zijn, kan de therapie na een half jaar ook thuis toegediend worden onder begeleiding van een speciaal daarvoor geschoolde thuisverpleegkundige.

Voor de thuis therapie 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

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

Elke patiënt heeft een infusiekaart thuis. Hierin zitten de recepten, infusieschema's, uitgebreide informatie over de aandoening en de therapie en het nummer van de noodtelefoon (bereikbaarheids telefoon). De verpleegkundige noteert in de infusiekaart de controles en bijzonderheden tijdens het infuus en wordt het infuus en de standen afgetekend. Deze infuuskaart wordt elk bezoek aan het ziekenhuis meegenomen.

Infusen mogen plaatsvinden tussen 8.00 en 20.00 u. van maandag t/m vrijdag. Gedurende deze periode is de noodtelefoon bereikbaar zodat problemen die optreden voor en tijdens infusen met enzymtherapie direct kunnen worden besproken. Laagdrempelig vindt contact plaats tussen de kinderartsen of verpleegkundigen van het CLMZ en de verpleegkundigen van de thuiszorgorganisatie. Het nummer van de noodtelefoon staat in de infusie kaart. Infusen mogen thuis niet in de koelkast worden bewaard.

Een maal per jaar vindt een procesevaluatie plaats van de gang van zaken rondom de enzymtherapie thuis met de apotheek, de thuiszorgorganisaties en de coördinatoren van de enzymtherapie thuis.

Na een half jaar thuistherapie in de woning van de patiënt, kan de patiënt wanneer hij naar groep 3 of hoger gaat worden behandeld op school. Hiertoe wordt toestemming gevraagd aan school en wordt de school bezocht door de verpleegkundige die de thuistherapie coördineert. Op de middelbare school wordt de therapie thuis gegeven.

### **Verzetten van infusen**

Om te voorkomen dat miscommunicatie leidt tot het niet gebruiken van een infuus, bestaan duidelijke afspraken over de communicatie rondom het verzetten van infusen. De thuiszorgorganisatie stuurt het verzoek om het infuus te verzetten naar het centrum voor lysosomale en metabole ziekten. Bij voorkeur 6 weken van tevoren. De verpleegkundige van het CLMZ communiceert met de behandelend arts en de verantwoordelijke voor de enzymtherapie op de apotheek van het Erasmus MC ([metaboolapotheek@erasmusmc.nl](mailto:metaboolapotheek@erasmusmc.nl)). Bij goedkeuring van het verzetten van de therapie door de behandelend arts neemt de verantwoordelijke van de metabole apotheek contact op met de thuisapotheek voor de verplaatsing van de datum of de plaats van het infuus en bevestigt de verplaatsing per mail aan de thuiszorg en het team van het centrum voor metabole en lysosomale ziekten.

### **Noodprotocol**

Patiënten met Mucopolysaccharidose zijn zeer moeilijk te intuberen. Door de stapeling in het KNO-gebied kan de hypofarynx/ larynx nauw zijn. De mondopening kan beperkt zijn. Echter door het risico van hypoplasie van de dens in combinatie met stapeling rondom het ruggenmerg (myelum) op de craniocervicale overgang (overgang van schedel naar nek) kan overstrekken van de nek leiden tot een myelopathie of zelfs een volledige of partiële dwarslaesie geven. De patiënt moet bij ingrepen daarom in een gespecialiseerd Academisch centrum, zo nodig in aanwezigheid van een KNO-arts, fibroscopisch worden geïntubeerd.

### **Onderzoek**

Onderzoek: Alle patiënten worden geïnformeerd over het gestandaardiseerde follow-upprotocol 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, waaronder fase 1–3 klinische studies, real-world effectstudies en observationeel onderzoek naar het natuurlijke beloop. 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, waaronder nieuwe vormen van enzymtherapie en genetische behandelingen.

Bij het opzetten van onderzoek wordt samengewerkt met de patiënten raad. Uitkomsten van onderzoek worden met patiënten gedeeld via nieuwsbrieven en tijdens de jaarlijkse bijeenkomst op de patiënten dagen.

### **Nieuwe ontwikkelingen**

Recente ontwikkelingen binnen enzymtherapie omvatten zowel de introductie van ERT voor aandoeningen zoals MPS VII als de ontwikkeling van zogenoemde fusion proteïns, bijvoorbeeld voor MPS II, waarbij het enzym via een specifieke ‘tag’ de bloed-hersenbarrière kan passeren en daarmee, in tegenstelling tot conventionele enzymtherapie, mogelijk ook de hersenen kan bereiken. Indien er voor deze medicijnen goedkeuring/ toelating komt voor gebruik in Nederland, zullen deze worden opgenomen in het behandelarsenaal voor patiënten binnen ons expertisecentrum. Er wordt dan met zorg door de indicatiecommissie een richtlijn opgesteld welke patiënten hiervoor in aanmerking komen.

Daarnaast zullen er in de komende jaren waarschijnlijk ook klinische studies verricht worden met – verschillende vormen van – genterapie. Doordat wij alle patiënten reeds gestandaardiseerd volgen, zijn we in staat om snel de patiënten te identificeren die eventueel voor deelname hieraan in aanmerking komen.

### **Gestandaardiseerde follow-up (bijlage 3)**

Patiënten worden vervolgd volgens een gestandaardiseerd zorgpad 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.

Behandeling door een multidisciplinair team is een vereiste, omdat meerdere organen zijn aangedaan .

### **Poliklinische controle hoofdbehandelaar**

#### ***Behandeld ERT***

≤ 4 jaar: 1 x per 3 maanden

>4 jaar: 1 x per 6 maanden

#### ***Onbehandeld***

1 keer per 6 maanden (en bij volwassenen 1x/jaar)

## 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 hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten gedurende het hele leven.

Een groot deel van de patiënten met Mucopolysaccharidose worden 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. Er wordt hiervoor gebruik gemaakt van een speciaal ontwikkeld Young Adult Programma, dat ervoor zorgt dat dit proces zo goed mogelijk verloopt. Er is een speciale transitie coördinator die dit proces monitort. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige, gestructureerde en duidelijke overdracht, waaronder medische voorgeschiedenis, actuele problematiek, medicatieoverzicht, psychosociale aspecten en relevante bijzonderheden. Daarnaast begeleidt de kinderarts de jongere en diens ouders gedurende het gehele traject en bereidt de jongere voor op de verantwoordelijkheden binnen de volwassenenzorg.

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 formeel hoofdbehandelaar.

### Vorbereidende fase

Om de zelfstandigheid en eigen regie van de jongere te bevorderen, wordt hij of zij al voor 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, ontwikkelen van zelfvertrouwen in het nemen van gezondheidsbeslissingen, zelfstandig medicatiebeheer en plannen van afspraken, en groei in autonomie en participatie in medische besluitvorming. De intensiteit en aanpak binnen deze fase worden afgestemd op het ontwikkelingsniveau, de belastbaarheid en voorkeuren van de jongere.

Rond de 16<sup>de</sup> verjaardag wordt de jongvolwassenen besproken in het transitieoverleg, waarbij de metabool kinderartsen, metabool internisten, de diëtisten en verpleegkundig specialisten en consulenten van de kindergeneeskunde en volwassengeneeskunde en zo nodig andere betrokken behandelaren aanwezig zijn. Hier worden alle aandachtspunten besproken en wordt een individueel transitieplan gemaakt.

### Gezamenlijke transitiefase

Vlak voor de definitieve overdracht vinden twee gezamenlijke consulten plaats, het eerste consult is nog door de kinderarts, waarbij de verpleegkundig specialist en metabool internist van de volwassen kant kennis maken. Tijdens dit consult wordt de volledige medische voorgeschiedenis en huidige

gezondheidstoestand besproken, wordt besproken hoe het op psychosociaal gebied gaat, 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, en worden afspraken gemaakt over het vervolgtraject in de volwassenenzorg. Tijdens het tweede consult neemt de internist metabole ziekte de behandeling over en neemt de kinderarts metabole ziekten afscheid. Bereikbaarheid van het volwastenteam wordt uitgebreid besproken en de patiënt of (als er een verstandelijke beperking is) zijn/haar verzorgers krijgen een zakkaartje met alle belangrijke telefoonnummers en email adressen. Het noodprotocol wordt geupdate. Vanaf dit consult zijn de internisten metabole ziekten hoofdbehandelaar. Deze gezamenlijke consulten waarborgen dat de jongere, ouders en beide specialismen goed zijn voorbereid op de overgang.

#### **Afronding van de transitie**

Wanneer de medische situatie van de jongere minimaal zes maanden stabiel is, wordt de transitie definitief afgerond. De patiënt wordt formeel overgedragen aan de volwassenenzorg, wordt vervolgd op het spreekuur van de internist metabole ziekten als primaire behandelaar, en blijft, indien nodig, ondersteund worden door andere disciplines binnen het multidisciplinaire team.

## 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 medeverantwoordelijk 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.

### Case manager

- 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.
- Deze taak kan uitgevoerd worden door de verpleegkundig specialist danwel door de hoofdbehandelaar te weten de kinderarts, metabole arts, kinderneuroloog of internist metabole ziekten.

### Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met Mucopolysaccharidose die behandeld worden binnen het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten is de kinderarts metabole ziekten/ kinderneuroloog of de internist de hoofdbehandelaar en als zodanig ook de casemanager.

### Taakverdeling:

- Kinderen < 18 jaar
- De kinderarts Metabole Ziekten 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 16 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. Echter na het 18<sup>e</sup> jaar is de internist in principe de hoofdbehandelaar indien anders afgesproken. 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. Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten/ internist is 24 uur per dag 7 dagen per week bereikbaar.

## Kerntaken hoofdbehandelaar:

- Coördinatie van het gehele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars / overige zorgverleners.
- Informeren ouders en patiënt over symptomen van de ziekte, te verwachten prognose, behandelopties, beschikbare patiënten informatie en aanwezigheid van patiëntenvereniging (patiëntenvereniging Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS, <https://www.stofwisselingsziekten.nl/>).
- Informeren van alle betrokkenen binnen het multidisciplinaire behandelteam en terugkoppelen bevindingen aan alle medebehandelaars.
- Voorzitten van multidisciplinair overleg, presenteren van patiënt in indicatie commissie, zorgdragen voor verslaglegging van MDO in het elektronisch dossier van de patiënt.
- Mondeling en desgewenst schriftelijk voorlichten van ouders en medebehandelaars ten aanzien van uitkomst multidisciplinair overleg.
- Jaarlijks schriftelijk informeren van patiënt en ouders, betrokken behandelaren (huisarts, arts streekziekenhuis, etc.) buiten het expertisecentrum over algemene gezondheid, therapie effect en ziektebeloop.
- Verantwoordelijk voor het opstellen van aanvullende behandelplannen zoals zorgplan in palliatieve fase (comfort zorg) met vastlegging van de taken en verantwoordelijkheden van de verschillende specialisten (o.a. hoofdbehandelaar Erasmus MC, huisarts, thuiszorg, perifeer medisch specialist).
- 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 een MPS. Vanaf deze leeftijd zijn de kinderarts metabole ziekten / internist en/of kinderneuroloog / neuroloog gezamenlijk hoofdbehandelaar.
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten / neuroloog is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar.

De bereikbaarheid van het expertisecentrum is 24 uur per dag, 7 dagen per week gegarandeerd. Patiënten met acute problemen, en artsen van andere instellingen, kunnen te allen tijde contact opnemen via de centrale van het Erasmus MC met de dienstdoend kinderarts of internist metabole ziekten. De internisten metabole ziekten hebben ook een spoed 06-nummer dat patiënten die kunnen ontregelen direct mogen bellen in acute situaties. Wanneer de hoofdbehandelaar afwezig is, wordt de zorg zonder onderbreking overgenomen door een van de andere specialisten voor erfelijke metabole ziekten binnen het team.

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

Voor vragen en problemen die geen spoed vereisen, kunnen patiënten tijdens kantooruren telefonisch contact opnemen met de polikliniek Erfelijke Metabole Ziekten, die bereikbaar is voor advies, het plannen van afspraken en overige niet urgente zaken.

## 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 1)*

Deze multidisciplinaire commissie bestaat uit interne en externe experts – allen met ruime ervaring m.b.t. MPS – aangevuld met een onafhankelijk medisch ethicus/ jurist. Alle nieuw gediagnostiseerde 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.

### *Werkoverleg (wekelijks)*

Elke maandag en woensdagochtend vindt er aan het begin van de dag overleg plaats tussen de arts-onderzoekers, verpleegkundig consulenten 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.

### *Patiëntenbespreking (op indicatie)*

Tijdens dit multidisciplinaire overleg met de arts-onderzoekers, kinderarts metabole ziekten/ neuroloog/ kinderneuroloog/ metabool internist al dan niet aangevuld met revalidatiearts, sportarts, orthopeed, kinderpsychiater en logopedist worden alle patiënten 2/ jaar besproken; de adviezen die hieruit voortkomen worden aan de patiënten teruggekoppeld.

### *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 artsen, verpleegkundigen 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 MPS-patiënten besproken.

### *Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen)*

In dit overleg worden de sociale en (neuro)psychologische problematiek besproken van de MPS-patiënten. Samen met maatschappelijk werk en (neuro)psychologen.

### *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 klinisch genetisch (research)laboratorium worden besproken. Hierbij zijn alle onderzoekers en klinici vanuit het CLMZ betrokken. Voordrachten voor deze meeting worden tevens verzorgd door andere experts op het gebied van MPS nationaal en internationaal.

### *Patiëntenraad (2x per jaar)*

Ieder half jaar is er een overleg waarbij zowel de hoofdbehandelaars, verpleegkundig consulenten, 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**

2 keer per jaar worden

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**

### **Acute vragen**

De metabole artsen, zowel de metabool kinderartsen als internisten zijn via onderstaande telefoonnummers 24/7 bereikbaar voor acute vragen.

### **Acute vragen tijdens kantooruren**

Bij acute vragen tijdens kantooruren zijn de verpleegkundigen het eerste aanspreekpunt.

- kinderen: 06-86 553 120
- volwassenen: 06-50032576

### **Acute vragen buiten kantooruren**

Bij acute vragen buiten kantooruren en in het weekend (vrijdag t/m zondag) kunt u contact opnemen met de receptie van het Erasmus MC. Vraag hierbij naar de dienstdoende metabool kinderarts of internist.

Telefoonnummer: 010-704 07 04

### **Niet-acute vragen**

Voor niet-acute vragen kunt u een e-mail sturen naar:

- kinderen: [clmz@erasmusmc.nl](mailto:clmz@erasmusmc.nl).
- volwassenen: [mpps@erasmusmc.nl](mailto:mpps@erasmusmc.nl).

### **Verzetten van afspraken**

Voor het verzetten van een afspraak kunt u een e-mail sturen naar:

- kinderen: [clmz@erasmusmc.nl](mailto:clmz@erasmusmc.nl).
- volwassenen: [mpps@erasmusmc.nl](mailto:mpps@erasmusmc.nl).

### **Bij problemen met een afspraak op dezelfde dag kunt u bellen naar:**

- kinderen: 06-86 553 080
- volwassenen: 06-50032576

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 Mucopolysaccharidose, 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:

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.

- a. Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager zijn.
- b. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts of internist metabole ziekten of (kinder-)neuroloog die hoofdbehandelaar is.
- c. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten/ neuroloog beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- d. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- e. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
  - Kinderarts / internist
  - (Kinder)neuroloog
  - Fysiotherapeut
  - Diëtist (logopedist)
  - Revalidatiearts
  - Longarts
  - Arts centrum voor thuisbeademing
  - (Kinder)cardioloog
  - Klinisch geneticus
  - (Neuro)psycholoog
  - Maatschappelijk werker
  - Apotheker
  - Verpleegkundig specialist
- f. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
  - KNO-arts
  - MDL-arts
  - Anesthesist
  - Oogarts
  - Orthooped, sportarts
  - Plastische chirurg
  - Neurochirurg
- i. Het leeftijd overstijgende karakter van het multidisciplinaire team zorgt voor een intensief contact tussen behandelaars over leeftijdsgrenzen heen. Hierdoor wordt levensloopgeneeskunde gewaarborgd en zijn alle specialisten bij transitie van de kinder- naar de volwassen leeftijd goed op de hoogte van de patiënt. Bij de ontwikkeling van kind naar

volwassen is er zo geen sprake van grote transitie, maar van een meer vanzelfsprekende overgang.

- j. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
- k. Er is een schriftelijk noodprotocol beschikbaar voor de zorgverleners (o.a. thuisverpleegkundige, arts regionaal ziekenhuis) met betrekking tot infusie-gerelateerde reacties
- l. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken met de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog, internist metabole ziekten en neuroloog.
- m. Bij transitie van zorg rondom het bereiken van de volwassen leeftijd vindt een uitgebreide mondelinge en schriftelijke overdracht plaats.
- n. Jaarlijks worden betrokken patiënt en familie, behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapt, revalidatiecentrum) schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
- o. Uitslagen van onderzoeken worden binnen 4 weken met de patiënt besproken. Indien dit niet mogelijk is wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld.
- p. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
- q. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- r. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten.
- s. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

## Referenties

- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB.** Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics.* 2000 Jan;105(1):e10
- Aldenhoven M, de Koning TJ, Verheijen FW, Prinsen BH, Wijburg FA, van der Ploeg AT.** De Sain-van der Velden MG, Boelens J. Dried blood spot analysis: an easy and reliable tool to monitor the biochemical effect of hematopoietic stem cell transplantation in hurler syndrome patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 May;16(5):701-4
- Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, Bierings MB, Versluys B, van Hasselt PM, Wijburg FA, van der Ploeg AT, Wynn RF, Boelens JJ.** Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jun;21(6):1106-9.
- Alpöz AR, Coker M, Celen E, van Diggelen OP, Huijman JGM.** The oral manifestations of Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 632-637
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M.** Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1011-7.
- Bondeson ML, Dahl N, Malmgren H, Kleijer WJ, Tønnesen T, Brands MM, Gungor D, van den Hout JM, Karstens FP, Oussoren E, Plug I, Boelens JJ, van Hasselt PM, Hollak CE, Mulder MF, Gozalbo ER, Smeitink JA, Smit GP, Wijburg FA, Meutgeert H, van der Ploeg AT** 2014. Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross sectional survey *J Inherit Metab Dis* jul 22
- Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, Hop WC, Oussoren E, Helbing WA, van der Ploeg AT** 2013. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI *J Inherit Metab Dis* 2013 Mar;36(2):227-34
- Brands MM, Oussoren E, Ruijter GJ, Vollebregt AA, van den Hout HM, Joosten KF, Hop WC, Plug I, van der Ploeg AT.** 2013. Up to five years' experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol Genet Metab.* 2013 May;109(1):70-6.
- Brands M, Roelants J, de Krijger R, Bogers A, Reuser A, van der Ploeg A, Helbing W.** 2013. Macrophage involvement in mitral valve pathology in mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A.* 161A(10):2550-3
- Brands MM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Nobel W, Ruijter GH, Ozkan L, Plug I, Grinberg D, Vilageliu L, Halley DJ, van der Ploeg AT, Reuser AJ** 2013 Mucopolysaccharidosis type VI phenotypes- genotypes and antibody response to galsufase Orphanet *J Rare Dis* 2013 Apr 4;8:51
- Brands MM, Gungor D, van den Hout JM, Karstens FP, Oussoren E, Plug I, Boelens JJ, van Hasselt PM, Hollak CE, Mulder MF, Gozalbo ER, Smeitink JA, Smit GP, Wijburg FA, Meutgeert H, van der Ploeg AT** 2014. Pain: a prevalent feature in patients with mucopolysaccharidosis. Results of a cross sectional survey *J Inherit Metab Dis* jul 22
- 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.
- 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.
- Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C, Beck M, Zuther C, Morris CP, Schwinger E, Hopwood JJ, Scott HS, Gal A.** Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of frequency of the two common alpha-L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. *Hum Mol Genet.* 1994 Jun;3(6):861-6.
- Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C, Beck M, Schwinger E, Gal A.** Mucopolysaccharidosis type I: identification of 13 novel mutations of the alpha-L-iduronidase gene. *Hum Mutat.* 1995;6(1):91-4.

- Bunge S**, Clements PR, Byers S, Kleijer WJ, Brooks DA, Hopwood JJ. Genotype-phenotype correlations in mucopolysaccharidosis type I using enzyme kinetics, immunoquantification and in vitro turnover studies. *Biochim Biophys Acta*. 1998 Sep 30;1407(3):249-56.
- 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.
- Burton BK**, Whiteman DA, HOS investigators Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis Type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in a real world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey(HOS) *Mol Genet Metab* 2011 Jun;103(2):113-20
- Burton BK**, Guffon N, Roberts J, van der Ploeg AT, Jones SA; HOS investigators Home treatment with intravenous enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II - data from the Hunter Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 2010 101(2-3):123-9.
- 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.
- 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.
- Catalano F**, Stevic D, Zundo G, Huizer TF, Dammou Z, Vlaar EC, Katsavelis D, van den Bosch JC, van den Hout HJMP, Oussoren E, van der Ploeg AT, Ruijter GJG, Schaaf G, Pijnappel WWMP. Domain-substituted IGF2 tag modulates targeting of lentiviral gene therapy for Hunter syndrome. *EMBO Mol Med*. 2025 Nov;17(11):3197-3226. doi: 10.1038/s44321-025-00314-3. Epub 2025 Sep 29.
- Cohn GM**, Morin I, Whiteman DA; Hunter Outcome Survey Investigators. Development of a mnemonic screening tool for identifying subjects with Hunter syndrome. *Eur J Pediatr*. 2013 Jul;172(7):965-70.
- Cohan GM**, Morin I, Whiteman DA; Hunter Outcome Survey Investigators Development of a mnemonic screening tool for identifying subjects with Hunter Syndrome *Eur J Pediatr* 2013 jul;172(7):965-70
- Carlberg BM**, Pettersson U. Inversion of the IDS gene resulting from recombination with IDS-related sequences is a common cause of the Hunter syndrome. *Hum Mol Genet*.;4(4):615-21.
- Cox-Brinkman J**, Timmermans R.G.M., Wijburg F.A., Donke W.E., Van der Ploeg A.T., Aerts J.M.F.G., Hollak C.E.M. 2007. Home treatment with enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I is feasible and safe. *J Inherit Metabol Dis*, 30:(6):984
- Deden AC**, van Slegtenhorst MA, Ruijter GJG, Schoonderwoerd GC, Huidekoper HH, Oussoren E, Brooks AS, Demirdas S. Molecular characterization of MPS IIIA, MPS IIIB and MPS IIIC in Tunisian patients. *Clin Chim Acta*. 2018 Sep;484:231.
- 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.
- de Ruijter J**, Broere L, Mulder MF, van der Ploeg AT, Rubio-Gozalbo ME, Wortmann SB, Visser G, Wijburg FA. Growth in patients with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease). *J Inherit Metab Dis*. 2014 May;37(3):447-54. doi: 10.1007/s10545-013-9658-3.
- Ebbink BJ**, Brands MM, van den Hout JM, Lequin MH, Coebergh van den Braak RR, van de Weitgraven RL, Plug I, Aarsen FK, van der Ploeg AT. Long-term cognitive follow-up in children treated for Maroteaux-Lamy syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 2016 Mar;39(2):285-92.

- Eisengart** JB, Rudser KD, Xue Y, Orchard P, Miller W, Lund T, Van der Ploeg A, Mercer J, Jones S, Mengel KE, Gökce S, Guffon N, Giugliani R, de Souza CFM, Shapiro EG, Whitley CB. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. *Genet Med*. 2018 Nov;20(11):1423-1429.
- 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.
- Van Eyndhoven** HW, Ter Brugge HG, Van Essen AJ, Kleijer WJ. Beta-glucuronidase deficiency as cause of recurrent hydrops fetalis: the first early prenatal diagnosis by chorionic villus sampling. *Prenat Diagn*. 1998 Sep;18(9):959-62.
- Fortuin** JJ, Kleijer WJ. Hybridization studies of fibroblasts from Hurler, Scheie, and Hurler/Scheie compound patients: support for the hypothesis of allelic mutants. *Hum Genet*. 1980 Feb;53(2):155-9.
- 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.
- Haddad** FS, Hill RA, Vellodi A. Orthopaedic manifestations of mucopolipidosis III: an illustrative case. *J Pediatr Orthop B*. 2000 Jan;9(1):58-61
- 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.
- Hagemans** ML, Brands MM, Van Capelle CI, Mulder MF, Helbing WA, Arts WF, Van der Ploeg AT. Mucopolysaccharidose type II en VI: de ziekten van Hunter en van Maroteaux-Lamy. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*; 2010. 78(2):62-69.
- Hendrikz** CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, Martins AM, Pastores GM, Steiner GD, Leao Teles E, Valayannopoulos V; CSP Study Group **2013** Design, Baseline characteristics, and early findings of the MPS VI Clinical Surveillance Program (CSP) *J Inherit Metab Dis* 2013 Mar;36(2):373-84
- Hetherington** C, Harris NJ, Smith TW. Orthopaedic management in four cases of mucopolipidosis type III. *R Soc Med*. 1999 May;92(5):244-6.
- de Jong JG, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem*. 1989 Jul;35(7):1472-7.
- Jones** SA, Parini R, Harmatz P, Giugliani R, Fang J, Mendelsohn NJ; HOS Natural History Working Group on behalf of HOS Investigators. 2013. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):41-8.
- Jones** SA, Almássy Z, Beck M, Burt K, Clarke JT, Giugliani R, Hendriksz C, Kroepfl T, Lavery L, Lin SP, Malm G, Ramaswami U, Tincheva R, Wraith JE; HOS Investigators. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II-a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). 2009 *J Inherit Metab Dis*. 32 (4): 534-43
- Johnson** BA, van Diggelen OP, Dajnoki A, Bodamer OA. Diagnosing lysosomal storage disorders: mucopolysaccharidosis type II. *Curr Protoc Hum Genet*. 2013 Oct 18;79:
- Karsten** SL, Lagerstedt K, Carlberg B-M, Kleijer WJ, Zaremba J, Diggelen OP van, Czartoryska B, Pettersson U, Bondeson M-L. Two distinct deletions in the IDS gene and the gene W: A novel type of mutation associated with the Hunter syndrome. *Genomics* 1997; 43: 123-239
- Karsten** SL, Voskoboeva E, Carlberg BM, Kleijer WJ, Tsnnesen T, Pettersson U, Bondeson ML. Identification of 9 novel IDS gene mutations in 19 unrelated Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis Type II) patients. *Mutations in brief no 202*. Online. *Hum Mutat*. 1998;12(6):433.
- Van de Kampe** JJ (1979) the Sanfilippo syndrome: a clinical and genetical study of 75 patients in the Netherlands (Doctoral Thesis)., 's-Gravenhage edn

- Keulemans JLM**, Sinigerska I, Garritsen VH, Huijmans JGM, Voznyi YV, van Diggelen OP, Kleijer WJ. Prenatal diagnosis of the Hunter syndrome and the introduction of a new fluorimetric enzyme assay. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1016-1021
- Kleijer WJ**, Hensing-Wolffers GM, Thompson EJ, Niermeijer MF. The Hurler syndrome: detection of patients and heterozygotes using a microassay for alpha-L-iduronidase in fibroblasts. *Clin Chim Acta*. 1981 Oct 8;116(1):47-54.
- Kleijer WJ**, Thompson EJ, Niermeijer MF. Prenatal diagnosis of the Hurler syndrome: report on 40 pregnancies at risk. *Prenat Diagn*. 1983 Jul;3(3):179-86.
- Krabbi K**, Joost K, Zordania R, Talvik I, Rein R, Huijmans JG, Verheijen FV, Õunap K. The live-birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Estonia. *GenetTest Mol Biomarkers*. 2012 Aug;16(8):846-9
- W.J. Kleijer**, O.P. van Diggelen, H.C. Janse, H. Galjaard, Y. Dumez and J. Boue. First trimester diagnosis of Hunter syndrome on chorionic villi. *Lancet* 1984; II:472.
- Kornfeld S**, Sly WS, I-cell disease and Pseudo-Hurler Polydystrophy: disorders of lysosomal enzyme phosphorylation and localization. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W and Valle D, *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 001:3469-3482.
- Krabbi K**, Joost K, Zordania R, Talvik I, Rein R, Huijmans JG, Verheijen FV, Õunap K. The live-birth prevalence of mucopolysaccharidoses in Estonia. *GenetTest Mol Biomarkers*. 2012 Aug;16(8):846-9.
- Lagerstedt K**, Karsten SL, Carlberg BM, Kleijer WJ, Tønnesen T, Pettersson U, Bondeson ML. Double-strand breaks may initiate the inversion mutation causing the Hunter syndrome. *Hum Mol Genet*. 1997 Apr;6(4):627-33.
- 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.
- Lagerstedt K**, Carlberg BM, Karimi-Nejad R, Kleijer WJ, Bondeson ML. Analysis of a 43.6 kb deletion in a patient with Hunter syndrome (MPS II): identification of a fusion transcript including sequences from the gene W and IDS gene. *Hum Mutat*. 2000;15(4):324-31.
- Langereis EJ**, Wagemans T, Kulik W, Lefeber DJ, van Lenthe H, Oussoren E, van der Ploeg AT, Ruijter GJ, Wevers RA, Wijburg FA, van Vlies N. A Multiplex Assay for the Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses. *PLoS One*. 2015 Sep 25;10(9):e0138622.
- Lin HY**, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, Chao MC, Chiu PC, Lin SJ, Tsai LP, Hwu WL, Lin JL. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A*. 2009 May;149A(5):960-4.
- Lowry RB**, applegarth DA, Toone JR, MacDonald E, Thunem NY (1990) An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet* 85: 389-390.
- Meijer OLM**, Welling L, Valstar MJ, Hoefsloot LH, Brüggewirth HT, van der Ploeg AT, Ruijter GJG, Wagemans T, Wijburg FA, van Vlies N. Residual N-acetyl- $\alpha$ -glucosaminidase activity in fibroblasts correlates with disease severity in patients with mucopolysaccharidosis type IIIB. *J Inherit Metab Dis*. 2016 May;39(3):437-445.
- Melhem R**, Dorst JP, Scott CI Jr, McKusick VA. Roentgen findings in mucopolipidosis III (Pseudo-Hurler polydystrophy). *Radiology*. 1973 Jan;106(1):153-60.
- Mendelsohn NJ**, Harmatz P, Bodamer O, Burton BK, Giugliani R, Jones SA, Lampe C, Malm G, Steiner RD, Parini R Hunter Outcome Survey Investigators among which A.T. van der Ploeg. Importance of surgical history in diagnosing mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): data from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*. 2010 12(12):816-22.
- Morrison A**, Oussoren E, Friedel T, Cruz J, Yilmaz N. Pathway to diagnosis and burden of illness in mucopolysaccharidosis type VII - a European caregiver survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 14;14(1):254.
- Muenzer**, M.D., Ph.D., Barbara K. Burton, M.D., Paul Harmatz, M.D., Deepa S. Rajan, M.D., Simon A. Jones, M.B., Ch.B., Johanna M.P. van den Hout, M.D., Ph.D., John J. Mitchell, M.D., +8 , and Carole

- Ho, M.D. Author Info & Affiliations. An Intravenous Brain-Penetrant Enzyme Therapy for Mucopolysaccharidosis II. *N Engl J Med* 2026;394:39-50
- Van Meir N, De Smet L.** Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthop Belg.* 2003 Oct;69(5):387-95.
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Cary WF (1999),** Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281:249 – 254.
- Neufeld EF, Muenzer J.** The Mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly W and Valle D, The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw-Hill, 2001:3421-3452.
- Nelson J (1997)** Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum genet* 101:355-358
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L (2003)** Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 123: 310-313
- Nemes A, Timmermans RG, Wilson JH, Soliman OI, Krenning BJ, ten Cate FJ, Geleijnse ML.** The mild form of mucopolysaccharidosis type I (Scheie syndrome) is associated with increased ascending aortic stiffness. *Heart Vessels.* 2008 Mar;23(2):108-11. Epub 2008 Apr 4. Erratum in: *Heart Vessels.* 2008 Jul;23(4):293.
- Nijmeijer SCM, van den Born LI, Kievit AJA, Stepien KM, Langendonk J, Marchal JP, Roosing S, Wijburg FA, Wagenmakers MAEM.** The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late-onset stable cognitive impairment to a non-neuronopathic phenotype. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Nov 12;14(1):249.
- Oussoren E, Keulemans J, van Diggelen OP, Oemardien LF, Timmermans RG, van der Ploeg AT, Ruijter GJ.** Residual  $\alpha$ -L-iduronidase activity in fibroblasts of mild to severe Mucopolysaccharidosis type I patients. *Mol Genet Metab.* 2013 Aug;109(4):377-81. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.05.016. Epub 2013 Jun 4.
- Oussoren E, Brands MM, Ruijter GJ, van der Ploeg AT, Reuser AJ.** 2011. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: Relevance to therapeutic options. *Biochim Biophys Acta* 1812(11):1542-56. Epub 2011 Jul 30.
- Oussoren E, Bessems JHJM, Pollet V, van der Meijden JC, van der Giessen LJ, Plug I, Devos AS, Ruijter GJG, van der Ploeg AT, Langeveld M.** A long term follow-up study of the development of hip disease in Mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab.* 2017 Jul;121(3):241-251.
- 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. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020 Jul 3;18:532-557.
- 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.
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP** The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6
- Poilvache P, Carlier A, Rombouts JJ, Partoune E, Lejeune G.** Carpal tunnel syndrome in childhood: report of five new cases. *J Pediatr Orthop.* 1989 Nov-Dec;9(6):687-90.
- Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcao A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sa Miranda MC (2004)** Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 12: 87-92
- Reitman ML, Kornfeld S** Lysosomal enzyme targeting. N-Acetylglucosaminylphosphotransferase selectively phosphorylates native lysosomal enzymes. *J Biol Chem.* 1981 Dec 10;256(23):11977-80.
- Reitman ML, Kornfeld S.**UDP-N-acetylglucosamine:glycoprotein N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase. Proposed enzyme for the phosphorylation of the high mannose oligosaccharide units of lysosomal enzymes. *J Biol Chem.* 1981 May 10;256(9):4275-81.

- Reitman ML**, Varki A, Kornfeld S, Fibroblasts from patients with I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy are deficient in uridine 5'-diphosphate-N-acetylglucosamine: glycoprotein N-acetylglucosaminylphosphotransferase activity. *J Clin Invest.* 1981 May;67(5):1574-9.
- Rogoyski A**, Czartoryska B, Kleijer WJ, Niermeijer MF, Tronowska TD, Gorska D, Polatynska-Krzyspiak B, Zaremba J. Postnatal and prenatal diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome. *Acta Anthropogenet.* 1985;9(1-3):109-16.
- Rutten M**, Ciet P, van den Biggelaar R, Oussoren E, Langendonk JG, van der Ploeg AT, Langeveld M. Severe tracheal and bronchial collapse in adults with type II mucopolysaccharidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Apr 26;11:50. doi: 10.1186/s13023-016-0425-z. PMID: 27112191; PMCID: PMC4845328.
- Ruijter GJ**, Goudriaan DA, Boer AM, Van den Bosch J, Van der Ploeg AT, Elver LH, Weinreich SS, Reuser AJ. 2013. Newborn Screening for Hunter Disease: A Small-Scale Feasibility Study. *JIMD Rep.* Nov 23.
- Rutten M, Ciet P, van den Biggelaar R, Oussoren E, Langendonk JG, van der Ploeg AT, Langeveld M. Severe tracheal and bronchial collapse in adults with type II mucopolysaccharidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Apr 26;11:50.
- Scarpa M**, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, Guffon N, Guillén-Navarro E, Hensman P, Jones S, Kamin W, Kampmann C, Lampe C, Lavery CA, Leão Teles E, Link B, Lund AM, Malm G, Pitz S, Rothera M, Stewart C, Tylki-Szymańska A, van der Ploeg AT, Walker R, Zeman J, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 2011. 7 (6): 72.
- Steén-Bondeson ML**, Dahl N, Tønnesen T, Kleijer WJ, Seidlitz G, Gustavson KH, Wilson PJ, Morris CP, Hopwood JJ, Pettersson U. Molecular analysis of patients with Hunter syndrome: implication of a region prone to structural alterations within the IDS gene. *Hum Mol Genet.* 1992 Jun;1(3):195-8.
- Soliman OI**, Timmermans RG, Nemes A, Vletter WB, Wilson JH, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Oct;30(5):750-7. Epub 2007 Jun 14.
- Terry K**, Linker A. DISTINCTION AMONG FOUR FORMS OF HURLER'S SYNDROME. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1964 Feb;115:394-402.
- Q.G.A. **Teunissen**, F.J. van Spronsen, G. Visser, M. Brands, A.T. van der Ploeg, Wijburg FA. DE ziekten van Hurler en Van Scheie. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*; 2010 78(2):57-63.
- Touw CML**, Aldenhoven M, van Hasselt PM, Wijburg FA, Teunissen Q, van der Ploeg AT, Mulder MF, Boelens JJ, de Koning TJ. 2010 Presenterende symptomen bij het syndroom van Hurler. *NTvK*; 78: (4) 149-154.
- Valstar MJ**, Bruggenwirth HT, Olmer R, Wevers RA, Verheijen FW, Poorthuis BJ, Halley DJ, Wijburg FA. Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2010 Dec;33(6):759-67.
- Valstar MJ**, Neijs S, Bruggenwirth HT, Olmer R, Ruijter GJ, Wevers RA, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Halley DJ, Wijburg FA. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol.* 2010 Dec;68(6):876-87.
- Valstar MJ**, Bertoli-Avella AM, Wessels MW, Ruijter GJ, de Graaf B, Olmer R, Elfferich P, Neijs S, Kariminejad R, Suheyl Ezgü F, Tokatli A, Czartoryska B, Bosschaart AN, van den Bos-Terpstra F, Puissant H, Bürger F, Omran H, Eckert D, Filocamo M, Simeonov E, Willems PJ, Wevers RA, Niermeijer MF, Halley DJ, Poorthuis BJ, van Diggelen OP. Mucopolysaccharidosis type IIID: 12 new patients and 15 novel mutations. *Hum Mutat.* 2010 May;31(5):E1348-60.
- Visigalli I**, Delai S, Politi LS, Di Domenico C, Cerri F, Mrak E, D'Isa R, Ungaro D, Stok M, Sanvito F, Mariani E, Staszewsky L, Godi C, Russo I, Cecere F, Del Carro U, Rubinacci A, Brambilla R, Quattrini A, Di Natale P, Ponder K, Naldini L, Biffi A. Gene therapy augments the efficacy of hematopoietic stem cell transplantation and fully corrects mucopolysaccharidosis type I phenotype in the mouse model *Blood.* 2010 Dec 9;116(24):5130-9.
- 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 Inherit Metab Dis.* 2020 Dec 16.

**Vollebregt** AAM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Oussoren E, Plug I, Ruijter GJ, van der Ploeg AT, Pijnappel WWMP. Genotype-phenotype relationship in mucopolysaccharidosis II: predictive power of IDS variants for the neuronopathic phenotype. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Oct;59(10):1063-1070.

**Voznyi** YV, Keulemans JL, van Diggelen OP. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of MPS II (Hunter disease). *J Inherit Metab Dis.* 2001; 24:675-80.

Welling L, Marchal JP, van Hasselt P, van der Ploeg AT, Wijburg FA, Boelens JJ. Early Umbilical Cord Blood-Derived Stem Cell Transplantation Does Not Prevent Neurological Deterioration in Mucopolysaccharidosis Type III. *JIMD Rep.* 2015;18:63-8.

**Wood** SR, Chaudrhy A, Ellison S, Searle R, Burgod C, Tehseen G, Forte G, O'Leary C, Gleitz H, Liao A, Cook J, Holley R, Bigger BW. Fusion of Rabies Virus Glycoprotein or gh625 to Iduronate-2-Sulfatase for the Treatment of Mucopolysaccharidosis Type II. *Hum Gene Ther.* 2024 Apr;35(7-8):232-242.

**Wood** TC, Harvey K, Beck M, Burin MG, Chien YH, Church HJ, D'Almeida V, van Diggelen OP, Fietz M, Giugliani R, Harmatz P, Hawley SM, Hwu WL, Ketteridge D, Lukacs Z, Miller N, Pasquali M, Schenone A, Thompson JN, Tylee K, Yu C, Hendriksz CJ. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):293-307

**Wraith** J.E., Beck M, Lane R, Van der Ploeg A.T., Shapiro E., Guffon N. 2007. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I patients less than 5 years old: Results of a multinational study of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (Laronidase). *Pediatrics*, 120: e37-46.

**Wraith** J.E., Scarpa M, Beck M, Bodamer O.A., Meirleir L., Guffon N., Melgaard Lund A., Malm G, Van der Ploeg A.T., Zeman J. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter Syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J. Pediatr*, 2007 167(3): 267-77

**Zafeiriou** DI, Augustidou PA, Savvopoulou FA, Papadopoulou FA, Gombakis NP, Katzos GS, Kontoupoulos EE, van Diggelen OP. Magnetic resonance imaging findings in mild mucopolysaccharidosis II (Hunter's syndrome). *Eur.J.Ped.Neur.* 1998; 2: 153-156.

## Bijlage 1 – Indicatie-team CLMZ

De indicatiecommissie komt 5 keer per jaar bij elkaar, tijdens deze bijeenkomsten worden nieuwe patiënten beoordeeld op basis van inclusiecriteria en wordt voor andere patiënten elke 2 á 3 jaar en op indicatie vaker het effect van therapie beoordeeld. De huidige indicatiecommissie bestaat uit de volgende leden (d.d. april 2026):

Voorzitter Prof. Dr. W.L. van der Pol (hoogleraar kinderspierzakten, neuroloog, hoofd Spieren voor Spieren kindercentrum UMCU, voorzitter)

- Dr. N.A.M.E. van der Beek (neuroloog, Erasmus MC)
- Dr. J.M.P. van den Hout (kinderneuroloog, Erasmus MC)
- Dr. E. Brusse (neuroloog, 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)
- Dr. N.C. de Jong-Peltenburg (internist, Erasmus MC)
- Dr. M. Wijnen (internist, Erasmus MC)
- Dr. 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/ consulenten: 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 2 - Voorwaarden en verantwoordelijkheden enzymvervangings therapie thuis

### Cliënt

#### Algemeen:

- In het huis van de cliënt dient een (mobiele) telefoon beschikbaar te zijn
- De cliënt / mantelzorg en huisarts zijn zorgvuldig door de specialist geïnformeerd over de thuisbehandeling, de daarmee samenhangende risico's, eventuele complicaties en de zorgverlening aan huis.
- De cliënt / mantelzorg heeft inzicht in de ziekte, is therapietrouw en is in staat negatieve veranderingen te signaleren en hiermee om te gaan. De cliënt / mantelzorg dient akkoord te gaan met de thuisbehandeling.
- De cliënt mag nimmer alleen zijn tijdens infusie.
- De cliënt / mantelzorg haalt de infuuszak op bij de "eigen" apotheek.

#### Medisch

- De cliënt dient te beschikken over een stabiele conditie volgens de richtlijnen van het behandelteam van het Erasmus MC.
- De cliënt heeft toegankelijke bloedvaten om een infuus in te kunnen brengen of een goed werkende Port-A-Cath.
- De cliënt heeft minimaal 6 maanden de behandeling met Enzym vervangende therapie in het ziekenhuis ontvangen, waarvan 26 weken met tavegil en minimaal 1 week zonder tavegil, en daarbij geen ernstige bijwerkingen gehad.

#### Specialist / ziekenhuis

- De behandelend specialist heeft het getekende formulier met aanmeldingsformulier, recept, en uitvoeringsverzoek duidelijk en volledig gefaxt naar de diverse instanties.
- De behandelend specialist stuurt een brief naar de specialist van het regionale ziekenhuis voor vermelding van behandeling thuis.
- Het ziekenhuis stuurt een brief naar de plaatselijke apotheek van de patiënt waar de infuuszak op de dag van toediening kan worden opgehaald.
- De behandelend specialist is verantwoordelijk voor de doseringen en eventuele veranderingen in deze dosering en dient dit duidelijk te communiceren naar de verpleegkundige/verantwoordelijke via het Logboek.
- De behandelend specialist vermeldt in het Logboek duidelijk wat er gedaan en toegediend dient te worden bij een eventuele reactie. (zie ook noodprotocol)
- De cliënt dient één maal per 3-6 maanden een herhalingsafspraken te hebben bij de behandelend specialist, dit wordt geregeld door het ziekenhuis.
- Het Erasmus MC is bereikbaar tijdens de thuisbehandeling of wijst een vervanger aan. Deze vervanger wordt vermeld op het formulier.
- De behandelend specialist is verantwoordelijk voor het vervolgrecept van de enzym vervangende therapie . Dit wordt gecommuniceerd met de bereidende apotheek.

#### Huisarts

- De behandelend specialist heeft de huisarts op de hoogte gebracht van de thuisbehandeling van de cliënt met enzym vervangende therapie (ERT) via een ontslagbrief.

#### Nabij gelegen ziekenhuis

- De behandelend specialist heeft overleg gehad met een specialist in een nabij gelegen ziekenhuis voor eventuele problemen(inbrengen infuus/PAC naald, reacties)

- De behandelend specialist stuurt een brief naar de specialist van het regionale ziekenhuis voor vermelding van behandeling thuis.

#### **Apotheek**

- De ziekenhuisapothek van het Erasmus MC blijft verantwoordelijk voor de bereiding, ook als de bereiding in een andere apotheek wordt gedaan
- De infuus zak wordt opgehaald door de verpleegkundige.

#### **Verpleegkundige**

- De verpleegkundige is BIG geregistreerd.
- De verpleegkundige is bevoegd intraveneus te prikken en zo nodig bevoegd tot aanprikken PAC.
- De verpleegkundige is opgeleid en geïnstrueerd over ERT en is zich bewust van de mogelijke bijwerkingen en de hierop volgende acties.
- De verpleegkundige houdt zich aan de voorgeschreven toedieningswijze van ERT.
- De verpleegkundige houdt zich aan de richtlijnen van de arts die in het logboek staan omtrent de inloopsnelheden van ERT.
- De verpleegkundige heeft bij iedere cliënt een coördinerende taak richting arts en cliënt in het organiseren van de thuisbehandeling.
- De verpleegkundige rapporteert elke ERT toediening in het Logboek.
- De verpleegkundige houdt zich bij een anafylactische reactie aan de voorschriften van de behandelend specialist en volgt haar veiligheidsopdracht.

#### **Het Logboek**

- Het logboek dient ter communicatiemiddel voor een ieder die betrokken is bij de toediening van ERT.
- Het logboek ligt bij de cliënt thuis en wordt door de verpleegkundige/mantelzorg bijgehouden bij elke toediening.
- De cliënt/mantelzorg dient het Logboek mee te nemen naar het ziekenhuis bij een herhalingsafspraken en daarna weer mee naar huis te nemen.
- In het logboek vermeldt de behandelend specialist duidelijk de doseringen en eventuele veranderingen in deze dosering.
- In het logboek vermeldt de behandelend specialist duidelijk wat er gedaan en toegediend dient te worden bij een eventuele reactie. (zie ook noodprotocol)
- Zowel ziekenhuis als de verpleegkundige/mantelzorg zijn verantwoordelijk voor het up to date houden van het Logboek.

**Bijlage 3– Personalized care path met ERT Kind**

Specialist/procedure <sup>1</sup>	Eerste bezoek	Elke 3 maanden	Elke 6 maanden	Jaarlijks
<b>Kinderarts</b>	x	x	X > 4 jaar en na 1 jaar ERT	
Lengte/gewicht/SO Goniometrie Gestandaardiseerd L.O.	x	x	X> 4 jaar en na 1 jaar ERT	
Echo abdomen lever/milt grootte (indien LO niet lukt)	x			Op indicatie
<b>Kinderneuroloog/ Neuroloog</b>				
Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek	x	x	X > 4 jaar en na 1 jaar ERT	
<i>EEG,EMG, echo n. medianus, SEP (icc handenteam/ neurochirurg)</i>				Op indicatie, EMG en echo n. medianus jaarlijks
MRI (hersenen en wervelkolom)	x			x
<b>Cardioloog</b>	x			Om het jaar, tenzij advies cardioloog anders
Echo cor, ECG	x			om het jaar tenzij advies cardioloog ander
<b>KNO-arts</b>	x			Bij operaties en op indicatie
<b>Logopedist</b>				Op indicatie
<b>Audioloog</b>	x			Indien gehooronderzoek afwijkend is
FEES				Op indicatie
Gehoer onderzoek	x			X
<b>Longarts</b>				Op indicatie
Longfunctie	X (boven 5 jaar)	x	X >4 jaar en na 1 jaar ERT	X
MKR	x			Op indicatie
CT thorax/MRI thorax				Op indicatie
<b>Orthopedie</b>				X Indien problemen skelet Op indicatie
Skeletstatus	x			x
<b>Plastische chirurg</b>				Op indicatie
<b>Revalidatie-arts</b>	x			x

<sup>1</sup> Alle onderzoeken zijn gestandaardiseerd

<b>Anesthesist</b>				Op indicatie
<b>Handenteam</b>				Op indicatie
<b>Psychiater</b>				x
<b>Neuropsycholoog</b>	x			Zie ook protocol
Cognitieonderzoek	x			Zie ook protocol
Gedragsvragenlijst				Zie ook protocol
<b>Fysiotherapeut</b>	x		x	
Gestandaardiseerd testen motorische vaardigheden	x	x	X > 4 jaar en na 1 jaar ERT	
Goniometrie	x	X	X >4 jaar en na 1 jaar ERT	
<b>Oogarts/orthoptist</b>	x			X (indien geen afwijkingen alleen op indicatie)
<b>Maatschappelijk werk</b>	x			
<b>Logopedist</b>				Op indicatie
<b>Diëtist</b>				
Berekening calorische intake/calorimetrie				Op indicatie
<b>MDL arts</b>				Op indicatie
<b>Geïndiceerde extra onderzoeken</b>				Op indicatie

**Personalized care path Kind zonder ERT**

Specialist/procedure <sup>2</sup>	Eerste bezoek	Elke 3 maanden	Elke 6 maanden	Jaarlijks
<b>Kinderarts</b>	x		X	
Lengte/gewicht/SO Goniometrie Gestandaardiseerd L.O.	x		X	
<b>Kinderneuroloog/ Neuroloog</b>				
Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek	x		X	
<i>EEG,EMG, SEP (icc handenteam/ neurochirurg)</i>				Op indicatie, EMG en echo n. medianus jaarlijks
MRI (hersenen)	x			X Indien mogelijk
<b>Cardioloog</b>	x			Om het jaar of anders op advies cardioloog
Echo cor, ECG	x			Om het jaar of anders op advies cardio
<b>KNO-arts</b>				Op indicatie
<b>Logopedist</b>				Op indicatie
<b>Audioloog</b>	x			Indien gehooronderzoek afwijkend is
FEES				Op indicatie
Gehoor onderzoek	x			X, alleen als afwijkend was
<b>Longarts</b>				Op indicatie
Longfunctie	X (boven 5 jaar)		x	
MKR	x			X, Op indicatie
CT thorax/MRI thorax				Op indicatie
<b>Orthopedie</b>				X Indien problemen skelet Op indicatie
Skeletstatus	x			x
<b>Plastische chirurg</b>				Op indicatie
<b>Revalidatie-arts</b>	x			x
<b>Anesthesist</b>				Op indicatie
<b>Handenteam</b>				Op indicatie
<b>Psychiater</b>				Op indicatie
<b>Neuropsycholoog</b>	x			Zie protocol
Cognitieonderzoek	x			Zie protocol
Gedragsvragenlijst				Zie protocol
<b>Fysiotherapeut</b>	x		x	

<sup>2</sup> Alle onderzoeken zijn gestandaardiseerd

Gestandaardiseerd testen motorische vaardigheden	x		X	X
<b>Oogarts/orthoptist</b>	x			X (indien geen afwijkingen alleen op indicatie)
<b>Maatschappelijk werk</b>	x			Op indicatie
<b>Logopedist</b>				Op indicatie
<b>Diëtist</b>				
Berekening calorische intake/calorimetrie				Op indicatie
<b>MDL arts</b>				Op indicatie
<b>Geïndiceerde extra onderzoeken</b>				Op indicatie

**Personalized care path volwassenen**

Specialist/procedure <sup>3</sup>	Eerste bezoek	Elke 3 maanden	Elke 6 maanden	Jaarlijks
<b>Internist metabole ziekten</b>	x	x	X na 1 jaar ERT	X
Lengte/gewicht/SO Gestandaardiseerd L.O.	x			X (zonder SO) X
<b>Neuroloog</b>	x			x
Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek	x			x
<i>EEG, EMG, echo n. medianus, SEP (icc handenteam/ neurochirurg)</i>				Op indicatie
MRI (hersenen)	x			Op indicatie
<b>Cardioloog</b>	x			Op advies cardioloog
Echo cor, ECG	x			Op advies cardioloog
<b>KNO-arts</b>				Op indicatie
<b>Logopedist</b>				Op indicatie
<b>Audioloog</b>	x			Indien gehooronderzoek afwijkend is
FEES				Op indicatie
Gehoer onderzoek	x			Herhaling afhankelijk 1 <sup>e</sup> onderzoek
<b>Longarts</b>				Op indicatie
Longfunctie	X (boven 5 jaar)			x
MKR	x			X, Op indicatie
CT thorax/MRI thorax				Op indicatie
<b>Orthopedie</b>				X Indien problemen skelet Op indicatie
Skeletstatus	x			x
<b>Plastische chirurg</b>				Op indicatie
<b>Revalidatie-arts</b>	x			x
<b>Anesthesist</b>				Op indicatie
<b>Handenteam</b>				Op indicatie
<b>Psychiater</b>				Op indicatie
<b>Neuropsycholoog</b>	x			x
Cognitieonderzoek	x			x
Gedragsvragenlijst				Op indicatie
<b>Fysiotherapeut</b>	x		X	
Gestandaardiseerd testen motorische vaardigheden	x		X	x

<sup>3</sup> Alle onderzoeken zijn gestandaardiseerd

<b>Oogarts/orthoptist</b>	x			X (indien geen afwijkingen alleen op indicatie)
<b>Maatschappelijk werk</b>	x			Op indicatie
<b>Logopedist</b>				Op indicatie
<b>Diëtist</b>				
Berekening calorische intake/calorimetrie				Op indicatie
<b>MDL arts</b>				Op indicatie
<b>Geïndiceerde extra onderzoeken</b>				Op indicatie

## Bijlage 4 - Infuusschema's Mucopolysaccharidose

### *MPS I (dosis 100 U/kg lichaamsgewicht eenmaal per week).*

< 20 kg		> 20 kg	
Snelheid ml/uur	Tijdsduur	Snelheid ml/uur	Tijdsduur (min)
2	15	5	15
4	15	10	15
8	15	20	15
16	15	40	15
32	Rest	80	rest

### *MPS II (dosis 0.5 mg/ kg eenmaal per week)*

Snelheid ml/uur	Tijdsduur (min)
4	30
8	30
16	30
24	15
32	15
40	Rest

### *MPS VI (dosis 1 mg/kg eenmaal per week)*

< 20 kg		> 20 kg	
Snelheid ml/uur	Tijdsduur	Snelheid ml/uur	Tijdsduur (min)
2	30	5	30
4	30	10	30
8	30	20	30
16	30	40	30
32	Rest	80	rest

Eventueel kan een afwijkend infuusschema gehanteerd worden (bij kleine kinderen of bij infusie-gerelateerde reacties)

Stap 1 - 60 minuten.....

Stap 2 - 60 minuten.....

Stap 3 - 30 minuten.....

Stap 4 - rest

## Bijlage 5- Noodplan infusie-geassocieerde reacties

In geval van milde overgevoeligheidsreactie op ERT:

1. **Infuus stopzetten, niet verwijderen.**
2. Beoordeel eerst nauwkeurig de situatie.
3. Indien stabiele klinische situatie infuus hervatten op een lagere inloopsnelheid.
4. Op geleide van klachten infuussnelheid langzaam opvoeren tot de maximaal voorgeschreven infuussnelheid.
5. Bij aanhoudende klachten stop infusie (haal de lijn leeg).

In geval van ernstige overgevoeligheidsreactie op ERT:

**Infuus stopzetten, niet verwijderen.**

### *Noodmedicatie:*

Dosering is afhankelijk van het gewicht

- ampullen Tavegil 2 mg/2 ml .....mg (0,025 mg/kg en maximaal 2 mg)
- ampullen Hydrocortison 100 mg .....mg (10 mg/kg en maximaal 250 mg)