

Zorgpad voor Patiënten met Mannosidose



■ ■ ■ Center for Lysosomal and Metabolic Diseases ■ ■ ■

Auteurs:

Prof. A.T. van der Ploeg¹

Dr. J.M.P. van den Hout¹

Drs. E. Oussoren¹

Dr. M. Wagenmakers²

versie 1 d.d. 28-9-2014

versie 2 d.d. 11-5-2021

Revisie elke 5 jaar –eerstkomende: 2026

Disclaimer

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

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

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

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

² Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling interne geneeskunde-vasculaire en metabole aandoeningen, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

Inhoudsopgave

1.	Voorwoord - Zorgpad Mannosidose.....	6
	Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten, Erasmus MC, Rotterdam	6
	Doel van het zorgpad	6
1.	Introductie van het ziektebeeld	7
	2.1 Alfa-mannosidose	7
	2.2 Beta-mannosidose.....	7
2.	Expertisecentrum	9
	Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers.....	9
3.	Diagnostiek	10
	3.1 Alpha-mannosidose.....	10
	3.2 Beta-mannosidose.....	10
4.	Behandeling	11
	Behandeling.....	11
	Hematopoietische stamcel transplantatie	11
	Enzymvervangingstherapie voor alfa-mannosidose	11
5.	Samenvatting van de symptomen.....	12
	Motoriek.....	12
	Mentaal	12
	Psychiatrisch.....	12
	Neurologisch.....	12
	KNO.....	12
	Skelet	13
	Immunodeficiëntie	13
	Ogen	13
	Overig	13
6.	Multidisciplinaire behandelteam	14
7.	Taken en verantwoordelijkheden	15
	Patiënt en/of ouders	15
	Casemanager	15
	Hoofdbehandelaar	15
	Taakverdeling: ·	15
	Kerntaken:	16

8. Multidisciplinaire begeleiding	17
Standardized personal care:	17
Poliklinische controle:	17
Gestandaardiseerde follow up:	17
Motorische, mentale, psychiatrische en neurologische problemen	17
KNO en perifere luchtwegen: Gehoorstoornissen, luchtweginfecties en intubatie-problematiek; Gestoorde afweer en frequente infecties.	19
Afwijkende opbouw van het skelet.	20
Visus /Oogproblemen.....	20
Hartafwijkingen en overige orgaansystemen incl. lever, tong, hernia, algehele conditie	21
Sociale situatie en zelfstandigheid	22
Erfelijkheid.....	22
Palliatief beleid	23
10. Overige betrokken zorgverleners	24
Huisarts:.....	24
Apotheker	24
Thuiszorg	24
11. Multidisciplinaire overlegvormen	25
Indicatiecommissie (5x per jaar)	25
Patiëntenbespreking (volwassenen, 1x per 2 weken; kinderen 1/ maand)	25
Klinisch genetisch laboratorium overleg (1X per maand)	25
Werkoverleg (wekelijks)	25
Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniek dag (volwassenen en kinderen)	25
Diëtetiek bespreking (2X per maand kinderen, 1X per maand volwassenen)	25
Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen).....	26
Klinisch genetisch laboratorium wekelijks overleg (kinderen en volwassenen)	26
Research bespreking (1X per maand).....	26
Stafvergadering (1X per maand)	26
Patiënten raad (2x per jaar)	26
Scholing voor thuisinfusie verpleegkundigen (2x/ jaar)	26
12. Kwaliteitsindicatoren.....	27
Referenties	29
Bijlagen	31
Fig. 1. Laboratoriumdiagnostiek flow bij de belangrijkste categorieën van erfelijke stofwisselingsziekten.....	31
Bijlage 1. Managed access protocol	32

1. Voorwoord - Zorgpad Mannosidose

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten, Erasmus MC, Rotterdam

In ons centrum staan patiënten met zeldzame stofwisselingsziekten centraal. Door de nauwe samenwerking tussen artsen, die voor kinderen en volwassenen zorgen, kunnen we patiënten gedurende hun hele leven volgen.

Ons centrum is een internationaal erkend expertise centrum voor lysosomale stapelingsziekten en staat voor vernieuwing. Clinici en basale wetenschappers werken samen aan het ontwikkelen en toepassen van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek.

Ons centrum levert op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling aan patiënten met complexe zeldzame aandoeningen en biedt patiënten een vertrouwde basis.

Verschillende afdelingen

Binnen het centrum werken de afdelingen Kindergeneeskunde, Klinische Genetica, Ziekenhuis Apotheek, Inwendige Geneeskunde en (Kinder-) Neurologie structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen gespecialiseerde verpleegkundigen, diëtisten, (neuro)psychologen/GZ psychologen, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad coördinatoren werkt intensief samen met andere specialisten nodig voor optimale zorg en veiligheid voor patiënten.

Doel van het zorgpad

1. Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met Mannosidose
2. Informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze weesziekte.
3. Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om:
 1. de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) te kunnen beoordelen
 2. passende ondersteunende maatregelen te kunnen instellen
 3. de effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen

1. Introductie van het ziektebeeld

2.1 Alfa-mannosidose

Alfa-mannosidose is een zeer zeldzame, autosomaal recessieve, lysosomale stapelingsziekte die wordt veroorzaakt door een tekort aan het lysosomale enzym alfa-mannosidase (MAN2B1) (E.C. 3.2.1.24). De geboorteprevalentie ligt tussen de 1 per 500.000 en 0.09 per 100.000. Alpha-mannosidase wordt gecodeerd door het MAN2B1 gen gelegen op chromosoom 19p13.2. Momenteel zijn er meer dan 120 mutaties bekend die kunnen leiden tot de ziekte.

Fenotypes

De klinische uiting van de ziekte loopt sterk uiteen, zoals bijna altijd het geval is bij lysosomale stapelingsziekten. Hoewel de fenotypes moeten worden gezien als onderdeel van een continuüm, zijn er grofweg drie klinische typen die kunnen worden onderscheiden.

- Type 1

Een milde vorm die symptomen geeft na het 10^e jaar. Patiënten hebben een myopathie. Er is sprake van een trage progressie en afwezigheid van skeletafwijkingen.

- Type 2

Een intermediaire of matige vorm waarbij symptomen optreden voor het 10^e jaar met skeletafwijkingen, een myopathie en een langzame progressie. Dit is de meest voorkomend vorm van de aandoening.

- Type 3

Een ernstige vorm die leidt tot intra-uteriene vrucht dood of vroeg overlijden door ernstige infecties en progressieve neurologische problemen. Bij deze zuigelingen treedt ook hepatomegalie op.

Algemene kenmerken van de ziekte zijn het typische optreden van een stapelingsziekte (zoals bij de mucopolysaccharidosen) met grove gelaatstreken, een relatief groot hoofd en frontaal bossing. Patiënten hebben frequent last van gehoorverlies. Immunologische stoornissen, die we nog niet volledig begrijpen, zijn de oorzaak van frequente infecties (voornamelijk pulmonaal). De skeletproblemen lijken op de dysostose multiplex die we ook zien bij de mucopolysaccharidosen. Deze kunnen leiden tot complicaties zoals osteonecrose en osteoporose. Het meest invaliderend zijn de neurologische en psychiatrische kenmerken van deze aandoening. Patiënten hebben vaak een verstandelijke beperking en taal/spraak achterstand. Ook de motorische ontwikkeling is vaak vertraagd, na het bereiken van de eerste motorische mijlpalen. Tevens is er frequent sprake van hypotonie, hetgeen de mobiliteit verder verslechterd. Een groot deel van de patiënten vertoont psychiatrische symptomen, variërend van psychotische episodes tot autistisch gedrag en depressie. De ziekteprogressie is sterk variabel. Patiënten kunnen gedurende zeer lange perioden stabiel blijven, hoewel systematische grote cohort studies t.a.v. het natuurlijk beloop ontbreken.

De MRI bij alfa-mannosidose laat een gedeeltelijke lege sella turcica en cerebelaire atrofie, m.n. vermis-atrofie zien. Mogelijk is deze corticale tot subcorticale atrofie progressief. Tevens worden afwijkingen gezien in de witte stof m.n. parieto-occipitaal, mogelijk gerelateerd aan demyelinatie en gliose.

2.2 Beta-mannosidose

Beta-mannosidose is een zeldzame erfelijke aandoening. Het enzym beta-mannosidase is verantwoordelijk voor de afbraak en recycling van specifieke complexe suikers die een suikermolecuul genaamd mannose bevatten. Genetische mutaties in het MANBA-gen verstoren het

vermogen van bèta-mannosidase om zijn functie correct uit te voeren, wat leidt tot een ophoping van complexe suikermoleculen in cellen waardoor cellen uiteindelijk niet goed functioneren.

De klinische symptomen van bèta-mannosidose lopen sterk uiteen in ernst en de aanvangsleeftijd varieert tussen de kindertijd en de adolescentie. Bijna alle personen met bèta-mannosidose ervaren een verstandelijke beperking, en sommigen hebben een vertraagde motorische ontwikkeling en epileptische aanvallen. Mensen met beta-mannosidose kunnen extreem introvert zijn, vatbaar voor depressie of gedragsproblemen hebben zoals hyperactiviteit, impulsiviteit of agressie. Tevens hebben zij een verhoogd risico op luchtweg- en oorinfecties, gehoorverlies, spraakstoornissen, slikproblemen, een slechte spierspanning (hypotonie) en kunnen zij een verminderd gevoel in de ledematen (perifere neuropathie) ervaren. Ze hebben vaak kenmerkende gelaatstreken en clusters van vergrote bloedvaten die kleine, donkerrode vlekken op de huid vormen (angiokeratomen).

2. Expertisecentrum

Gezien de zeldzaamheid van de aandoeningen en de complexe symptomatologie is de aanwezigheid van een expertise centrum wenselijk. Binnen Nederland vervult het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) van het Erasmus MC deze rol voor veel lysosomale stapelingsziekten. Het CLMZ is officieel erkend door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) als expertisecentrum, en participeert ook binnen de Europese Referentie Netwerken (ERN) voor zeldzame metabole (Metab-ERN. Wij zien een groot deel van de patiënten met Beta-mannosidose en Alfa-mannosidose. Kinderen met Alfa-mannosidose worden – indien geïndiceerd – behandeld. Wij werken nauw samen met het AUMC t.a.v. de behandeling van alfa-mannosidose met enzymvervangings therapie en het UMCU op het gebied van stamceltransplantatie.

Vanaf de zestiger jaren wordt in het Erasmus MC onderzoek verricht naar lysosomale stapelingsziekten, en sinds 1999 speelt het Erasmus MC een sleutelrol bij de ontwikkeling van enzymvervangende therapieën, “clinical trials” protocollen en het evalueren van “evidence based” uitkomstmaten in internationaal verband. Het Erasmus MC speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van enzymvervangings therapie door participatie in een groot aantal internationale klinische trials, waaronder onderzoeken naar het effect van enzymtherapie bij alfa-mannosidose.

Ons centrum stelt zich ten doel om op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling te leveren aan patiënten met complexe zeldzame aandoeningen. Hierbij is leeftijd overstijgende zorg een vereiste. Dit wordt gewaarborgd door een intensieve samenwerking binnen ons multidisciplinaire team. Daarbij is de zorg binnen ons centrum nauw ingebed in klinisch en basaal onderzoek. Hierdoor zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek.

Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers

Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor mensen Alfa- en Beta-mannosidose (Volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten, VKS). Zodra bekend is dat er sprake is van Alfa- en Beta-mannosidose wijzen wij patiënten op het bestaan van de patiëntenvereniging om goed geïnformeerd te raken over hun diagnose en op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen. Ons centrum heeft ook een patiënten raad; hierin zijn zowel artsen, verpleegkundigen als patiënten vertegenwoordigd. De belangrijkste taak van deze commissie is het optimaliseren van de organisatie en inhoud van zorg, en communicatie en informatievoorziening.

3. Diagnostiek

3.1 Alpha-mannosidose

In de urine van patiënten met alfa-mannosidose wordt bij screening door middel van een massaspectrometrische methode verhoogde secretie van karakteristieke oligosachariden gevonden. Dit dient te worden bevestigd door middel van alfa-mannosidase-activiteitsbepaling in leukocyten. Vervolgens kan moleculair genetisch onderzocht worden welke varianten in het MAN2B1-gen aanwezig zijn. Indien eerst moleculair genetisch onderzoek wordt verricht en er twee pathogene varianten worden gevonden, dient met behulp van enzymdiagnostiek dit resultaat bevestigd te worden. Indien slechts één pathogene variant wordt gevonden maar er wel een sterke verdenking op alfa-mannosidose is, kan aan de hand van enzymdiagnostiek worden bepaald of er verder naar een tweede variant gezocht moet worden. Indien varianten van onbekende betekenis worden gevonden is enzymdiagnostiek eveneens geïndiceerd. Er is geen duidelijke correlatie tussen genotype en fenotype hetgeen de voorspelling van de klinische uitkomst bemoeilijkt.

3.2 Beta-mannosidose

In de urine van patiënten met beta-mannosidose wordt bij screening door middel van een massaspectrometrische methode verhoogde secretie van karakteristieke oligosachariden gevonden. Dit dient te worden bevestigd door middel van alfa-mannosidase-activiteitsbepaling in leukocyten. Vervolgens kan moleculair genetisch onderzocht worden welke varianten in het MANBA-gen aanwezig zijn. Indien eerst moleculair genetisch onderzoek wordt verricht en er twee pathogene varianten worden gevonden, dient met behulp van enzymdiagnostiek dit resultaat bevestigd te worden. Indien slechts één pathogene variant wordt gevonden maar er wel een sterke verdenking op beta-mannosidose is, kan aan de hand van enzymdiagnostiek worden bepaald of er verder naar een tweede variant gezocht moet worden. Indien varianten van onbekende betekenis worden gevonden is enzymdiagnostiek eveneens geïndiceerd. Er is geen duidelijke correlatie tussen genotype en fenotype hetgeen de voorspelling van de klinische uitkomst bemoeilijkt.

4. Behandeling

Behandeling

Zowel voor alpha- als voor beta-mannosidose is de hoeksteen van de behandeling goede ondersteunende zorg in de vorm van: orthopedische interventies, voorkoming en behandeling van infecties, z.n. start van antireflux medicatie, zuurremming en/of antibiotica, fysiotherapie en gebruik van gehoorapparaten of rolstoelen enz., evenals psychiatrische ondersteuning waarbij de gezinnen vaak ook ondersteuning nodig hebben daar de aandoening een zware belasting voor het gezinsleven betekent.

Hematopoïetische stamcel transplantatie

In oudere studies is het effect van hematopoëtische stamceltransplantaties (HSCT) op alfa- en beta-mannosidose beschreven met wisselende resultaten. Over het algemeen kunnen patiënten niet worden genezen. Mogelijk kan HSCT het beloop en de mentale beperking enigszins modifieren. Echter wetenschappelijk bewijs in grote studies ontbreekt momenteel. Om deze reden worden patiënten in Nederland niet getransplanteerd.

Enzymvervangings therapie voor alfa-mannosidose

De EMA heeft in 2018 rhLAMAN goedgekeurd als behandeling voor langdurige enzymvervangings therapie bij patiënten met alfa-mannosidose. rhLAMAN is geïndiceerd voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties bij patiënten met milde tot matige alfa-mannosidose. rhLAMAN vermindert de concentratie oligosaccharides in de urine. Analyse van de gecombineerde gegevens uit de fase- II, III en extensie studie lieten zien dat het effect op de motorische functie variabel was. Bij kinderen werd een verbetering gezien van het motorisch functioneren, waarbij dit wellicht deels te verklaren was vanuit groei en ontwikkeling. rhLAMAN is in 2018 door de EMA geregistreerd. In Nederland is rhLAMAN beschikbaar voor patiënten onder de 18 jaar. Deze worden besproken in de indicatiecommissie. Op grond van de besproken gegevens wordt een advies gegeven over wel / niet starten met behandeling met enzymtherapie. Daarnaast worden alle patiënten 1 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.

Voor beta-mannosidose is geen enzymvervangings therapie beschikbaar.

5. Samenvatting van de symptomen

Motoriek

- Onhandigheid
- Ataxie
- Hypotonie

Mentaal

- Vertraagde ontwikkeling (type 1: IQ 60-80, beter op non-verbale test)
- Late ontwikkeling taal, beperkte woordenschat, slechte articulatie

Psychiatrisch

25% van de patiënten met alfa-mannosidose krijgt psychiatrische klachten. Ook patiënten met beta-mannosidose kunnen psychiatrische problemen hebben. Meestal gebeurt dit in de late puberteit tot vroege adolescentie. De klachten worden meestal uitgelokt door een somatische of psychische stressor (pijn, verandering).

- Autistisch gedrag
- Verwardheid, psychose, hallucinatie, angst, depressie (duur 3 tot 12 weken)
- Somnolentie, asthenie, toegenomen slaap (volgt vaak op bovenstaand)
- Gedragsproblemen, hyperactiviteit, impulsiviteit, agressie

Neurologisch

- Hydrocefalus

KNO

Gehoer

- Gemengd, niet progressief, conductief en perceptief gehoorverlies
- Recidiverende oorinfecties

Keel

- Patiënten met Mannosidose kunnen moeilijk intubeerbaar zijn door de stapeling in het KNO gebied.

Skelet

Dysostosis multiplex (90 %;); afwijkingen aan de wervelkolom (afgevlakte en hoekvormige vertebrae); hypoplasie van het os iliaca; genu valgum; osteopenie (vaak mild). Osteonecrose of een acute necrotiserende artritis kunnen optreden. Bewegingsbeperkingen van de gewrichten zoals bij de mucopolysaccharidosen zijn niet opvallend.

Immunodeficiëntie

- Humorale afweer: verminderde productie van antilichamen
- Verminderde cellulaire afweer; gestoorde fagocytose
- Auto-imuunreacties kunnen optreden

Ogen

- Hypermetropie, myopie, strabisme
- Afwijkingen lens en cornea
- Opticus oedeem

Overig

- Grof gelaat, groot hoofd, prominent voorhoofd, lage neusbrug, wijd uiteenstaande tanden, macroglossie
- Hepatosplenomegalie
- Grote tong
- Hartafwijkingen zijn zeldzaam

6. Multidisciplinaire behandelteam

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

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

7. Taken en verantwoordelijkheden

Patiënt en/of ouders

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

Casemanager

- 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 hoofdbehandelaar te weten de kinderarts, metabole arts, kinderneuroloog of internist metabole ziekten dan wel door de verpleegkundig specialist.

Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met alpha- of beta-mannosidose 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 dan wel de (kinder-)neuroloog is voor kinderen tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en is in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.

- Volwassenen > 18 jaar

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

Om optimale zorg te geven aan patiënten met zeldzame aandoeningen worden deze vanaf de leeftijd van 12 jaar door zowel de Kinderarts Metabole Ziekten en de kinderneuroloog als door de internist Metabole Ziekten gezien. Zo ziet de kinderarts de gevolgen van de problemen van de patiënt en resultaat van de behandeling op volwassen leeftijd terwijl de

internist beter inzicht krijgt in het ontstaan van problemen op jonge leeftijd. Op deze manier stimuleren we de ontwikkeling van expertise van zowel de kinder- als de volwassen specialisten en krijgt de patiënt hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten van de wieg tot het graf. Tot de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten dan wel de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten en kinderneuroloog de patiënt 1/ jaar gezamenlijk met de internist Metabole Ziekten vervolgen. Na het 18^e jaar is echter de internist hoofdbehandelaar. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige en overzichtelijke overdracht (waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden) en begeleiding van patiënt en ouders bij deze overgang. Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten/ internist is 24 uur per dag 7 dagen per week bereikbaar.

Kerntaken:

- 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 patiënte informatie en aanwezigheid van patiëntenvereniging (VKS)
- informeren en terugkoppelen bevindingen aan alle betrokkenen binnen het multidisciplinaire behandelteam van het CLMZ
- Jaarlijks Informeren patient/ ouders en betrokken behandelaren (huisarts, arts streekziekenhuis, etc.) buiten het CLMZ over algemene gezondheid, ziektebeloop en noodprotocol.

8. Multidisciplinaire begeleiding

Standardized personal care:

Patiënten worden vervolgd middels 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. Zij plant de zorgstraat waarbij vaste slots beschikbaar zijn op vaste dagen zodat de patiënt in 1 dag alle disciplines kan zien en de testen kan doen die noodzakelijk zijn.

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

Omdat meerdere organen zijn aangedaan, voortvloeiend uit met name zeer ernstige CNS problematiek is behandeling door een multidisciplinair team een vereiste.

Poliklinische controle:

2x/ jaar

Gestandaardiseerde follow up:

Omdat meerdere organen zijn aangedaan, voortvloeiend uit met name zeer ernstige CNS problematiek is behandeling door een multidisciplinair team een vereiste.

Motorische, mentale, psychiatrische en neurologische problemen

Betrokkenen:

- Kinderarts/internist
- Kinderneuroloog/ Neuroloog
- Neurochirurg
- (Neuro)psycholoog
- Maatschappelijk werk
- Kinderpsychiater/Psychiater
- Fysiotherapeut
- Revalidatiearts
- Radioloog
- Klinische neurofysiologie
- Sportarts/ bewegingswetenschapper

Methode:

- Neuropsychologische onderzoek:

Intelligentie:

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

Neuropsychologische functie-testen vanaf de ontwikkelingsleeftijd van 4 jaar:

Boston Naming test, NEPSY, Bourdon-Vos, Rey Complex Figure Test, 15 woorden test, BAD S

Gedragsvragenlijsten:

Vineland Screener 0-6 jaar, CBCL, Sensory Profile, OBVL of NOSIK, bij slaapproblemen: slaapverstoringsvragenlijst (SDSC)

- Evaluatie van de motoriek middels gestandaardiseerde motorische testen door Leeftijdsafhankelijke testen van de spierkracht middels MRC score, HHD, en van spierfunctie zoals AIMS, 6 minuten looptest, timed tests, QMFT, bij voorkeur vastgelegd op video (met toestemming ouders/kind/volwassen patiënt) om het beloop in de tijd te kunnen objectiveren.
- MRI hersenen (zie beschreven MRI afwijkingen)
- Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek
- Consulten van de verschillende specialisten/paramedici

Frequentie:

- MRI: 1x/ jaar
- NPO: baseline, 0,5 , 1, 3, 7, 11, 15 jaar
- Gedragsvragenlijst: 1,5 , 3, 11 en 15 jaar
- EEG op indicatie
- Consult (Kinder-) neuroloog en kinderarts:
2 keer per jaar
- Consult revalidatie arts:
Jaarlijks
- Consult psychiater:
Op indicatie, mogelijk in combinatie met kinderneuroloog
- Consult maatschappelijk werk:
Kennismakingsbezoek; daarna op indicatie

Beleid:

- Bij afwijkingen op de MRI passend bij een verhoogde intracraniële druk dan wel een hydrocefalus wordt een LP met drukmeting verricht indien er geen risico voor inklemming is. Bij aanwezigheid van een verhoogde druk wordt dit 2 maal herhaald. Bij persisteren van de verhoogde druk wordt verwezen naar de neurochirurg voor de plaatsing van een ventriculoperitoneale drain.
- Bij gedragsproblemen wordt verwezen naar de neuropsycholoog/GZ psycholoog. Deze kan overleggen met kinderneuroloog en/of kinderpsychiater. Zij onderhoudt indien nodig contacten met school en geeft eventueel adviezen ten aanzien van schoolkeuze, opvoeding,

slaap etc. Bij gedrags- of slaapproblemen kan gestart worden met medicatie in overleg met kinderneuroloog en/of kinderpsychiater.

- Bij het optreden van psychiatrische stoornissen zoals psychoses, wordt verwezen naar de kinderpsychiater
- Bij sociale problematiek van ouders en/of kind wordt verwezen naar de medisch maatschappelijk werker
- Bij verwerkings- of aanpassings-problematiek van patiënt, ouders, broers of zussen waarbij meer zorg nodig is dan bij controle in het centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten door neuropsycholoog kan worden gegeven, wordt verwezen naar een 1^e lijn kinderpsycholoog.

KNO en perifere luchtwegen: Gehoorstoornissen, luchtweginfecties en intubatie-problematiek; Gestoorde afweer en frequente infecties.

Betrokkenen

- KNO arts
- infectioloog
- audioloog
- centrum voor thuisbeademing (MKR/monitoring OSAS)
- longarts/longfunctie unit
- anesthesist

Methoden:

- Audiometrie (BERA, OAE, tympanogram, vrije veld audiometrie, toon-audiometrie)
- Longfunctie (jaarlijks) – frequentie aanpassen op indicatie
- MKR (eenmalig) – daarna op indicatie OSAS (zoals gezien bij MPS komt zelden voor)
- Bij operatieve ingrepen wordt de patiënt eerst beoordeeld door de anesthesist om eventuele intubatie risico's in te schatten.
- Gespecialiseerd bloedonderzoek ter beoordeling van de immuun status van de patiënt (i.o.m. infectioloog)

Frequentie:

- Audiometrie: 1x/ jaar
- Longfunctie: 1x/jaar
- Bloedonderzoek t.a.v. immunologische status eenmalig
- MKR (eenmalig); zo nodig herhalen op indicatie

Beleid:

- Bij recidiverende luchtweginfecties kan worden gestart met profylactische antibiotica.
- Indien noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar de longarts
- Indien gehoorapparatuur noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar een regionaal audiologisch centrum
- Indien noodzakelijk wordt een MOD geplaatst en/of een ATE verricht door de KNO arts
- Indien noodzakelijk wordt infectioloog medebehandelaar

Afwijkende opbouw van het skelet.**Betrokkenen:**

- radioloog
- orthopeed
- fysiotherapeut
- revalidatie arts
- Sportarts/ bewegingswetenschapper

Methode:

- Skeletfoto (eenmalig bij eerste bezoek)
- Dexascan
- MRI heup (op indicatie)
- Consult orthopedie met specifieke aandacht voor eventuele scoliose en lengtegroei

Frequentie:

- Skeletfoto (eenmalig bij eerste bezoek, daarna 1x/jaar)
- Evaluatie door fysiotherapeut als onder A-C

Behandeling:

- Eventuele operatieve ingrepen door orthopeed.
- adviezen t.a.v. fysiotherapie in de thuissituatie; op indicatie gerichte training modules.
- De revalidatie arts verwijst zo nodig naar een regionale revalidatie arts.

Visus /Oogproblemen**Betrokkenen:**

- oogarts
- orthoptist

Methode:

- oogarts/orthoptist voert gestandaardiseerd oogheelkundig onderzoek uit, inclusief visusmeting

Frequentie:

- Jaarlijks

Beleid:

- De visus-problemen worden vervolgd en het recept voor de bril wordt zo nodig aangepast.

Hartafwijkingen en overige orgaansystemen incl. lever, tong, hernia, algehele conditie

Zijn zeldzaam; eenmalig cardiale evaluatie (inclusief Echo, ECG en consult cardioloog). Bij dit eerste bezoek gestandaardiseerd vastleggen van de geometrie van het hart en de kleppen. Op indicatie herhaal consult

Betrokkenen:

- kinderarts/internist
- Diëtist (op indicatie)
- Cardioloog
- Chirurg

Methode:

- meten van lever en milt grootte; vastleggen van de grootte van lever en milt door het meten van de onderrand van de lever/milt tot de onderkant van de ribbenboog in centimeters
- Specifieke aandacht voor liesbreuken en navelbreuken bij lichamelijk onderzoek
- Zo nodig operatie hernia
- Eenmalig cardiale evaluatie (inclusief Echo, ECG en consult cardioloog). Bij dit eerste bezoek gestandaardiseerd vastleggen van de geometrie van het hart en de kleppen. Op indicatie herhaal consult

Frequentie:

- Controle door kinderarts/internist 2-4x per jaar
- Eenmalige controle cardioloog; op indicatie daarna

Beleid:

- eventuele verwijzing chirurg.

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 partner/ 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 Centrum voor Lysomale en Metabole Ziekten kennis met de medisch maatschappelijk werker en de neuropsycholoog. Beide disciplines inventariseren in dit 1^e 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 revalidatie arts ziet alle patiënten een keer per jaar in het CLMZ. Zij verwijst tevens naar een revalidatie arts 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 transitieplan 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 zelf management voor het komende jaar.

Beleid:

- Bij problemen met de behandeling op de polikliniek (bijvoorbeeld prikangst) of kliniek (angst voor een operatie) kan de afdeling pedagogische zorg neuropsycholoog in consult geroepen worden ter begeleiding van de patiënt.
- De neuropsycholoog en het medisch maatschappelijk werk kunnen zo nodig verwijzen naar elkaar, de kinderneuroloog, de (kinder)psychiater of een eerste lijns (kinder)psycholoog.
- Patiënt/ ouders zien de medisch maatschappelijk werker op indicatie vaker.

Erfelijkheid

Betrokkenen:

- Kinderarts
- Klinisch geneticus

Beleid:

- Geven van informatie over de erfelijkheid. Zo nodig worden familieleden gezien door de kinderarts metabole ziekten/ kinderneuroloog of internist metabole ziekten/ neuroloog.

- Indien behoefte aan aanvullende informatie en bij vragen over de erfelijkheid bijvoorbeeld kinderwens verwijzing naar een klinisch geneticus. Deze kan ook informatie geven ten aanzien van pre-implantatie diagnostiek.
- Bij zwangerschap kan verwezen worden naar de Gynaecologie/ verloskunde in verband met een vlokkentest.

Palliatief beleid

Betrokkenen:

- Kinderarts metabole ziekten/(kinder)neuroloog/ intensivist
- Verpleegkundig specialist/ consulent
- Huisarts
- Maatschappelijk werk
- Neuropsycholoog

Methode:

Samen met de patiënt en zijn familie, het behandelend team in het SKZ en eventueel het (Kinder)comfort team Sophia wordt een plan gemaakt voor de laatste fase van de ziekte. In deze fase ligt de nadruk op kwaliteit van leven en vinden wij het belangrijk dat de patiënt zoveel mogelijk thuis kan zijn en comfortabel is. De zorg voor de patiënt moet daarom dicht bij huis zijn. Per patiënt wordt met patiënt en zijn familie besproken wat de beste organisatie van de zorg is. Wanneer besloten wordt dat de zorg in deze fase aangestuurd wordt door huisarts en/of regionaal kinderarts/ internist, wordt de patiënt uitgebreid overgedragen en blijft het CLMZ laagdrempelig bereikbaar bij vragen. Wanneer de hoofdbehandelaar in het CLMZ primair aanspreekpunt blijft is deze laagdrempelig bereikbaar en houdt deze contact met de overige disciplines in het CLMZ en met de lokale behandelaars. Zo nodig wordt de thuiszorg ingeschakeld. De kinderartsen van het CLMZ zijn betrokken in het kindercomfortteam van het SKZ.

10. Overige betrokken zorgverleners

Huisarts:

De behandeling van patiënten met alpha- en beta-mannosidose vindt primair plaats in het expertisecentrum. De huisarts wordt jaarlijks schriftelijk op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid.

Taken:

- Ondersteuning en begeleiding
 - Alledaagse lichamelijke klachten en psychosociale problematiek.
 - Eerste beoordeling van acute problemen.
- Informeren van de hoofdbehandelaar bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op de verdere behandeling / follow-up.

Apotheker

De apotheker en apothekers assistenten van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten spelen een belangrijke rol bij de organisatie en planning van de infusen. Enzymtherapie wordt door lokale apotheken klaargemaakt die hiervoor een uitgebreide opleiding krijgen vanuit de apotheek van het CLMZ.

Thuiszorg

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.

11. Multidisciplinaire overlegvormen

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

Indicatiecommissie (5x per jaar)

Deze multidisciplinaire commissie bestaat uit interne en externe experts – allen met ruime ervaring m.b.t. LSDs – aangevuld met een onafhankelijk medisch ethicus / jurist. Alle nieuw gediagnostiseerde LSD patiënten worden hier besproken. Op grond van de besproken gegevens wordt een advies gegeven over wel / niet starten met behandeling met enzymtherapie.

Daarnaast worden alle patiënten 1 jaar na start van de behandeling en bij achteruitgang onder therapie opnieuw besproken. Op grond van de beschikbare gegevens adviseert de commissie over continueren of staken van de behandeling met enzymtherapie.

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

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

Klinisch genetisch laboratorium overleg (1X per maand)

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

Werkoverleg (wekelijks)

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

Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniek dag (volwassenen en kinderen)

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

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

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

Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen)

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

Klinisch genetisch laboratorium wekelijks overleg (kinderen en volwassenen)

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

Research bespreking (1X per maand)

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

Stafvergadering (1X per maand)

In de stafvergadering wordt met de stafleden van alle disciplines vanuit het CLMZ de organisatorische

Patiënten raad (2x per jaar)

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

Scholing voor thuisinfusie verpleegkundigen (2x/ jaar)

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

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

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

12. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met alfa-mannosidose, en verschaft informatie aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met deze weesziekte. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- a. De klinische zorg in het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) is nauw ingebed in basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek op nationaal en internationaal niveau. Zo zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek, terwijl problemen die gesignaleerd worden in de kliniek snel kunnen worden onderzocht.
- b. Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. Dit kan de verpleegkundig specialist/verpleegkundig consulent dan wel de hoofdbehandelaar zijn.
- c. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts of internist metabole ziekten of (kinder-) neuroloog die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten / internist/ neuroloog beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts / internist
 - (Kinder)neuroloog
 - Fysiotherapeut
 - Dietist
 - Revalidatiearts
 - Sportarts
 - Longarts
 - (Kinder)cardioloog
 - Klinisch geneticus
 - (Neuro)psycholoog
 - Maatschappelijk werker
 - Apotheker
 - Verpleegkundig specialist/ consulent
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - KNO-arts
 - MDL-arts
 - Oogarts
 - Orthopeed
 - Logopedist
 - (Kinder)psychiater
 - Radioloog
 - Audioloog
 - Infectioloog
 - Oogarts

- Anesthesist
 - Chirurg
 - Arts centrum voor thuisbeademing
- i. Het leeftijdsoverstijgende karakter van het multidisciplinaire team zorgt voor een intensief contact tussen behandelaars over leeftijdsgrenzen heen. Hierdoor wordt levensloopgeneeskunde gewaarborgd. Bij de ontwikkeling van kind naar volwassen is er zo geen sprake van grote transitie.
 - j. Gezien de complexiteit van de zorg wordt er gewerkt volgens een 'levensloop-zorg' principe. Vanaf de leeftijd van 12 jaar werken de kinderarts metabole ziekten / internist en/of kinderneuroloog / neuroloog nauw samen. Bij transitie van het hoofdbehandelaarschap op het 18^e jaar vindt een uitgebreide mondelingen en schriftelijke overdracht plaats.
 - k. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
 - l. Er is een schriftelijk noodprotocol beschikbaar voor de zorgverleners (o.a. thuisverpleegkundige, arts regionaal ziekenhuis) met betrekking tot infusie-gerelateerde reacties
 - m. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken met de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog, internist metabole ziekten en neuroloog.
 - n. Jaarlijks worden patient/ ouders en betrokken behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapten, revalidatie centrum) schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
 - o. Uitslagen van de onderzoeken worden binnen 4 weken met de patiënt besproken. Indien dit niet mogelijk is wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld.
 - p. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
 - q. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
 - r. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten.
 - s. Ons centrum is aangesloten bij het Europese Referentie Netwerk voor zeldzame metabole (Metab-ERN) en neuromusculaire ziekten (EURO-NMD)
 - t. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

Referenties

1. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* **1999** Jul-Aug;105(1-2):151-6.
2. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan 20;281(3):249-54.
3. A Chester, B Hultberg, E Nordén N, L Szabó .The nature of mannose-containing material which accumulates in cultured fibroblasts from patients with mannosidosis . *Biochim Biophys Acta* 1980 Feb 7;627(3):244-9.
4. Dag Malm, Øivind Nilssen. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008 Jul 23;3:21.
5. Malm D. en Nilssen Ø Alpha-Mannosidosis; Synoniem: Lysosomale Alpha-D-Mannosidase Deficiency, *Gene Reviews* 2019
6. Dorland L, Duran M, Hoefnagels FE, Breg JN, Fabry de Jonge H, Cransberg K, van Sprang FJ, van Diggelen OP. Beta-mannosidosis in two brothers with hearing loss. *J Inherit Metab Dis.* 1988;11 Suppl 2:255-8.
7. Molho-Pessach V, Bargal R, Abramowitz Y, Doviner V, Ingber A, Raas-Rothschild A, Ne'eman Z, Zeigler M, Zlotogorski A. Angiokeratoma corporis diffusum in human beta-mannosidosis: Report of a new case and a novel mutation. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Sep;57(3):407-12.
8. Broomfield A, Gunny R, Ali I, Vellodi A, Prabhakar P. A Clinically Severe Variant of beta-Mannosidosis, Presenting with Neonatal Onset Epilepsy with Subsequent Evolution of Hydrocephalus. *JIMD Rep.* 2013;11:93-7. doi: 10.1007/8904_2013_227. Epub 2013 Apr 16.
9. Levade T, Graber D, Flurin V, Delisle MB, Pieraggi MT, Testut MF, Carrière JP, Salvayre R. Human beta-mannosidase deficiency associated with peripheral neuropathy. *Ann Neurol.* 1994 Jan;35(1):116-9
10. Lund TC, Miller WP, Eisengart JB, Simmons K, Pollard L, Renaud DL, Wenger DA, Patterson MC, Orchard PJ. Biochemical and clinical response after umbilical cord blood transplant in a boy with early childhood-onset beta-mannosidosis. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Jul;7(7):e00712. doi: 10.1002/mgg3.712. Epub 2019 May 21.
11. Orphanet Report Series - *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data* - May 2014 - Number 1.
12. Malm, Riise Stensland, Nilssen; *Lysosomal Storage Disorders; a practical guide. Chapter 14 Glycoproteinoses.*, 2012 Wiley & Sons, Ltd. ISBN 978-0-470-67087-3.
13. Alroy J, Orgad U, Ucci AA, Pereira ME. Identification of glycoprotein storage diseases by lectins: a new diagnostic method. *J Histochem Cytochem.* 1984;32:1280-4. [[PubMed](#)]
14. Ara JR, Mayayo E, Marzo ME, Guelbenzu S, Chabas A, Pina MA, Calderon C. Neurological impairment in alpha-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. *Childs Nerv Syst.* 1999;15:369-71. [[PubMed](#)]
15. Autio S, Louhimo T, Helenius M. The clinical course of mannosidosis. *Ann Clin Res.* 1982;14:93-7. [[PubMed](#)]
16. Aylsworth AS, Taylor HA, Stuart CM, Thomas GH. Mannosidosis: phenotype of a severely affected child and characterization of alpha-mannosidase activity in cultured fibroblasts from the patient and his parents. *J Pediatr.* 1976;88:814-8. [[PubMed](#)]
17. Bach G, Kohn G, Lasch EE, El Massri M, Ornoy A, Sekeles E, Legum C, Cohen MM. A new variant of mannosidosis with increased residual enzymatic activity and mild clinical manifestation. *Pediatr Res.* 1978;12:1010-5. [[PubMed](#)]
18. Chester MA, Lundblad A, Öckerman PA, Autio S. Mannosidosis. In: Durand P, O'Brian J, eds. *Genetic Errors of Glycoprotein Metabolism.* Milan, Italy: Edi-Ermes; 1982:89-120.
19. Dietemann JL, Filippi de la Palavesa MM, Tranchant C, Kastler B. MR findings in mannosidosis. *Neuroradiology.* 1990;32:485-7. [[PubMed](#)]

20. Grewal SS, Shapiro EG, Krivit W, Charnas L, Lockman LA, Delaney KA, Davies SM, Wenger DA, Rimell FL, Abel S, Grovas AC, Orchard PJ, Wagner JE, Peters C. Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Pediatr*. 2004;144:569–73. [\[PubMed\]](#)
21. Halperin JJ, Landis DM, Weinstein LA, Lott IT, Kolodny EH. Communicating hydrocephalus and lysosomal inclusions in mannosidosis. *Arch Neurol*. 1984;41:777–9. [\[PubMed\]](#)
22. Kawai H, Nishino H, Nishida Y, Yoneda K, Yoshida Y, Inui T, Masuda K, Saito S. Skeletal muscle pathology of mannosidosis in two siblings with spastic paraplegia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985;68:201–4. [\[PubMed\]](#)
23. Kjellman B, Gamstorp I, Brun A, Ockerman PA, Palmgren B. Mannosidosis: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr*. 1969;75:366–73. [\[PubMed\]](#)
24. Mynarek M, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, Finnegan N, Glomstein A, Jacobsohn DA, Kühl JS, Yabe H, Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lücke T, Sykora KW. Allogeneic hematopoietic SCT for alpha-mannosidosis: an analysis of 17 patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2012;47:352–9. [\[PubMed\]](#)
25. Spranger J, Gehler J, Cantz M. The radiographic features of mannosidosis. *Radiology*. 1976;119:401–7. [\[PubMed\]](#)
26. Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, Heron B, Geraci S, Ardigò D, Cattaneo F, Fogh J, Van den Hout JMH, Beck M, Jones SA, Tylki-Szymanska A, Haugsted U, Lund AM. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Nov;41(6):1215-1223.
27. Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Gil-Campos M, De Meirleir L, Laroche C, Dolhem P, Cole D, Tylki-Szymanska A, Lopez-Rodriguez M, Guillén-Navarro E, Dali CI, Héron B, Fogh J, Muschol N, Phillips D, Van den Hout JMH, Jones SA, Amraoui Y, Harmatz P, Guffon N. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Nov;41(6):1225-1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2. Epub 2018 May 3. PMID: 29725868

Bijlagen

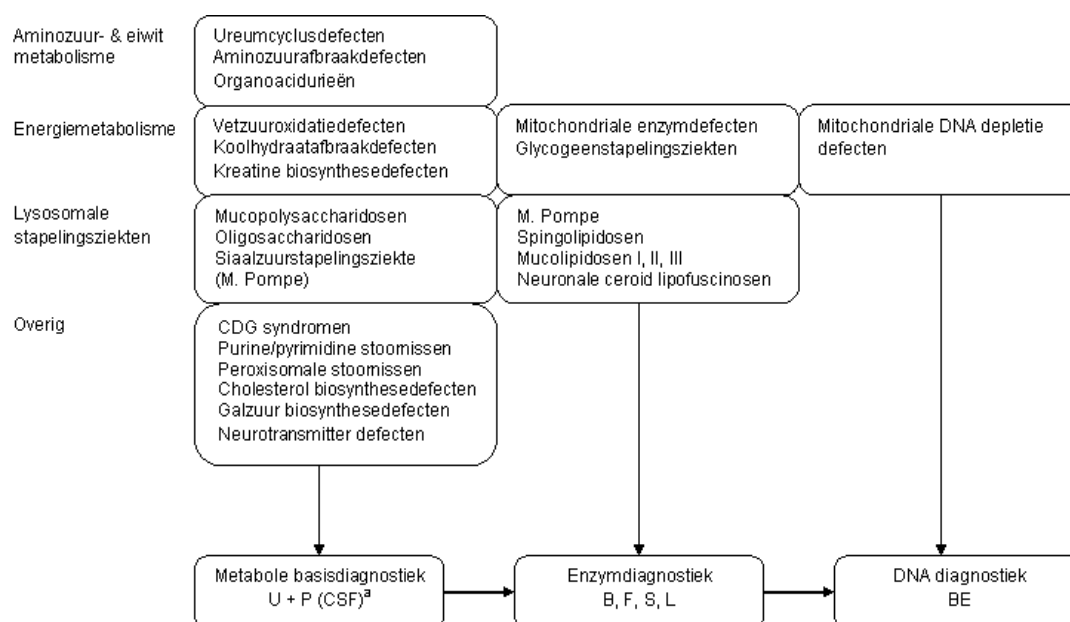


Fig. 1. Laboratoriumdiagnostiek flow bij de belangrijkste categorieën van erfelijke stofwisselingsziekten.

^a Per diagnostiegroep is het benodigde materiaal aangegeven: U=urine; P=heparine-plasma;

Bijlage 1. Managed access protocol

Treatment of patients with Alpha-Mannosidosis in the Netherlands

Eligibility

1. To receive treatment, patients, or legal representatives, must sign up to this Managed Access Protocol
2. Patients are required to attend their clinics at least 2-4 times a year for assessment.
3. Velmanase alfa will not be started if any of the following apply:
 - The patient is diagnosed with an additional progressive life limiting condition where treatment would not provide long term benefit; or
 - The patient has primarily neurological/psychiatric or skeletal symptoms leading to considerable handicap
 - The patient has advanced disease * or has a poor performance status; or
 - The patient is unwilling to comply with the associated monitoring criteria

* advanced disease will be defined on an individual basis: the complexity of the disease requires a case by case evaluation by the committee

Start Criteria

All of the following are required before treatment is started:

- Only patients < 18 years of age with mild to moderate disease are eligible for treatment*
- All patients must have a confirmed diagnosis of alfa-mannosidosis with confirmed alfa-man enzyme deficiency and mutation analysis.
- There has to be unanimous agreement in the indication committee for start of treatment:
- Children eligible for treatment should have sufficient cognitive function for basic daily activities and communication, as assessed by the indication committee

*patients who started during childhood and have shown benefit of therapy may continue treatment after 18 years, when additional benefit is expected as assessed by the evaluation committee (e.g. achievement of peak bone mass, effect on pulmonary function)

Dosing:

the dose will be 1 mg/kg/week. No dose adjustments are foreseen

Stop Criteria

Patients will cease enzyme therapy, based on assessment of all data by the indication committee, if any of the following applies:

- The patient is non-compliant with assessments for continued therapy (non-compliance is defined as fewer than two attendances for assessment in any 12 month period or missing of > 50% of infusions);
- The patient is unable to tolerate infusions due to infusion related severe adverse events that cannot be resolved.
- The presence of neutralising antibodies (assay to be set up)
- There is progressive skeletal or lung disease or neurological deterioration impacting* on basic daily activities and communication

* impact will be defined on an individual basis: the complexity of the disease requires a case by case evaluation by the committee. Patients who are taken off treatment will continue to be monitored for disease course and supported with other clinical measures. These patients should continue to be assessed to allow gathering of important information.

Follow-up investigations (all tests will be age-appropriate):

First year baseline and thereafter every three months, the first year thereafter every 6 months:

- History, adverse events/side effects of infusions
- Vital signs, neurological and orthopedic evaluation,
- Routine chemistry and hematology
- Serum sample for antibodies and oligosaccharides
- Urine sample for oligosaccharides
- Physical therapy tests: Motor development, 6MWT6

Yearly:

- Hearing test
- Speech skills
- Cognitive functioning
- Pulmonary tests/ sleepstudy

Every 2-4 years:

- Skeletal X-rays

Analysis of data :

Data will be collected as part of routine clinical care and recorded in an electronic file. Because of the low number of patients, no separate database will be launched. Data will be submitted to the Registry of the MAH.

The indication committee will discuss all patients on velmanase-alfa treatment at least on a yearly basis, focusing on treatment response. In individual cases interim analysis will be

performed on request by the indication committee (e.g. in case of adverse events, deterioration at an earlier stage etc).