

Zorgpad voor Patiënten met Metabole ziekten

Auteurs:

Prof. dr. A.T. van der Ploeg¹

Dr. J.M.P. van den Hout¹

Dr. M. Williams¹

Dr. E. Oussoren¹

Dr. H. Huidekoper¹

Dr. M. Wagemaker²

Dr. G. Ruijter³

Dr. E. Jacobs³

Dr. J.D. Brugma⁴

E. Brusse⁵

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

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

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

⁴Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, ziekenhuisapotheek, Erasmus MC, Rotterdam

⁵Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling neurologie, Erasmus MC, Rotterdam



Gebruikte afkortingen

CLMZ	Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
LSD	Lysosomale stapelingsziekten
PKU	Phenylketonurie
VKS	De vereniging voor kinderen en volwassenen met stofwisselingsziekten
WES	Whole exome sequencing
WGS	Whole genome sequencing
MDO	Multidisciplinair overleg
KA	Kinderarts
VS	Verpleegkundig specialist
I – MZ	Internist metabole ziekten
MZ	Metabole ziekte
D	Diëtist
CM	Case manager
UCD	Ureum cyclus defect
NMZ	Neuromusculaire ziekten

Disclaimer

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

Voorwoord zorgpad metabole ziekten

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

Gezien de zeldzaamheid van veel metabole ziekten en de complexiteit van diagnostiek, follow-up en behandeling is de aanwezigheid van expertisecentra wenselijk. Binnen Nederland is het centrum voor lysosomale en metabole ziekten één van de centra die deze rol vervult.

Ons centrum levert op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling aan patiënten met complexe metabole aandoeningen uit het Erasmus MC, LUMC en de regio Zuid West Nederland.

Het centrum werd in 2007 opgericht toen het door VWS werd aangewezen een aantal kostbare weesgeneesmiddelen landelijk op maatschappelijk verantwoorde wijze te implementeren. Sindsdien werken binnen het centrum de afdelingen Kindergeneeskunde, Klinische Genetica, Ziekenhuis Apotheek, Inwendige Geneeskunde, en Neurologie structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen gespecialiseerde verpleegkundigen, diëtisten, logopedisten, een neuropsycholoog/GZ psycholoog, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad coördinatoren. Het centrum werkt intensief multidisciplinair samen met andere specialisten nodig voor optimale zorg en veiligheid voor patiënten.

Leeftijd-overstijgende zorg is gewaarborgd door de nauwe samenwerking tussen artsen, die voor kinderen en volwassenen zorgen. Zo kunnen we patiënten gedurende hun hele leven volgen.

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

Het centrum heeft een breed internationaal netwerk en heeft een actieve rol in MetabERN, het Europese Referentie Netwerk voor metabole ziekten (<https://metab.ern-net.eu/>), en 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 metabole stapelingsziekten in brede zin
- Informatievoorziening t.a.v. deze weesziekten.
- Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om 1. de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) te kunnen beoordelen; 2. het instellen van passende ondersteunende maatregelen/ bestaande therapieën en 3. effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen

Inhoudsopgave

Inleiding.....	6
Naamgeving “centrum voor Lysosomale en metabole ziekten”	7
Wat is een metabole ziekte (in leekentaal).....	8
Hoe komt de patiënt in ons centrum	8
Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes):.....	8
Het eerste polikliniek bezoek	9
Hoe wordt de diagnose gesteld?.....	10
Routine diagnostiek:.....	10
Afwijkende Metabole diagnostiek.....	11
Metabole basis diagnostiek.....	11
Aanvullend metabool onderzoek	11
Enzymdiagnostiek.....	11
DNA onderzoek en metabole WES (Whole exome sequencing).....	11
Genetische Counseling en Prenatale diagnostiek	12
Wie is er betrokken bij de zorg.....	13
Follow-up (mogelijke routes)	14
Ziekte specifieke spreekuren.....	14
Behandeling.....	14
Bereikbaarheid	15
Transitie.....	16
Samenwerking met de regio	17
Het multidisciplinaire team & verantwoordelijkheid.....	18
Hoofdbehandelaar	18
Casemanager.....	18
Medebehandelaars	19
Kwaliteitsindicatoren.....	21
Referenties	23
Bijlage	24
Bijlage 1: Herkenning klinische presentatie metabole ziekten	24
(Acute) metabole ontregeling	24
(Acute) metabole ontregeling bij de pasgeborene	24
(Acute) ontregeling na de neonatale periode	24
Afwijkingen andere orgaansystemen en (psychomotore) ontwikkeling	24
Bijlage 2: Neonatale screening.....	25

Bijlage 3: Behandeling metabole ziekten	26
Noodprotocollen	26
Specifieke medicatie voor metabole ziekten	26
Vitamine preparaten	26
Andere specifieke metabole medicatie.....	26
Dieetpreparaten	27
Medicatie en dieet bij acute ontregeling	27
Samenzorg en transitie.....	27
Bijlage 4 betrokken behandelaren	28
Bijlage 6 Spreekuren.....	33
Samenwerking met de regionale ziekenhuizen.....	34
Bijlage 7 Palliatief beleid	35

Inleiding

Metabole ziekten zijn zeldzame erfelijke ziekten. Je wordt er mee geboren. Er zijn ca. 800-1000 verschillende metabole ziekten. De precieze gezamenlijke incidentie van metabole ziekten is niet bekend, maar deze wordt geschat op 1:2000 (Walters et al. 2018). De incidentie van de afzonderlijke metabole ziekten varieert van 1 op 10.000 tot 1 op 600.000. Door betere diagnostische methoden en groei in kennis worden nog steeds nieuwe metabole ziekten ontdekt (Ferreira et al. 2021). Door toename van kennis komen er ook voortdurend nieuwe behandelingen voor metabole ziekten beschikbaar. Een juiste diagnose is daarom van groot belang. Het centrum voor lysosomale en metabole ziekten in het Erasmus MC zet zich daar dagelijks voor in. Het centrum is verantwoordelijk voor de regio Leiden (LUMC) en Rotterdam (Erasmus MC). Het achterland van het centrum betreft ongeveer 4 miljoen inwoners. Het centrum voor lysosomale en metabole ziekten werkt nauw samen met de andere metabole centra in Nederland. Dit zijn het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG), Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht (UMCU), Het Amsterdam Universitair Medisch Centrum (AUMC), Radboud Universitair Medisch Centrum (Radboud UMC) en het Universitair Medisch Centrum in Maastricht (UMCM). Naast een regionale functie hebben de verschillende Academische Metabole Centra expertise op het gebied van specifieke metabole ziekten (https://vsop.nl/media/uploads/file/Erkende%20Expertisecentra%20VSOP_WEBSITE%206%20april%202020.pdf; expertise-zoeker.nl ; nfu.nl).

Door het grote aantal verschillende metabole ziektebeelden en de vele ontwikkelingen op het gebied van deze ziekten zijn niet alle expertises in Nederland gedekt. Ook is door het acute karakter van veel metabole ziekten expertise in eigen regio van de patiënt noodzakelijk. Het centrum voor lysosomale en metabole ziekten stelt zich ten doel om voor patiënten met metabole ziekten en hun zorgverleners in brede zin optimale zorg op maat te bieden. Het centrum zorgt levenslang, voor kinderen en volwassenen en zorgt voor hun behandeling zowel in het ziekenhuis als in de thuissituatie.

Omdat de afzonderlijke stofwisselingsziekten zeldzaam zijn, is ook Internationale samenwerking noodzakelijk (zogenaamde “transborder healthcare”). In 2017 zijn de Europese lidstaten op verzoek van de Europese Unie, gestart met de vorming van Europese Referentie Netwerken (ERNs) voor zeldzame ziekten om hoogwaardige zorg voor patiënten en wetenschappelijk onderzoek verder te stimuleren. Het centrum heeft een breed internationaal netwerk en heeft een actieve rol in metabERN (levert een van de twee vice coördinatoren van metabERN en leidt het LSD subnetwerk).

In 2019 was het centrum voor lysosomale en metabole ziekten de organisator van het internationale SSIEM (Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism) symposium “building bridges” in de Doelen in Rotterdam met meer dan 3000 bezoekers uit 84 landen, in samenwerking met het AUMC en RadboudUMC (<https://ssiem2019.org>). Tijdens dit symposium stond de ontwikkeling van nieuwe behandelingen voor metabole ziekten centraal

Daarnaast speelt het centrum een actieve rol in en 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>)). Dit netwerk is er op gericht dat alle Europese genetische centra vergelijkbare betrouwbare en gestandaardiseerde procedures hanteren voor diagnose, behandeling en monitoring van zeldzame metabole ziekten.

De 6 Academische centra werken binnen Nederland toenemend samen op het gebied van onderzoek in het UMD <http://www.unitedformetabolicdiseases.nl/>

Naamgeving “centrum voor lysosomale en metabole ziekten”

De naam “centrum voor lysosomale en metabole ziekten” is aan het centrum gegeven in 2007. In dat jaar werd een afdeling overstijgend centrum ingericht waarin de afdelingen kindergeneeskunde metabole ziekten, interne geneeskunde, neurologie, afdeling klinische genetica, ziekenhuisapotheek en paramedici structureel samenwerken. Dit omdat het centrum in dat jaar door VWS werd aangewezen voor de landelijke implementatie van verschillende geregistreerde kostbare weesgeneesmiddelen op het gebied van lysosomale stapelingsziekten. Dit bracht een grote verantwoordelijkheid met zich mee in de zorg voor onze patiënten en voor de maatschappij vanwege de hoge prijs van de weesgeneesmiddelen die ingezet worden.

Het Erasmus MC is al sinds de vijftiger jaren een internationaal erkend kennis centrum op het gebied van lysosomale stapelingsziekten. Het vele onderzoek op dit gebied heeft geleid tot de herkenning van nieuwe ziektebeelden en de ontwikkeling van behandeling.

Andere VWS erkende expertisecentra gelieerd aan het centrum voor lysosomale en metabole ziekten in het Erasmus MC zijn onder andere:

Het Pompe Center, Center for PKU, urea cycle disorders and organic acidurias, Erasmus MC Bone Center, Neuromuscular Center Erasmus MC, Dutch Craniofacial Center of Expertise, Expertise Center ErasmusMC Vascular Genetics, Porphyria Expert Center Rotterdam.

Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers

Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor mensen met metabole ziekten. Zodra bekend is dat er sprake is van een metabole ziekte 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. Voor de meeste patiënten met metabole ziekten is dat de VKS, de vereniging voor kinderen en volwassenen met stofwisselingsziekten (www.VKS.nl).

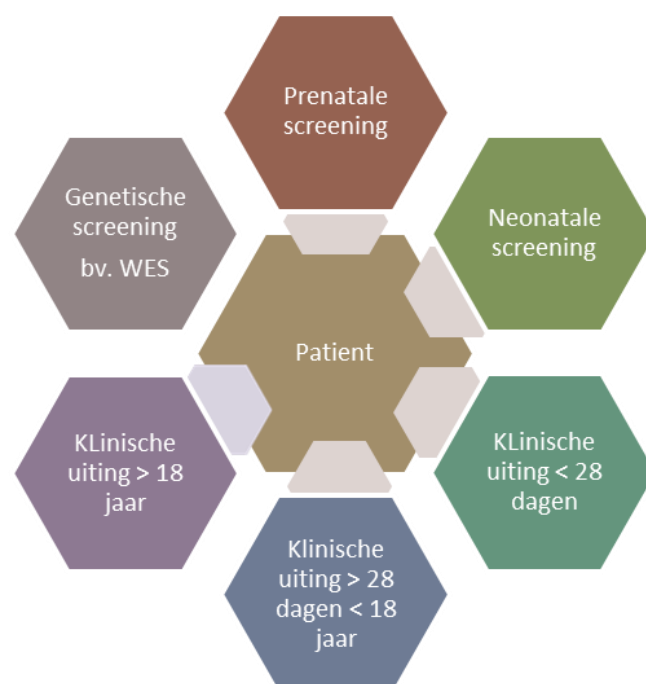
Ons centrum heeft ook een patiënten raad; hierin zijn zowel artsen, verpleegkundigen als patiënten vertegenwoordigd. De belangrijkste taak van deze commissie is het optimaliseren van de organisatie en inhoud van zorg, en communicatie en informatievoorziening.

Wat is een metabole ziekte (in lekt taal)

Ons lichaam bestaat uit allerlei organen (zoals hart, longen, darmen, hersenen etc.). Deze organen zijn weer opgebouwd uit cellen, die allemaal functioneren als zelfstandige fabrieken. Al die cellen (fabrieken) zijn in ons lichaam de hele dag door bezig om eiwitten, vetten en suikers af te breken en te maken. Dit is nodig om voeding te verwerken, te groeien en energie op te wekken. Dit proces noemen we stofwisseling of metabolisme. Om de stofwisseling goed te laten verlopen zijn enzymen (eiwitten) nodig. Enzymen zijn aanwezig in alle cellen van het lichaam. Enzymen en andere eiwitten (zoals transporters en andere belangrijke kleine moleculen) worden allemaal gemaakt aan de hand van codes (genen) die vastliggen in het erfelijk materiaal, het DNA. Als er een fout zit in een van die codes worden de enzymen niet of in onvoldoende hoeveelheid gemaakt. Daardoor stapelen schadelijke stoffen zich op of treden te kort op in het lichaam. Dit geeft ziekteverschijnselen. De leeftijd waarop de eerste ziekteverschijnselen zich uiten kan sterk verschillen, van vlak na de geboorte tot volwassen leeftijd. Ook varieert de ernst van de ziekteverschijnselen sterk van patiënt tot patiënt.

Voor steeds meer metabole ziekten worden behandelingen ontwikkeld. Daarom is een vroege herkenning extra belangrijk. Het Erasmus MC is gespecialiseerd in stofwisselingsziekten en de behandeling ervan.

Hoe komt de patiënt in ons centrum



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

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

- A. De metabole arts wordt telefonisch geraadpleegd door een kinderarts uit een ander ziekenhuis uit de regio.
- B. De metabole arts wordt in consult gevraagd op locatie in het LUMC of Erasmus MC

- C. Het metabole laboratorium heeft afwijkingen gevonden in de diagnostiek en brengt dit onder de aandacht van de metabole artsen
- D. Een patiënt wordt met een reeds gestelde metabole 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
- F. Een patiënt heeft een positieve uitslag voor een metabole ziekte via de hieprikscreening (zie bijlage 2)

Ad A. telefonische raadpleging door een (kinder)arts uit regio

Herkenning klinische presentatie (zie bijlage 1) en/of Afwijkende diagnostiek ---> metabole arts telefonisch consult ja/nee ---> aanvullende diagnostiek ja/nee ---> metabole diagnose ja/nee --->definitieve verwijzing ja/nee ---> opname gewenst ja/nee --->eerste polikliniek bezoek centrum voor lysosomale en metabole ziekten

Ad B. Consult metabole arts op locatie LUMC en/of Erasmus MC ---> aanvullende diagnostiek ja/nee ---> metabole diagnose ja/nee --->definitieve verwijzing ja/nee --->opname gewenst ja/nee---> eerste polikliniek bezoek centrum voor lysosomale en metabole ziekten Erasmus MC

Ad C. Metabole lab brengt patiënt met afwijkende metabole diagnostiek in

Afwijkende diagnostiek ---> multidisciplinaire diagnostische bespreking (zie bijlage 5) ---> metabole arts telefonisch consult ja/nee ---> aanvullende diagnostiek ja/nee ---> metabole diagnose ja/nee --->definitieve verwijzing ja/nee --->opname gewenst ja/nee --->eerste polikliniek bezoek centrum voor lysosomale en metabole ziekten

Ad D. Verwijzing patiënt met reeds gestelde metabole diagnose --->opname gewenst ja/nee ---> eerste polikliniek bezoek centrum voor lysosomale en metabole ziekten Erasmus MC en/of rechtstreekse verwijzing ander expertise centrum in Nederland

Ad E. Consultatie via CPMS metabERN ---> advies aanvullende diagnostiek ja/nee ---> advies metabole diagnose ja/nee --->advies specifieke metabole behandeling definitieve ---> soms verwijzing ja/nee via international patiënt services --->eerste polikliniek bezoek centrum voor lysosomale en metabole ziekten

Ad F. Positieve hieprikscreening (zie bijlage 2) ---> RIVM belt metabole kinderarts ---> RIVM belt huisarts patiënt--->huisarts patiënt belt metabole kinderarts--->directe verwijzing spoedeisende hulp Erasmus MC ---> aanvullende diagnostiek ---> metabole diagnose ja/nee --->definitieve verwijzing ja/nee --->opname gewenst ja/nee --->eerste polikliniek bezoek centrum voor lysosomale en metabole ziekten

Het eerste polikliniek bezoek

Een bezoek aan de polikliniek metabole ziekten is alleen mogelijk met een officiële verwijzing van een arts. Tijdens het eerste polikliniekbezoek is er altijd contact met de metabole arts en/of verpleegkundig specialist. Er wordt een uitgebreide anamnese afgenomen en lichamelijk onderzoek verricht. Als er dieetmaatregelen nodig zijn, wordt ook een consult met de diëtiste in gepland. Tijdens het eerste bezoek wordt lengte gewicht gemeten en (aanvullend) bloed- en urineonderzoek gedaan. Specifieke behandeling wordt waar nodig in of bijgesteld (zie bijlage 3 behandeling). Patiënten met een risico op acute ontregeling hebben/krijgen een specifiek noodprotocol (zie bijlage 1, noodprotocol, bijlage 3 en dieetnoodplan).

Hoe wordt de diagnose gesteld?

Klinisch en basaal bloedonderzoek	Chemie
Metabole basis diagnostiek urine	Voorbeelden Aminozuren, carnitine, Oligosacchariden, Mucopolysacchariden, Siaalzuur, organische zuren, galzuren, Purines, pyrimidines, Sulfatiden
Metabole basis diagnostiek bloed	Voorbeelden Acylcarnitine spectrum, aminozuren, sialotransferrines, zeer lange keten vetzuren
Functioneel onderzoek: specifiek onderzoek naar de enzymdeficiëntie (afhankelijk van de ziekte, meestal in bloedcellen)	ENZYMACTIVITEIT Serum, leukocyten, lymfoblasten en of fibroblasten
Genetisch onderzoek: specifiek gen, SNP array, WES (meerdere filters mogelijk tevens metabool)	Genetisch onderzoek: patiënt (index), ouders eventueel siblings
Andere innovatieve diagnostische technieken	Metabolomics Proteomics Whole genome sequencing RNAseq

Routine diagnostiek:

Afwijkingen in routine diagnostiek (algemene biochemische bepalingen) verricht door een klinisch chemisch laboratorium kunnen soms helpen bij het stellen een metabole diagnose. Voorbeelden zijn: een lage bloedsuiker (glucose), hoog ammoniak, hoog creatinine kinase, hoog lactaat, hoog/laag cholesterol, hoog triglyceriden, hoog urinezuur, lever/ nierfunctiestoornissen, anion gap, hoog CK, aanwezigheid ketonen in bloed en/of urine et cetera.

Let op: In het geval van een metabole ziekte zijn deze route chemische laboratorium waarden ook heel vaak niet afwijkend en is aanvullende metabole diagnostiek noodzakelijk.

Afwijkende Metabole diagnostiek

Metabole basis diagnostiek

Metabole basis diagnostiek in bloed en/of urine biedt een veelheid aan opties.

Laboratoriumspecialisten selecteren op basis van de klinische symptomen vermeld bij de aanvraag de benodigde diagnostische testen. Bij het inzetten van deze diagnostiek is contact vooraf met een metabole arts gewenst.

Het centrum voor lysosomale en metabole ziekten heeft een gespecialiseerd diagnostisch laboratorium dat deze diagnostiek kan verrichten. Het aanvraagformulier voor basisdiagnostiek vinden op: <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/laboratorium-diagnostiek>

Voorbeelden van bepalingen in bloed zijn analyses van aminozuren (bouwstenen van eiwitten), acylcarnitine spectrum (afwijkend bijvoorbeeld in het geval van vetzuuroxidatiestoornissen of stoornissen in metabolisme van de vertakte keten aminozuren), sialotransferrines (afwijkend bv CDG syndromen (congenital disorders of glycosylation) etc..

Voorbeelden van analyses in de urine zijn: analyse van organische zuren (bv afwijkend bij vetzuuroxidatiestoornissen, bepaalde mitochondriale stoornissen), analyse van stapelingsproducten zoals glycosaminoglycanen bij mucopolysaccharidoses, bepalingen van purines/pyrimidines etc

Belangrijk

- De geschetste voorbeelden zijn slechts maar een zeer beperkt aanbod van de vele diagnostische mogelijkheden. Een combinatie van klinische symptomen, lichamelijke kenmerken bij de patiënt, en afwijkingen in aanvullend onderzoek bepaalt welke diagnostiek nuttig is om in te zetten. Daarom is het belangrijk dat het inzetten van metabole diagnostiek in overleg met de dienstdoende metabole arts plaatsvindt. Ook is het van belang dat de diagnostische aanvragen zo volledig mogelijk worden ingevuld.
- Het is niet mogelijk met metabole basis diagnostiek in urine en bloed een metabole diagnose uit te sluiten of definitief vast te stellen. Aanvullend onderzoek is (vrijwel) altijd nodig.
- Ook als de basisdiagnostiek niets oplevert sluit dat een metabole ziekte niet uit.

Aanvullend metabool onderzoek

Belangrijk: Aanvullend onderzoek naar metabole ziekten moet heel gericht ingezet worden. Hiervoor is altijd contact met een metabole arts gewenst.

Enzymdiagnostiek

Specifieke enzymdiagnostiek kan afhankelijk van het ziektebeeld verricht worden op leukocyten, plasma, in fibroblasten, lever, spier en andere weefsels. Dit wordt verricht door de unit enzymdiagnostiek van de afdeling klinische genetica. Aanvraagformulieren voor deze diagnostiek kunt u vinden onder <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/laboratorium-diagnostiek>.

DNA onderzoek en metabole WES (Whole exome sequencing)

<https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/laboratorium-diagnostiek>

DNA onderzoek wordt verricht door de afdeling DNA diagnostiek van de afdeling klinische genetica. DNA diagnostiek is echter zelden de eerste stap in het diagnostisch traject. Soms wordt bij een verdenking gebruik gemaakt van specifieke DNA panels om een metabole diagnose vast te stellen. Als een metabole oorzaak wordt vermoed, maar nog niet duidelijk welke, wordt ook steeds vaker een metabole WES (Whole Exome Sequencing) ingezet. Op regelmatige basis (tenminste eenmaal per jaar) wordt op basis van nieuwe inzichten in de literatuur het aantal metabole ziektebeelden waarop gescreend binnen de metabole WES uitgebreid. Bij inzetten van dit onderzoek is tussenkomst van specialisten op dit terrein (metabole team/geneticus) noodzakelijk.

Andere innovatieve diagnostische technieken waarvan we gebruik maken zijn metabolomics, proteomics, RNAseq en whole genome sequencing.

Genetische Counseling en Prenatale diagnostiek

Voor gerichte genetische counseling /genetisch advies is een diagnose in een index patiënt noodzakelijk.

De afdeling klinische genetica kan genetisch advies geven aan ouders met zwangerschapswens, die eerder een kind hebben gehad met een metabole ziekte of familieleden hebben waarbij erfelijke metabole ziekten voorkomen. Het is dan wel heel belangrijk dat alle diagnostiek voor zover mogelijk tijdig wordt afgerond en de fouten in het erfelijk materiaal zijn vastgesteld. Ook is dragerschapsonderzoek bij de ouders van belang. Kostbare tijd gaat verloren als deze diagnostiek nog moet plaatsvinden als er al sprake is van een (nieuwe) zwangerschap.

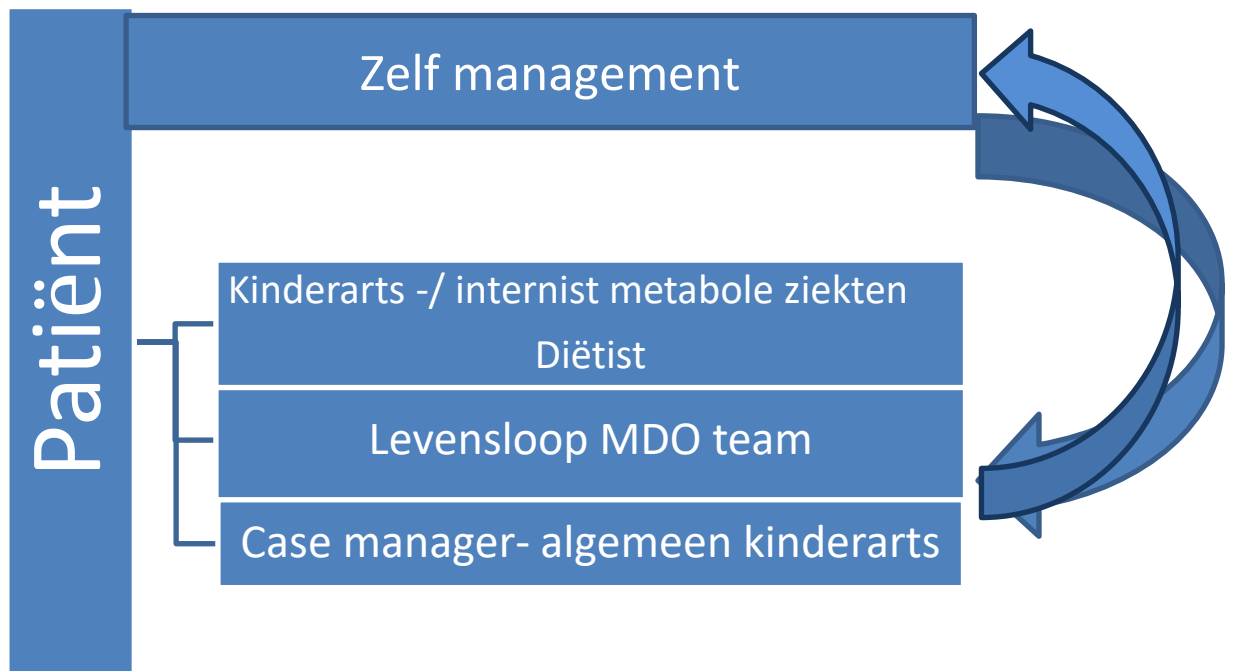
Indien een diagnose bij een eerder kind is vastgesteld kan gericht DNA/enzymdiagnostiek verricht worden vanaf een zwangerschapsduur van 10-12 weken op chorion villi en rond 16 weken op vruchtwater (amnioncellen)

Er zijn ook innovatieve diagnostische mogelijkheden in ontwikkeling zoals “non invasive prenatal testing” (NIPT) waarbij in het bloed van de moeder, cellen van het nog ongeborn kind kunnen worden onderscheiden. Met deze methode kan in bepaalde gevallen de diagnose bij het nog ongeborn kind worden gesteld via het bloed van de moeder zonder vruchtwaterpunctie. Deze methode wordt al gebruikt bij de diagnose van de ziekte van Down (trisomie 21).

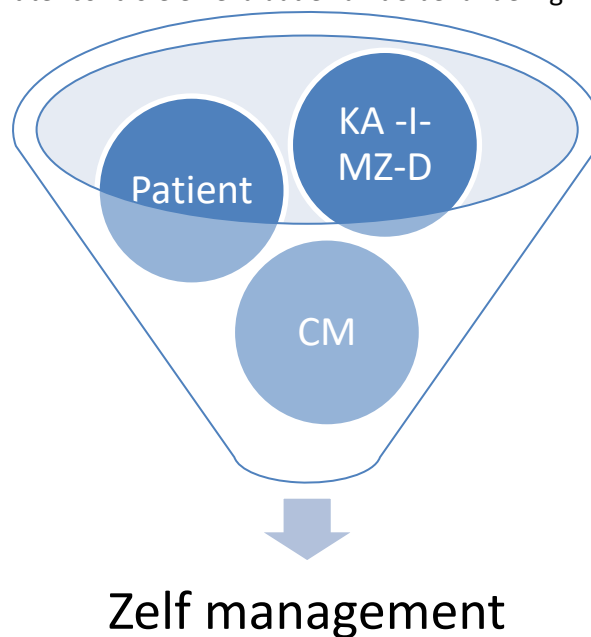
Daarnaast er ook de mogelijkheid tot pre-implantatie diagnostiek. De wachttijden hiervoor zijn lang. Wilt u meer weten?

De metabole artsen kunnen u hier meer informatie over geven en zorgen voor een verwijzing naar de afdeling klinische genetica.

Wie is er betrokken bij de zorg



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



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

Follow-up (mogelijke routes)

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

- A. Er wordt/is een metabole diagnose gesteld. Verdere follow-up vindt plaats op de algemene metabole polikliniek voor kinderen of volwassenen
- B. Er wordt geen metabole diagnose gesteld. Patiënt wordt uit follow-up ontslagen en terug verwijzing volgt naar initiële verwijzer.
- C. Er wordt nog geen metabole diagnose gesteld. Aanvullende diagnostiek wordt ingesteld. Leden uit het multidisciplinaire team worden mogelijk ingeschakeld.
- D. Er wordt een metabole diagnose gesteld. Er volgt verwijzing naar een van de specialistische metabole poli's c.q. metabole expertise centra in het Erasmus MC.
- E. Er wordt een metabole diagnose gesteld. Er volgt verwijzing naar een van de specialistische metabole poli's c.q. metabole expertise centra van een ander UMC in Nederland.
- F. Indien aangewezen, wordt follow up van kinderen van moeders met een metabole aandoening ingesteld.

Ad A. Alle metabole kinderartsen en internisten verbonden aan het centrum voor lysosomale en metabole ziekten oefenen het vak in breedte uit. Het centrum is een erkend opleidingscentrum voor fellows metabole ziekten. Het heeft verschillende verpleegkundig specialisten en gespecialiseerde verpleegkundigen in dienst. Tijdens elk vervolgbezoek wordt een aanvullende anamnese afgenomen en wordt er een lichamelijk onderzoek verricht. Als er dieetmaatregelen moeten worden geëvalueerd of bijgesteld wordt ook een consult met de diëtiste in gepland.

Tijdens elk vervolg bezoek wordt lengte gewicht gemeten en meestal (aanvullend) bloed- en urineonderzoek gedaan. Specifieke behandeling wordt waar nodig in of bijgesteld (zie bijlage 3 behandeling). Bij patiënten met een risico op acute ontregeling wordt de aanwezigheid van een specifiek noodprotocol gecontroleerd en waar nodig bijgesteld (zie bijlage 3 noodprotocol). Indien van toepassing wordt door de diëtiste het noodplan voor de voeding op regelmatige basis aangepast.

De metabole spreekuren worden ondersteund door ervaren poli assistentes

Ziekte specifieke spreekuren

Naast de algemene metabole polikliniek spreekuren zijn er ziekte specifieke spreekuren
Zie voor een voorlopig overzicht van de spreekuren bijlage 6

Aan deze poliklinieken zijn verschillende gestandaardiseerde follow-up programma's gekoppeld. Afhankelijk van de aard van de aandoening worden leden van het multidisciplinaire team en of andere specialisten/ paramedici van het Erasmus MC ingeschakeld bij de evaluatie, follow-up en behandeling.

Het centrum heeft ook een dagbehandeling

Multidisciplinair overleg vindt in verschillende samenstelling plaats zie voor details bijlage 5

Behandeling

Metabole ziekten vragen om een ziekte specifieke behandeling. Het centrum voor lysosomale en metabole ziekten zet zich in voor een gepersonaliseerde behandeling. Het centrum heeft specifieke aandacht voor innovatieve geneesmiddelen en werkt ook aan de ontwikkeling van deze geneesmiddelen. Hieronder schetsen we in grote lijnen de behandel scenario's

- A. Noodprotocollen. Voor alle metabole ziektebeelden waarbij metabole ontregeling kan plaatsvinden zijn specifieke noodprotocollen ontwikkeld (bijlage 3).

- B. Specifieke medicatie voor metabole ziekten (vitamine en aminozuur preparaten) verstrekt via het centrum voor lysosomale en metabole ziekten door poliklinische apotheek van het Erasmus MC (bijlage 3)
- C. Specifieke medicatie voor metabole ziekten voorgeschreven door het centrum voor lysosomale en metabole ziekten verstrekt door lokale apotheek van de patiënt
- D. Weesgeneesmiddelen specifiek voorgeschreven door het centrum voor lysosomale en metabole ziekten (in het ziekenhuis en thuis)
- E. Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials

Bereikbaarheid

De metabole kinderartsen, internisten en laboratorium specialist klinische genetica zijn 24/7 bereikbaar. Buiten kantooruren kunnen de laboratorium specialisten klinische genetica alleen via de metabole artsen ingeschakeld worden. In geval van nood zijn bepalingen in het weekend en 's avonds mogelijk.

De metabole kinderartsen in het Erasmus MC doen ook dienst voor het LUMC en de ziekenhuizen uit de regio's van beide universitaire ziekenhuizen

Voor niet dringende zaken overdag kan het centrum benaderd worden via de "back office" via tel 0107040704 de beterdichtbij app of via het email adres van het centrum

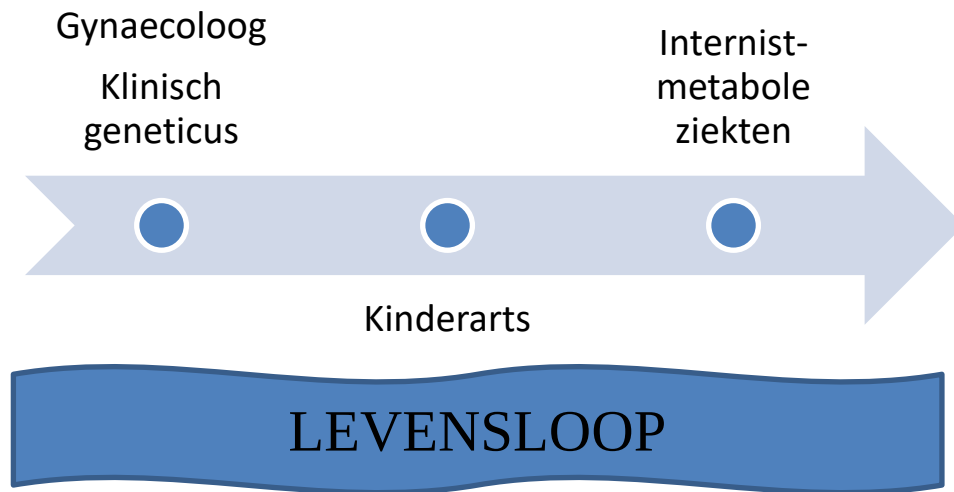
metaboolcentrum@erasmusmc.nl voor kinderen en metabole ziekten en clmz@erasmusmc.nl.

Diëtisten worden ingeschakeld via de metabole zorgverleners

Voor patiënten die thuis infusen krijgen met weesgeneesmiddelen is er een speciale infuustelefoon.

Dit nummer wordt verstrekt aan alle patiënten en hun thuisverpleegkundigen die betrokken zijn bij infuusbehandelingen in de thuissituatie

Transitie



Als een patiënt de leeftijd van 16-18 jaar bereikt vindt in principe transitie plaats van de zorg bij de kinderarts metabole ziekten naar de internist metabole ziekten. Om dat proces te waarborgen is een transitie spreekuur ingericht. Patiënten worden vanaf de leeftijd van 12 jaar begeleid in hun weg naar zelfstandigheid met betrekking tot kennis en behandeling van hun ziekten, waar mogelijk. Voor transitie plaatsvindt worden patiënten eerst besproken in transitie bespreking. Deze bespreking vindt 2 maal per jaar plaats. Bij deze bespreking zijn betrokken de metabole kinderartsen, metabole internisten, verpleegkundig specialisten en diëtisten die zich bezig houden met de dieetbehandeling van kinderen en volwassenen met metabole aandoening. Indien patiënten bekend zijn bij andere specialisten zal deze worden overgedragen onderling.

In aanloop van de transitie en daarna wordt de patiënt minimaal tweemaal gezien in een gezamenlijk spreekuur waar de metabole kinderarts en internist aanwezig zijn.

Levensloop

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

Samenwerking met de regio

Voor meerdere patiënten (met name kinderen) met een metabole ziekten zijn er in de eigen regio perifere ziekenhuizen betrokken bij de behandeling. Daar is een eigen kinderarts en zal bij acute ontregeling indien mogelijk een opname kunnen plaatsvinden. Dit is belangrijk voor ontlasting van ouders en verzorgenden. Er zijn in de regionale ziekenhuizen enkele kinderartsen met een aandachtgebied metabole ziekten (Delft – Breda). De artsen betrokken bij de behandeling beschikken ook over de noodprotocollen en de laatste dieetplannen verstrekt vanuit ons centrum. Ook voor volwassenen patiënten met metabole ziekten zijn ziekenhuizen in de regio betrokken. Daarnaast worden patiënten behandeld in samenwerking met de expertise centra in de 6 Academische Centra betrokken bij de behandeling van (specifieke doelgroepen) patiënten met metabole ziekten (zie ook introductie)

Het multidisciplinaire team & verantwoordelijkheid

Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met metabole ziekten is de metabole kinderarts (of metabole internist) of verpleegkundig specialist metabole ziekten de hoofdbehandelaar (*casemanager in figuur medebehandelaars). Dit staat ook duidelijk aangegeven in het elektronisch patiënten dossier.

De kerntaken zijn:

- coördinatie van het gehele zorgtraject voor patiënt, ouders (gezaghebbende)/familie en medebehandelaars/overige zorgverleners
- informeren patiënt en familie over de ziekte, prognose, behandelopties, ontwikkelingen op gebied van toekomstige behandelingen en het bestaan van patiëntenplatforms (o.a.de VKS (volwassenen ne Kinderen met Stofwisselingsziekten, VSN (vereniging Spierziekten Nederland),)
- Informeren en terugkoppelen bevindingen medebehandelaars binnen multidisciplinair team en daarbuiten (bv andere specialisten/paramedici) en van eventueel internationale collega's/experts
- Up-to-date houden zorgpaden

Transitie van zorg van kinderen van de metabole kinderarts naar metabole internist vindt plaats rond de leeftijd van 16-18 jaar (bijlage 15). De kinderarts metabole ziekten is verantwoordelijk voor een volledige, overzichtelijke overdracht en begeleiding van ouders en kind bij deze overgang.

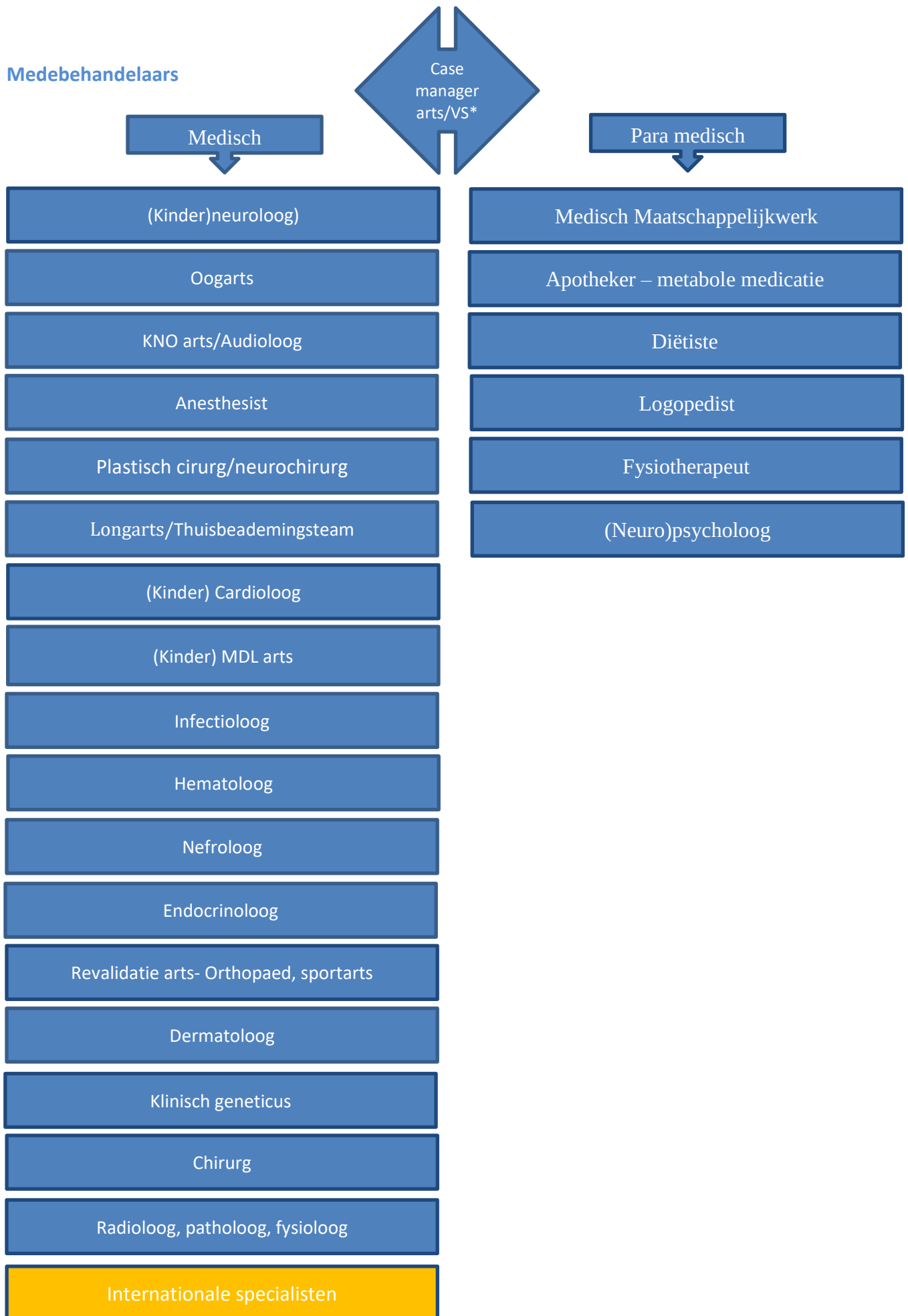
Een dienstdoend metabole kinderarts en metabole internist is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar.

Casemanager

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

- Eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject
- Coördinatie van en overzicht houden over het gehele zorgtraject voor patiënt, familie/ ouders/ gezaghebbende en medebehandelaars/zorgverleners ook psychosociale traject.
- Aansluiting/ afstemming afspraken op de behoeften van de patiënt (ouders/ gezaghebbende)

Medebehandelaars



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

Betrokken specialismen zie bijlage 4 voor meer details ten aanzien van de rol van de medebehandelaars.

Kwaliteitsindicatoren

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

- a. De klinische zorg in het centrum voor lysosomale en metabole Ziekten (CLMZ) is nauw ingebed in basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek op nationaal en internationaal niveau. Zo zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek, terwijl problemen die gesignaleerd worden in de kliniek snel kunnen worden onderzocht.
- b. Elke patiënt heeft een case manager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de case manager zijn.
- c. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts of internist metabole ziekten of (kinder-) neuroloog die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten / neuroloog beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts / internist
 - (Kinder)neuroloog
 - Fysiotherapeut
 - Diëtist
 - ziekenhuisapotheker
 - MDL-arts
 - Revalidatiearts
 - Longarts
 - Logopedist
 - Sportarts
 - Arts centrum voor thuisbeademing
 - (Kinder)cardioloog
 - Klinisch geneticus
 - Neuropsycholoog
 - Maatschappelijk werker
 - Gespecialiseerd verpleegkundigen
 - Verpleegkundig specialist
 - KNO-arts
 - Oogarts
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - Orthopeed
 - Logopedist
 - Dermatoloog
 - Anesthesist

- 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 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 en huisarts) 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 behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapten, revalidatiecentrum) schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
- 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. Patiënten en/of ouders/gezaghebbende worden nauw betrokken door middel van een patiënten raad
- s. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten. andere betrokkenen bij de zorg van deze patiënten zoals klinisch chemici- algemeen. En degenen die in opleiding zijn
- t. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

Referenties

Waters D, Adenloye D, Woolham D, Wastnedge E, Patel S, Rudan I. Global birth prevalence and mortality from inborn errors of metabolism: a systematic analysis of the evidence. J Glob Health. 2018 Dec; 8(2): 021102

Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J; ICIMD Advisory Group*. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). J Inher Metab Dis. 2021 Jan;44(1):164-177. doi: 10.1002/jimd.12348. PMID: 33340416 *(Van der PloegAT part of advisory)

Bijlage

Bijlage 1: Herkenning klinische presentatie metabole ziekten

Metabole ziekten kunnen zich op veel verschillende manieren presenteren.

Grofweg zijn metabole ziekten te onderscheiden in ziekten waarbij een acute ontregeling kan ontstaan en ziektebeelden waarbij dat niet het geval is. Altijd is een goede uitvraag van klachten en symptomen van belang. Dit betreft ook een goede voedingsanamnese, inclusief periodes van vasten. Ook is de leeftijd van de patiënt van belang.

(Acute) metabole ontregeling

(Acute) metabole ontregeling bij de pasgeborene

Acute ontregeling bij de pasgeborene is vaak aspecifiek. Symptomen die moeten doen denken aan een metabole ziekte bij een neonaat zijn: onverklaarde algehele malaise, sufheid, braken, voedingsproblemen/voedselweigering, een abnormaal ademhalingspatroon, epileptische aanvallen, hypotonie, abnormale geur. In het geval van een metabole ziekte kan de klinische situatie snel verslechteren.

(Acute) ontregeling na de neonatale periode

Bij oudere kinderen en volwassenen moet bij onverklaarbaar herhaald braken of onverklaarbare sufheid, afwijkend gedrag rekening gehouden worden met een metabole ziekte. Ook kunnen andere symptomen zoals beschreven bij de pasgeborene voorkomen.

Afwijkingen andere orgaansystemen en (psychomotore) ontwikkeling

Metabole ziekten (met en zonder acute ontregeling) kunnen invloed hebben op vrijwel alle orgaansystemen. Denk dus ook bij onverklaard hart/nier en leverfalen, verlies van gezichtsvermogen, inspanningsintolerantie, abnormaal uiterlijk, knik in de ontwikkeling, onverklaarde motore- en mentale ontwikkelingsachterstand, onverklaarde spierzwakte/hypotonie aan een metabole oorzaak.

Omdat alle ziektebeelden zeldzaam zijn en verschillende klinische uitingen kunnen hebben worden ze vaak niet of laat herkend. Om die reden en omdat de toekomstperspectieven van patiënten door tijdige behandeling steeds worden, worden steeds meer metabole ziekten aan het neonatale screening programma toegevoegd.

Bijlage 2: Neonatale screening

De neonatale screening voor metabole ziekten is in 2017 uitgebreid van 13 naar 24 metabole aandoeningen. Bij een positieve hieprikscreening is het nog niet zeker of er ook inderdaad sprake is van een metabole ziekte. De diagnose kan ook fout positief zijn. Het is dan ook zaak zo snel mogelijk dit onderscheid te maken. In het geval van een metabole ziekte heeft een positieve uitslag directe consequenties.

Meestal vindt verwijzing en evaluatie nog dezelfde dag (vaak in de avonduren) plaats. Het RIVM neemt na contact met de metabole kinderarts contact op met de huisarts. De huisarts neemt daarna contact op met de metabole kinderarts om ingelicht te worden over het ziektebeeld en informatieverstrekking aan de ouders en waar ouders zich kunnen melden. Bij een eerste contact op de SEH of metabole poli wordt bloed en urine afgenomen voor verdere analyse.

Op dit moment (begin 2021) wordt in Nederland gescreend op 18 verschillende metabole ziektebeelden, zie <https://www.pns.nl/hieprikscreening/ziekten-die-hieprikscreening-opspoor>

Eind 2022 zullen 24 screeningsprogramma's actief zijn voor metabole ziekten

Op de website van het RIVM zijn van de te screenen ziekten informatiefolders beschikbaar behorend bij deze ziekten

Bijlage 3: Behandeling metabole ziekten

Follow-up en behandeling wordt gericht ingesteld op basis van de gestelde diagnose. De follow-up frequentie is afhankelijk van de ernst van het ziektebeeld, de kans op ontregelingen en eventuele complicaties. Ook de leeftijd van de patiënt speelt daar in een rol. Jonge kinderen worden vaak frequenter geëvalueerd dan oudere kinderen met hetzelfde ziektebeeld, omdat zij meer kans hebben op ontregeling. Ook moet de voeding vaker worden bijgesteld omdat ze hard groeien op de zuigelingen leeftijd.

Follow-up spreekuren vinden plaats samen met een diëtiste indien noodzakelijk.

Bij de follow-up kan een beroep gedaan worden op de daarvoor aangewezen specialisten en betrokken paramedici (zie hoofdstuk 10 van het zorgpad: **Het multidisciplinaire team & verantwoordelijkheid**).

Met alle betrokkenen is er sprake van een intensieve samenwerking en worden er MDO's georganiseerd om de behandeling te optimaliseren.

Tijdens de follow-up spreekuren wordt gericht metabool follow-up onderzoek gedaan om het dieet of andere behandelingen bij te stellen of anders bij te sturen.

Noodprotocollen

Voor alle metabole ziektebeelden waarbij metabole ontregeling kan plaatsvinden zijn specifieke noodprotocollen ontwikkeld. Deze protocollen zijn centraal opgeslagen om direct beschikbaar te maken voor patiënten die zo'n noodprotocol nodig hebben om het daarna "tailormade" aan te passen (personalized medicine). Het noodprotocol staat in het elektronisch dossier en wordt ook ter beschikking gesteld aan de patiënt, de huisarts en de (kinder)artsen in de regio die betrokken zijn bij de behandeling van de patiënt. Voor elke individuele patiënt (die dat nodig heeft) is het noodprotocol direct oproepbaar in het elektronisch patiëntendossier (HiX) onder de gele gevaren driehoek rechts boven bij het openen van HiX.

Naast een medisch noodprotocol heeft elke patiënt (of de ouders/persoonlijk verzorger van de patiënt) die dat nodig heeft ook een persoonlijk noodprotocol van de diëtiste in zijn bezit waarin afhankelijk van de aandoening precies berekend is hoeveel eiwit, vet, koolhydraten en/of aminozuurpreparaten de betreffende metabole patiënt moet innemen en hoe dit dieet aangepast dient te worden bij metabole ontregeling. Voor specialisten in het Erasmus MC geldt dat dit noodprotocol van de diëtiste is terug te vinden in het elektronisch patiëntendossier HiX onder multimedia/diëtetiek.

Specifieke medicatie voor metabole ziekten

Vitamine preparaten

Voor verschillende metabole ziekten zijn ziekte specifieke vitaminepreparaten en aminozuren nodig in de behandeling. Dit komt omdat veel enzymen betrokken in de afbraak van eiwitten, vetten en koolhydraten specifieke vitamines gebruiken als cofactor (hulpfactor) om het enzym goed te laten werken. Deze vitamines nodig voor de behandeling worden vaak niet vergoed wanneer voorgeschreven door de lokale apotheek. De polikliniek apotheek van het Erasmus MC zorgt dan voor de medicatie. Recepten daarvoor worden via de metabole artsen elektronisch verstuurd naar de poliklinische apotheek van het Erasmus MC. Niet alle preparaten zijn direct leverbaar. Patiënten en/of hun ouders dienen derhalve tijdig een nieuw recept aan te vragen.

Andere specifieke metabole medicatie

Andere specifieke metabole medicatie wordt over het algemeen door de lokale apotheek verstrekt. De metabole arts schrijft deze medicijnen voor. Verschillende metabole medicamenten zijn kostbaar

en niet op voorraad bij de lokale apotheek. Patiënten en/of hun ouders dienen derhalve tijdig een nieuw recept aan te vragen.

Dieetpreparaten

Veel patiënten met metabole ziekten gebruiken specifieke dieetpreparaten zoals aminozuurmengsel, MCT vetten, fantomalt en andere dieetpreparaten. Deze dieetpreparaten worden voor metabole patiënten via de afdeling diëtetiek aangevraagd en via een daartoe geëigende organisatie thuis verstrekt. Deze specifieke dieetpreparaten worden door de zorgverzekeraar vergoed. Eenmaal per jaar vraagt de zorgverzekering om een machtiging om de dieetpreparaten te kunnen blijven vergoeden. Patiënten en hun ouders dienen tijdig een machtiging aan te vragen via de afdeling diëtetiek.

Ook is vaak een verklaring nodig om voeding supplementen en dieetpreparaten mee te nemen over de grens naar andere landen als er douane controle plaatsvindt. Ook deze verklaringen dienen tijdig te worden aangevraagd. De noodplannen zijn hiertoe ook in de Engelse taal beschikbaar.

Medicatie en dieet bij acute ontregeling

Voor patiënten die acuut worden opgenomen is specifieke medicatie meestal in het ziekenhuis aanwezig. Patiënten en/of hun ouders worden in het geval van een (dreigende) acute ontregeling altijd geadviseerd hun specifieke dieetvoeding en medicatie mee te nemen. Vanwege de beperkte houdbaarheid zijn dieetvoeding en het ziekte specifieke en leeftijdsafhankelijke karakter adviseren we patiënten en ouders dringend om bij een acute ontregeling de eigen specifieke dieetvoeding mee te nemen.

Samenzorg en transitie

Er is een intensieve samenwerking tussen internisten en kinderartsen die zich bezighouden met metabole ziekten/VS/diëtisten

Bijlage 4 betrokken behandelaren

(Kinder) Neuroloog

Veel metabole ziekten gaan gepaard met motore en/of mentale ontwikkelingsachterstand, epilepsie en/of bewegingsstoornissen. Ook kunnen specifieke hersenafwijkingen optreden. Metabole ziekten kunnen ook de spieren aantasten waardoor (progressieve) spierzwakte optreedt

Oogarts

Specifieke oogafwijkingen kunnen optreden bij metabole aandoeningen. Dit zijn zowel afwijkingen aan de retina, optreden van cataract, cornea clouding, glaucoom, ook kan in bepaalde gevallen acute blindheid optreden

KNO arts/ audioloog

Gehoor problemen en oorontstekingen kunnen optreden bij metabole ziekten. Er kan betrokkenheid van de KNO arts gewenst zijn om te beoordelen of intubatie in geval van narcose veilig kan plaatsvinden onder narcose te gaan.

Anesthesie

De anesthesist speelt een rol bij patiënten met mogelijke intubatieproblemen bij operatieve ingrepen en beeldvorming onder narcose en afstemmen perioperatief beleid bij patiënten die niet mogen vasten. Ze spelen een belangrijke rol in einde levensfase.

Longarts en/of Thuisbeademingsteam

Voor patiënten met spierziekten en aantasting van de ademhalingsspieren.

Zwakke van de ademhalingsspieren is een kenmerkende eigenschap van sommige metabole aandoeningen – ongeacht de leeftijd. Dit uit zich in: 1) een verminderde longfunctiecapaciteit met als gevolg zuurstofbehoefte en evt. behoefte aan ademhalingsondersteuning door middel van nachtelijke of permanente beademing

Soms kan een tracheo(laryncho)malacie/ OSAS (obstructief slaap apneu syndroom)), of een restrictief long beeld optreden?

Cardioloog

Zowel structurele hart(klep)afwijkingen zoals een hypertrofische of gedilateerde cardiomyopathie kunnen voorkomen bij metabole ziekten. Ook kunnen ritmestoornissen optreden.

MDL arts

Bij veel patiënten zijn er voedingsproblemen, ze kunnen niet zelfstandig eten, weigeren voeding of hebben om andere redenen sondevoeding nodig. Veel patiënten hebben een percutane gastrostomie (PEG) katheter nodig. Deze wordt meestal later vervangen door een Mickey button katheter nodig. Gastro-intestinale stoornissen komen ook regelmatig voor.

Verschillende metabole ziekten gaan gepaard met ernstige leverfunctiestoornissen. Ook kan acuut leverfalen optreden. In bepaalde gevallen is een levertransplantatie geïndiceerd.

Infectioloog

Sommige metabole ziekten hebben een hogere kans op infecties door de ziekte zelf of door vreemde lichamen zoals een PAC. Advies voor antibiotica en behandeling wordt afgestemd met de infectioloog.

Hematoloog

Soms kunnen stollingsstoornissen of trombose optreden door de ziekte zelf of door bijvoorbeeld de aanwezigheid van een Port-a-cath waaraan een stolsel kan komen.

Nefroloog

De nieren kunnen aangedaan zijn door de metabole ziekten. De nefroloog is betrokken bij de behandeling.

Endocrinoloog

Bepaalde metabole ziekten worden gekenmerkt door stoornissen in de groei. Soms treedt de puberteit niet normaal in. Problemen van de schildklier kunnen bij bepaalde metabole ziekten aanwezig zijn. Bij patiënten met sommige metabole aandoeningen kan infertiliteit optreden. Ook kan Betrokkenheid gewenst zijn bij behandeling om de botdichtheid te verbeteren bij (ernstige) osteoporose

Orthopeed

Patiënten met metabole ziekten kunnen problemen hebben van de botten en gewrichten zoals contracturen of een scoliose. Operaties kunnen nodig zijn, of een korset of spalken om contracturen te redresseren.

Sportarts

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

Revalidatiearts

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

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

Dermatoloog

Bij bepaalde metabole ziekten kunnen specifieke huidafwijkingen of afwijkingen aan de haren voorkomen

Klinisch Geneticus

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

Chirurg

Kinderen met metabole ziekten, die frequente intraveneuze behandelingen nodig hebben en risico patiënten die niet mogen ontregelen hebben vaak een Port-A-Cath nodig voor intraveneuze toediening.

Ziekenhuisapotheker

Wordt betrokken bij de verstrekking van vitaminepreparaten en beschikbaar maken van specifieke metabole medicatie nodig ter behandeling van metabole ontregelingen en of behandeling met (kostbare) weesgeneesmiddelen.

Kinderpsychiatrie

Gedrag- en slaapstoornissen (verstoring slaap/waakritme) komen regelmatig voor bij patiënten met metabole ziekten

Neuropsycholoog

Vaststellen van mate van ontwikkelingsachterstand. Follow-up in de tijd en geven van schooladvies. Begeleiden van patiënt, ouders/gezaghebbende en de familie.

Maatschappelijk werk

Begeleiding van gezinnen met werk gerelateerde en ondersteuning thuissituatie

Fysiotherapeut

Assessment psychomotore ontwikkeling en advies en begeleiding motorische problematiek. Ook begeleiding van problematiek van de luchtwegen (bv leren comprimeren aan ouders. PEP masker gebruiken voor sputum mobilisatie).

Logopedist

Patiënten met een metabole ziekten kunnen spraak/taal en of, slikproblemen hebben waarvoor logopedische diagnostiek en of behandeling van belang zijn.

Diëtist

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

Palliatief/comfort team

In de eindfase van de ziekte is extra begeleiding van het gezin noodzakelijk. Medebehandeling door het palliatief team is dan gewenst.

Algemeen kinderarts/EAA

Vaak brengen metabole ziekten problemen ten aanzien van meerdere orgaansystemen met zich mee, waarbij een holistische aanpak van een kinderarts/EAA arts wenselijk is.

Bijlage 5: Multidisciplinaire overleggen

Diagnostische besprekingen/multidisciplinair besprekingen metabole laboratorium & metabole visite

Eenmaal per week (donderdagmiddag) hebben metabole artsen en de metabole laboratorium specialisten van het Erasmus MC een structureel overleg waarin metabole patiënten en bijzondere diagnostische resultaten worden besproken. In deze bespreking worden ook patiënten uit andere centra en het LUMC besproken. Er is ook eenmaal per week een multidisciplinair diagnostisch overleg in het LUMC. Voor de besprekingen in het Erasmus MC wordt een speciaal MDO aangemaakt in HiX waarin de bevindingen worden beschreven met mogelijke actiepunten.

Bespreking metabole lab/klinische genetica en andere specialismen

Daarnaast is er eenmaal per maand een multidisciplinair overleg waar specifieke casussen worden besproken. Hierbij zijn naast de laboratoriumspecialisten en metabole artsen, klinisch genetici en waar nodig andere specialisten aanwezig. Andere specialisten kunnen hier ook een casus inbrengen. Eenmaal per maand is er een WES bespreking waarin bijzondere uitkomsten uit de whole exome sequencing worden besproken. De resultaten van deze besprekingen worden teruggekoppeld aan verwijzers.

Psychosociaal overleg Twee keer per maand.

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

Dieetbespreking Eenmaal per twee weken kinderen en 1x per maand volwassenen.

In dit overleg worden de diëtetiek aandachtspunten van LSD patiënten besproken.

Indicatie commissie 5 maal per jaar.

Deze multidisciplinaire commissie bestaat uit interne en externe experts – allen met ruime ervaring m.b.t. metabole ziekten – aangevuld met een onafhankelijk voorzitter vanuit het UMCU en een medisch ethicus / jurist. Alle nieuw gediagnostiseerde metabole patiënten worden hier besproken die in aanmerking komen voor een weesgeneesmiddel. 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.

Research bespreking Eenmaal per 2 weken.

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 andere experts op het gebied van metabole ziekten nationaal en internationaal.

Transitie bespreking Tweemaal per jaar.

Patiënten raad Tweemaal per jaar.

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

Stafvergadering centrum Eenmaal per maand; heidag een tot tweemaal per jaar

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

Bijlage 6 Spreekuren

Alle metabole kinderartsen (verpleegkundig specialisten) en internisten verbonden aan het centrum doen algemene metabole spreekuren en participeren in de diensten.

Algemene metabole spreekuren vinden altijd plaats in samenwerking met de metabole diëtisten

Hieronder treft u een overzicht van de belangrijkste poliklinieken en specialisten, die samenwerken binnen het centrum. Dit betreft de specialisten betrokken bij de neuromusculaire ziekten en specialisten betrokken bij andere aan het centrum gelieerde centra.

Algemene metabole spreekuren metabole kinderartsen/diëtisten:

Woensdag middag 13.00 -17.00 uur (3-4 parallelle spreekuren)

Vrijdagochtend 9.00-13.00 uur (1-3 parallelle spreekuren)

Dinsdag middag jongvolwassen poli

Naast de algemene metabole polikliniek spreekuren zijn er ziekte specifieke spreekuren voor

- PKU
- MCAD
- Lysosomale stapelingsziekten en hypofosfasia
- Pompe en andere spier gerelateerde glycogeenstapelingsziekten
- Porfyrie (gecombineerde poli met dermatoloog)
- FH
- Levertransplantatie poli (gecombineerde poli met MDL arts)
- Jongvolwassen poli MPS/Pompe/ UCD
- neurologische complicaties patiënten met metabole aandoeningen

Er is een zorgpad coördinator die voor de expertise gespecialiseerde poli's de planning doet. Zodat alle onderzoeken die noodzakelijk zijn op een dag gepland worden.

Spreekuren volwassenen

Dinsdag hele dag: neuromusculaire ziekten poli: 4 stafleden, 2 AIOS en 2 verpleegkundig specialisten

Do ochtend eens per 2 weken neurogenetica poli Brusse samen met klinisch geneticus

Maandagmiddag: Pompe poli

Donderdagmiddag Pompe poli

Maandagochtend: algemene metabole poli Langendonk

Maandagochtend: CF spreekuur door een AIOS interne geneeskunde met supervisie Wagenmakers

Dinsdagochtend: algemene metabole poli Peltenburg (en eens in de 2 maanden alkaptonurie-poli gecombineerd met dr Vis van de reumatologie)

Dinsdagmiddag: MPS poli Wagenmakers

Woensdagmiddag: algemene metabole poli Peltenburg

Donderdagochtend: algemene metabole poli Wagenmakers

De metabole spreekuren worden ondersteund door ervaren polikliniek assistentes die de patiënten wegen en meten en de vervolgafspraken maken.

NB Dit overzicht is nog niet volledig. Verschillende spreekuren zijn multidisciplinair en leeftijdsoverstijgend.

Diagnose onbekend/poli ontwikkelingsachterstand

De afdeling metabole ziekten is een van de afdelingen, die participeert in de poli ontwikkelingsachterstand. Andere specialismen, die hierin betrokken zijn de afdelingen erfelijke, aangeboren afwijkingen, de afdeling kinderneurologie en de klinisch genetica.

Eenmaal per maand doen de kinderartsen metabole ziekten spreekuur met een klinisch geneticus voor kinderen met een vermeende, maar nog niet definitief vastgestelde metabole diagnose en of een vermoeden op een tweede diagnose.

Samenwerking met de regionale ziekenhuizen

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

Bijlage 7 Palliatief beleid

Betrokkenen:

- Hoofdbehandelaar vanuit CLMZ
- Kindercomfort team Sophia
- Pijnteam anesthesie
- Verpleegkundige
- Huisarts
- Eigen kinderarts en of internist vanuit de periferie
- Maatschappelijk werk
- Neuropsycholoog

Methode:

Samen met ouders en het Kindercomfort team Sophia en of hoofdbehandelaar wordt een plan gemaakt voor de laatste fase van de ziekte. In deze fase vinden wij het belangrijk dat de patiënt zoveel mogelijk thuis kan zijn. De zorg voor de patiënt moet daarom dicht bij huis zijn. De patiënt en het plan voor de laatste fase van de ziekte worden uitgebreid overgedragen aan de huisarts en een regionaal kinderarts/ internist. De huisarts wordt case manager. De kinderarts en de verpleegkundigen van het CLMZ zijn laagdrempelig bereikbaar. Zo nodig wordt thuiszorg ingeschakeld. De kinderartsen van het CLMZ zijn betrokken in het kindercomfort team Sophia.