

Zorgpad voor patiënten met Sfingolipidosen

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.



Auteurs:

Prof. A.T. van der Ploeg¹

Dr. J.M.P. van den Hout¹

Dr. E. Oussoren

Dr. H. Huidekoper

Dr. M. Wagenmakers²

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 Sfingolipidosen.....	5
2. Introductie van het ziektebeeld	7
Sfingolipidosen	7
De ziekte van Niemann-Pick C.....	7
De ziekte van Krabbe.....	8
GM1 Gangliosidose	8
GM2 gangliosidosen.....	9
De ziekte van Farber.....	10
3. Diagnostiek.....	11
4. Behandeling.....	12
5. Samenvatting van de symptomen.....	13
Stoornissen in de psychomotore ontwikkeling:.....	13
Ontwikkelen van neurologische symptomen:.....	13
Gedragsstoornissen:.....	13
Visusstoornissen:.....	13
Voedingsproblemen, maag- en darmproblemen:.....	13
Botproblemen:	14
Respiratoire problemen:	14
6. Multidisciplinair team.....	15
7. Taken en verantwoordelijkheden	16
Patiënt en/of ouders	16
Casemanager	16
Hoofdbehandelaar	16
Taakverdeling:	16
Kerntaken:.....	17
8. Multidisciplinaire begeleiding	18
Standardized personal care:.....	18
Ontwikkelen van neurologische symptomen, psychomotorische achteruitgang, agitatie, prikkelbaarheid.....	18
Visusstoornissen.....	20
Behandeling van problemen van het KNO-gebied, luchtwegen en longen	20
Voedingsproblemen, Maag- en darmproblemen.....	21
Skeletproblemen	21
Sociale situatie en zelfstandigheid	22
Erfelijkheid.....	23

Palliatief beleid	23
Overige betrokken zorgverleners	23
9. Multidisciplinaire overlegvormen	24
Indicatiecommissie (5x per jaar)	24
Werkoverleg (wekelijks)	24
Psychosociaal overleg (twee wekelijks)	24
Patiëntenbespreking	24
Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniekdag	24
Patiëntenraad (2x per jaar)	24
10. Kwaliteitsindicatoren.....	25
Referenties	27

1. Voorwoord - Zorgpad Sfingolipidosen

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Gezien de zeldzaamheid van de metabole ziekten 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. Clinici en basale wetenschappers werken samen aan het ontwikkelen en toepassen van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek. Het CLMZ is officieel erkend door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU) als expertisecentrum, en participeert ook binnen het Europese Referentie Netwerk (ERN) voor erfelijke metabole ziekten (MetabERN).

Ons centrum levert op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling aan patiënten met complexe metabole 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.

Vanaf de zestiger jaren wordt in het Erasmus MC onderzoek verricht naar lysosomale stapelingsziekten, waarbij het centrum sinds 1999 een sleutelrol heeft bij de ontwikkeling van enzym vervangende therapieën, “clinical trials” protocollen en het evalueren van “evidence based” uitkomstmaten in internationaal verband.

Patiënten met sfingolipidosen, een groep van lysosomale stapelingsziekten, worden hierbij ook vervolgd binnen ons centrum, maar voor bepaalde aandoeningen binnen deze groep is het Amsterdam UMC het aangewezen expertisecentrum. Dit betreft:

- De ziekte van Gaucher
- De ziekte van Fabry
- De ziekte van Niemann Pick type A/B en C
- Metachromatische leukodystrofie

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 verpleegkundig specialisten en consultants, 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.

Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers

Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor mensen met stofwisselingsziekten (Volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten, VKS). Zodra bekend is dat er sprake is van een stofwisselingsziekte 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.

Doel van het zorgpad

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

2. Introductie van het ziektebeeld

Sfingolipidosen

Sfingolipidosen zijn een groep lipidenstapelingsstoornissen die worden veroorzaakt door een probleem in de afbraak van lipiden die ceramide bevatten. De belangrijkste aandoeningen binnen deze groep zijn de ziekte van Niemann-Pick A, B en C, de ziekte van Fabry, de ziekte van Krabbe, de ziekte van Gaucher, GM1 Gangliosidose, GM2 gangliosidosen (de ziekte van Tay-Sachs, Sandhoff en GM2 activator deficientie), metachromatische leukodystrofie (MLD) en de ziekte van Farber. Ze worden over het algemeen op autosomaal recessieve wijze overgeërfd, met uitzondering van de ziekte van Fabry wat een recessieve X-gebonden aandoening betreft. Alles bij elkaar genomen hebben de sfingolipidosen een incidentie van ongeveer 1 op 10.000, maar de frequentie ligt aanzienlijk hoger bij bepaalde populaties, zoals Ajkenazische joden.

Hieronder volgen ziektebeschrijvingen van patiënten met sfingolipidosen die ook in ons centrum worden vervolgd en behandeld. Voor de ziektebeschrijvingen van de ziekte van Gaucher, de ziekte van Fabry, de ziekte van Niemann-Pick A/B en metachromatische leukodystrofie verwijzen we naar de zorgpaden van het Amsterdam UMC, aangezien deze patiënten daar primair worden vervolgd en behandeld.

De ziekte van Niemann-Pick C

Patiënten met Niemann-Pick type C hebben een afwijking in het NPC1 of NPC2 gen dat leidt tot een verminderde cellulaire verwerking en transport van LDL-cholesterol waardoor stapeling ontstaat van onveresterd cholesterol, sfingomyeline, glycolipiden, sfingosine en bis(monoacylglycereo)fosfaat en andere macromoleculen, waaronder glycosfingolipiden. De ziekte heeft een breed klinisch spectrum variërend in presentatie van een perinatale presentatie (hydrops fetalis, ascitis) tot de late volwassenheid. De ziekte erft autosomaal recessief over en heeft een geboorte prevalentie van 0.35 per 100.000 geboortes. De aandoening komt overal op de wereld evenveel voor.

Patiënten met de vroeg infantiele vorm van de aandoening hebben vaak in de perinatale periode een hepatosplenomegalie met of zonder neonatale cholestatische icterus gehad. Tussen de leeftijd van 9 maanden en 2 jaar ontstaan een vertraging van de motorische ontwikkeling en hypotonie, gevolgd door spasticiteit en een cognitieve achteruitgang. De meeste kinderen leren niet lopen en overlijden voor het 6^e levensjaar.

De laat-infantiele vorm van de ziekte presenteert zich vaak met een vertraging van de spraak- en taal-ontwikkeling, soms in combinatie met een hepatosplenomegalie gevolgd rond de leeftijd van 3 tot 5 jaar door neurologische problemen zoals ataxie, loopp problemen, onhandigheid en tenslotte cognitieve problemen. Kinderen overlijden tussen de 7 en 14 jaar. Bij de juvenile vorm van Niemann-Pick type c ontstaan problemen tussen de leeftijd van 5 en 12 jaar. Kinderen hebben frequent problemen op school o.a. met schrijven en met de aandacht. Door de toenemende ataxie nemen de onhandigheid en leerproblemen toe. Tevens kunnen patiënten klachten krijgen van dysfagie, dysartrie, dementie, actie dystonie en spasticiteit met ernstige slikproblemen waarvoor vaak een gastrostomie nodig is. Bij ongeveer de helft van de patiënten ontstaat, vaak therapie resistente, epilepsie. Bij 20% van de patiënten wordt kataplexie, het plots verlies van tonus door emoties als lachen, gezien. De leeftijd van overlijden varieert sterk, waarbij sommige patiënten zelfs 30 jaar worden. Bij de adolescente of volwassen vorm van Nieman-Pick type C ontstaan tussen de leeftijd van 15 en 60 jaar neurologische problemen zoals ataxie, dystonie, dysartrie, een bewegingsstoornis, cognitieve en/ of psychiatrische problemen en dementie. Bij deze vorm treden

een splenomegalie en epilepsie zelden op.

De ziekte van Krabbe

De ziekte van Krabbe is een neurodegeneratieve autosomaal recessieve aandoening, veroorzaakt door een defect van het enzym galactocerebrosidase. In Nederland heeft deze aandoening een geboorteprevalentie van 1.35 per 100.000 geboortes. Hoewel het mechanisme van de ziekte van Krabbe nog niet geheel is opgehelderd weten we dat de enzymdeficiëntie leidt tot stapeling van galactosyl-sphingosine (phychosine) in het celmembraan van neuronen en oligodendrocyten. Niet-afgebroken phychosine is een neurotoxine dat de myelinisatie remt, het afsterven van oligodendrocyten bevordert, leidt tot afbraak van axonen en inhibitie van axonale transport veroorzaakt. Recentelijk is aangetoond dat phychosine de aggregatie van α -synucleïne intermediairen stimuleert. Ophoping en neuronale inclusie van deze van α -synucleïne aggregaten wordt ook waargenomen bij de neurodegeneratieve ziektes als de ziekte van Parkinson en sommige vormen van de ziekte van Alzheimer. Uiteindelijk leidt de galactocerebrosidase deficiëntie tot demyelinisatie en leukodystrofie. De ziekte wordt bovendien gekenmerkt door een abnormale hoge aanwezigheid van globoïd cellen.

Galactocerebrosidase wordt gecodeerd door het GALC gen dat is gelegen op chromosoom 14q. Momenteel zijn er meer dan 100 mutaties in het GALC gen bekend, die kunnen leiden tot de ziekte van Krabbe. Een groot deel van de vroeg infantiele patiënten hebben een 30 kB deletie in het GALC gen. Deze deletie komt voor met een allel frequentie van $\pm 40\%$ in Noord-Europese patiënten² en begint vanaf intron 10 in het gen. Deze mutatie is dermate ernstig dat galactocerebrosidase activiteit volledig afwezig is in de cellen van de patiënt.

De ziekte beslaat een spectrum. Ruwweg kunnen de patiënten worden ingedeeld in een vroege, klassieke infantiele vorm, een laat infantiele, een juveniele en een volwassen vorm. Het merendeel ($\pm 90\%$) van de patiënten lijdt aan de infantiele vorm.

- Zuigelingen met de infantiele vorm lijken zich in de eerste maanden normaal te ontwikkelen en presenteren met een plotselinge prikkelbaarheid, overmatig huilen, hypertonie en een knik in de ontwikkeling op de leeftijd van drie tot zes maanden. In de daaropvolgende maanden ontwikkelen de zuigelingen verdere hypertonie, uitvalverschijnselen en blindheid. Voedingsproblemen en aspiratie-pneumonieën zijn veelvoorkomende bijverschijnselen.
- Kinderen met de late infantiele vorm ontwikkelen de boven beschreven symptomen vanaf 6 maanden tot 3 jaar met een snelle ziekte progressie en overlijden binnen 2 jaar.
- Kinderen met de juveniele vorm (leeftijd tussen de vier en acht jaar) presenteren met ataxie, spierzwakte en spasmen. De mentale vermogens blijven initieel intact, maar gaan achteruit naarmate de ziekte symptomen zich manifesteren. Ondanks dat de ziekte progressie trager is dan de infantiele patiënten zullen de ook de juveniele patiënten voortijdig overlijden.
- De adulte vorm presenteert zich na het twintigste levensjaar en is relatief zeldzaam. De adulte patiënten ontwikkelen uiteindelijk dezelfde symptomen als de vroegere vormen van de ziekte, maar het ziekteverloop is trager.

GM1 Gangliosidose

Bij GM1 gangliosidose is er sprake van een deficiëntie van het lysosomale enzym zure B-galactosidase nodig voor de degradatie van GM1 ganglioside, galactose-bevattende glycosphingolipiden of

oligosacchariden en keratan sulfaat. Daardoor heeft deze ziekte overlap met symptomen die worden gezien bij andere groepen van lysosomale stapelingsziekten (mucopolysaccharidosen, mucopolysaccharidosen en oligosaccharidosen). GM1 gangliosidose erft autosomaal recessief over en heeft een geboorteprevalentie in Nederland van 0.41 per 100.000 geboortes. Er zijn 3 klinische fenotypen te herkennen:

De vroeg infantiele vorm van GM1 gangliosidose leidt tot hypotonie in de eerste dagen of weken van het leven gevolgd door een ontwikkelingsstilstand op de leeftijd van 3 tot 6 maanden. Vervolgens ontstaan voedingsproblemen en failure to thrive. Patiënten kunnen faciaal en perifeer oedeem ontwikkelen met een matig ernstige macroglossie, hypertrofisch tandvlees en een lage neusbrug, maar hebben niet altijd een kenmerkend gezicht. Vrijwel altijd hebben zij een hepatomegalie en later ook een splenomegalie, frequent in combinatie met een dorso-lumbale kyfo-scoliose. Na een paar maanden krijgen patiënten vaak een typische pendel nystagmus. Een cherry-red spot wordt in de macula gezien bij de helft van de patiënten. Naarmate patiënten ouder worden verandert de hypotonie in spasticiteit en na de leeftijd van 1 jaar is er een vaak snelle neurologische regressie met epilepsie, slikproblemen gevolgd door decerebratie en dood vaak nog voor het 2^e jaar. Botafwijkingen variëren van mild tot ernstig. Subperiostale bot formatie kan aanwezig zijn met wijder worden van de diafyse, en Hurler-achtige afwijkingen. GM1 gangliosidose kan een hydrops foetalis veroorzaken.

Bij de laat infantiele vorm van GM1 gangliosidose presenteren de eerste symptomen zich op de leeftijd van 12 tot 18 maanden en soms pas op de leeftijd van 3 jaar. Kinderen krijgen klachten van instabiliteit bij het zitten of staan en problemen bij het lopen. Vervolgens treedt een snelle regressie op met een spastische tetraparese en pseudobulbair problemen. Epilepsie ontstaat frequent en is moeilijk behandelbaar. Patiënten zijn niet dysmorf en hebben geen hepatosplenomegalie of abnormale visus. Radiologische bot afwijkingen zijn mild met anterosuperieure hypoplasie van de wervels van de thoracolumale wervelkolom.

Tenslotte wordt soms een adulte ofwel chronische 'late-onset' vorm beschreven. Hierbij ontstaan de eerste symptomen tegen of in de puberteit dan wel volwassenheid. Patiënten krijgen last van dysartrie, extra-pyramidale symptomen zoals dystonie. Cognitieve achteruitgang is afwezig dan wel mild en er zijn geen oogproblemen. Deze vorm heeft een langzame progressie.

GM2 gangliosidosen

GM2 gangliosidosen ontstaan door een verstoring van de afbraak van GM2 ganglioside, waarbij GM2 door het GM2 activator eiwit vanuit het plasma aangeboden wordt aan het enzym hexosaminidase A (bestaande uit een alfa-beta-heterodimeer).

De GM2 gangliosidosen zijn onder te verdelen in 3 vormen:

- *De ziekte van Tay-Sachs of B-variant*, waarbij een deficiëntie ontstaat van hexosaminidase A door een afwijkingen van de alpha-subunit.
- *De ziekte van Sandhoff of O-variant*, waarbij zowel hexosaminidase A als B inactief zijn door een afwijkingen van de beta-subunit.
- *GM2 activator deficiëntie of AB-variant*, waarbij het substraat GM2 niet uit het plasma wordt gepresenteerd aan hexosaminidase A en B.

De GM2 gangliosidosen erven autosomaal recessief over. De ziekte van Tay-Sachs heeft in Nederland een geboorte prevalentie van 0.41 per 100.000 en komt frequenter voor bij Asjkenazi joden en

mensen met een Frans Canadese afkomst, terwijl de B1 variant frequenter voorkomt in Noord Portugal. De ziekte van Sandhoff heeft in Nederland een geboorte prevalentie van 0.34 per 100.000 geboortes. Zowel de ziekte van Tay-Sachs, de ziekte van Sanhoff als GM2 activator deficiëntie presenteren zich met hetzelfde symptomen complex en klinisch spectrum.

De infantiele vorm presenteert zich op de leeftijd van 4 tot 6 maanden met hypotonie, trage motorische ontwikkeling, vaak met een pathologische schrikreflex bij geluid. Kinderen met deze aandoening leren zelden kruipen of zitten en verliezen, door de progressieve hypotonie bereikte mijlpalen. Verlies van visus treedt op jonge leeftijd op, leidend tot blindheid. Bij oogheelkundig onderzoek wordt vrijwel altijd een cherry-red spot op de macula gezien. Kinderen ontwikkelen spasticiteit, slikproblemen en epilepsie. Vanaf de leeftijd van 18 maanden ontstaat een macrocefalie door de megalencephaly. Op de leeftijd van 3 jaar is sprake van een ernstige kinderdementie. Kinderen overlijden vaak aan een aspiratie pneumonie. Over het algemeen ontbreken een organomegalie en botafwijkingen bij de ziekte van Tay-Sachs, terwijl deze bij de ziekte van Sandhoff kunnen voorkomen.

De laat infantiele of juveniele vorm wordt over het algemeen veroorzaakt door de ziekte van Tay-Sachs. Hierbij ontstaan symptomen op de leeftijd van 2 tot 10 jaar met ataxie, coördinatie problemen en dysartrie gevolgd door psychomotore achteruitgang, spasticiteit en epilepsie waarbij de myoclonus opvallend kan zijn. Bij deze patiënten is niet altijd een cherry-red spot aanwezig.

De chronische of adulte vorm heeft een variabele presentatie met pyramidale en extra-pyramidale symptomen, bewegingsstoornissen (met o.a. dystonie, athetose en ataxie), een psychose (bij 30 tot 50% van de patiënten) en symptomen van een lower motor neuron en spinocerebellaire dysfunctie zoals een supra nucleaire oftalmoplegie. Infrequent hebben patiënten last van een autonome dysfunctie.

De ziekte van Farber

De ziekte van Farber heeft sterk variërende symptomen en is zeer zeldzaam. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het ASAH1 gen die leiden tot een deficiëntie van zure ceramidase gevolgd door stapeling van ceramides in verschillende organen. De ziekte erft autosomaal recessief over en presenteert zich frequent met pijnlijke zwellingen van gewrichten, deformaties, contracturen, periarticulaire subcutane noduli en heesheid door betrokkenheid van de larynx. Hepatomegalie en een cherry-red spot op de macula kunnen aanwezig zijn. Neurologische symptomen variëren sterk van mild tot psychomotore achteruitgang en epilepsie. De leeftijd van presentatie wisselt van de zuigelingen leeftijd met overlijden in het eerste jaar tot de juveniele of volwassen leeftijd met soms alleen neurologische problemen. Een vorm beperkt zich tot een heel van spinale spieratrofie en progressieve epilepsie (SMA-PME).

3. Diagnostiek

Bij verdenking op een van de sfingolipidosen moet gerichte diagnostiek worden verricht om deze vast te stellen of uit te sluiten. Voor sommige sfingolipidosen zijn biomarkers beschikbaar die kunnen worden bepaald bij verdenking op de ziekte (o.a. chitotriosidase (Gaucher, Niemann-Pick), CCL18 (Gaucher), oxysterolen (Niemann Pick), lysoGb3 (Fabry)). Bij verdenking op een van de sfingolipidosen kunnen bij enkele ziekten typische metabolieten in de urine worden gevonden met behulp van massaspectrometrische analyse (zoals bij GM1-gangliosidose en bij GM2-gangliosidose M. Sandhoff). Bij de meerderheid van de sfingolipidosen kan een enzym-deficiëntie aangetoond worden in leukocyten en/of fibroblasten. Bij GM2 activatordeficiëntie en Niemann-Pick type C is het probleem niet gelegen in een enzymdeficiëntie. Voor de eerste aandoening kan alleen moleculair genetisch onderzoek worden verricht. Niemann-Pick C kan aangetoond worden in fibroblasten door middel van een afwijkende filipinekleuring . Daarnaast wordt altijd DNA diagnostiek (Sanger sequencing of whole exome sequencing met een metabool filter) ingezet. 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 beschikbaar. Indien slechts één pathogene variant wordt gevonden maar er wel een sterke verdenking op de betreffende sfingolipidose is, kan aan de hand van enzymdiagnostiek/ specifiek onderzoek op fibroblasten worden bepaald of er verder naar een tweede variant gezocht moet worden. Indien varianten van onbekende betekenis worden gevonden is enzymdiagnostiek/ specifiek onderzoek op fibroblasten eveneens geïndiceerd.

Door de introductie van nieuwe diagnostische technieken zoals whole exome sequencing (WES) en whole genome sequencing (WGS) kunnen er ook mildere patiënten en patiënten met een atypisch beeld worden gediagnosticeerd.

Indien de diagnose bevestigd is, is genetische counseling geïndiceerd. Tevens wordt aanbevolen onderzoek te doen bij ouders en eventuele broers en zussen binnen het gezin. Prenatale diagnostiek is vaak mogelijk door middel van enzymdiagnostiek of door onderzoek naar bekende pathogene varianten in het erfelijke materiaal als deze bekend zijn bij de index patiënt. Bij kinderwens kunnen ouders verwezen worden naar de afdeling klinische genetica voor preimplantatie diagnostiek.

4. Behandeling

Enzym vervangende therapie is beschikbaar voor patiënten met de ziekte van Gaucher en de ziekte van Fabry, en wordt centraal georganiseerd vanuit het Amsterdam UMC. Voor de ziekte van Niemann Pick type A/B is momenteel enzym vervangende therapie in ontwikkeling.

De ziekte van Niemann Pick type C kan momenteel behandeld worden met Miglustat. Miglustat stabiliseert neurologische symptomen zoals problemen met het lopen, de manipulatie, spraak en slikken gedurende 2 tot 8 jaar, met name bij patiënten met een debut van de aandoening op latere leeftijd (non-infantiel). Momenteel worden andere middelen voor de behandeling van patiënten met Niemann Pick type C onderzocht (cyclodextrine; arimoclomol; N-Acetyl-L-Leucine).

Voor de ziekte van Krabbe is momenteel stamcel transplantatie (HSCT of hematopoietische stamcel transplantatie) de enige behandeling. Echter deze behandeling is alleen effectief als HSCT wordt gedaan in de eerste maand van het leven nog vóórdát de eerste symptomen van de ziekte zich openbaren of boven de 12 maanden met zeer milde symptomen. Om te zorgen dat nieuwe patiënten, die geen ziekte van Krabbe in de familie hebben, ook kunnen profiteren van HSCT-therapie is de staat New York in 2006 begonnen met een screening van pasgeborenen. Ondanks het feit dat dit een logische stap leek, gezien het agressieve ziekteverloop, bleek het niet zo eenvoudig. De 'New York' studie toonde aan dat het voorkomen van de ernstige vroeg infantiele vorm veel lager was dan gedacht (>1 miljoen baby's zijn getest) en dat patiënten met lage galactocerebrosidase activiteit, het defecte enzym bij de ziekte van Krabbe, en mutaties op beide allelen van het GALC zonder klinische verschijnselen bleven. Ondanks het feit dat HSCT goed werkt voor de ziekte van Krabbe (zie boven), is de behandeling niet zonder gevaar. In Nederland wordt er niet gescreend op de ziekte van Krabbe bij pasgeborenen.

Voor metachromatische leukodystrofie (MLD) is in 2021 een behandeling goedgekeurd, waarbij hematopoietische stamcellen van de patiënt zelf met lentivirale gentherapie buiten het lichaam worden gecorrigeerd zodat ze arylsulfatase A, het deficiënte enzym bij MLD, weer gaan aanmaken. Deze lentiviraal gemodificeerde stamcellen kunnen terug getransplanteerd worden bij de patiënt. Na effectieve transplantatie is aangetoond dat het ontstaan van symptomen bij MLD patiënten langdurig kan worden voorkomen indien tijdig wordt getransplanteerd. Momenteel wordt deze behandeling nog niet vergoed in Nederland.

GM1-gangliosidose, GM2-gangliosidose en de ziekte van Farber zijn op dit moment nog niet behandelbaar. De focus van behandeling ligt op het verlichten van symptomen door het geven van ondersteunende zorg in de vorm van fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, revalidatiezorg en medicatie (voor epilepsie, tonusdysregulatie, slaap- en gedragsproblemen, speekselvloed, etc.). In de laatste fase van de ziekte is het bieden van goede palliatieve zorg essentieel.

5. Samenvatting van de symptomen

Stoornissen in de psychomotore ontwikkeling:

- Stilstand van de ontwikkeling
- motorische achteruitgang
- mentale achteruitgang/ dementie

Ontwikkelen van neurologische symptomen:

- Hypotonie
- hypertonie/ spasticiteit
- contracturen
- epilepsie
- periodes van temperatuursverhoging zonder infectie-focus mogelijk door schade aan de hypothalamus
- ataxie
- perifere neuropathie,
- pijnlijke hypesthesieën
- specifieke MRI afwijkingen

Gedragsstoornissen:

- Agitatie
- prikkelbaarheid
- huilen
- slaapproblemen

Visusstoornissen:

- (Snel) Verlies van visus;
- opticusatrofie

Voedingsproblemen, maag- en darmproblemen:

- De combinatie van ernstige psychomotore retardatie en spasticiteit kunnen voedingsproblemen veroorzaken (onder- of overgewicht)
- een tekort aan vitamine D
- obstipatie
- reflux
- Hepato en/of splenomegalie met laag aantal trombocyten
- Levercirrhose, leverfalen
- Hypercholesterolemie
- Hypertrofie tandvlees

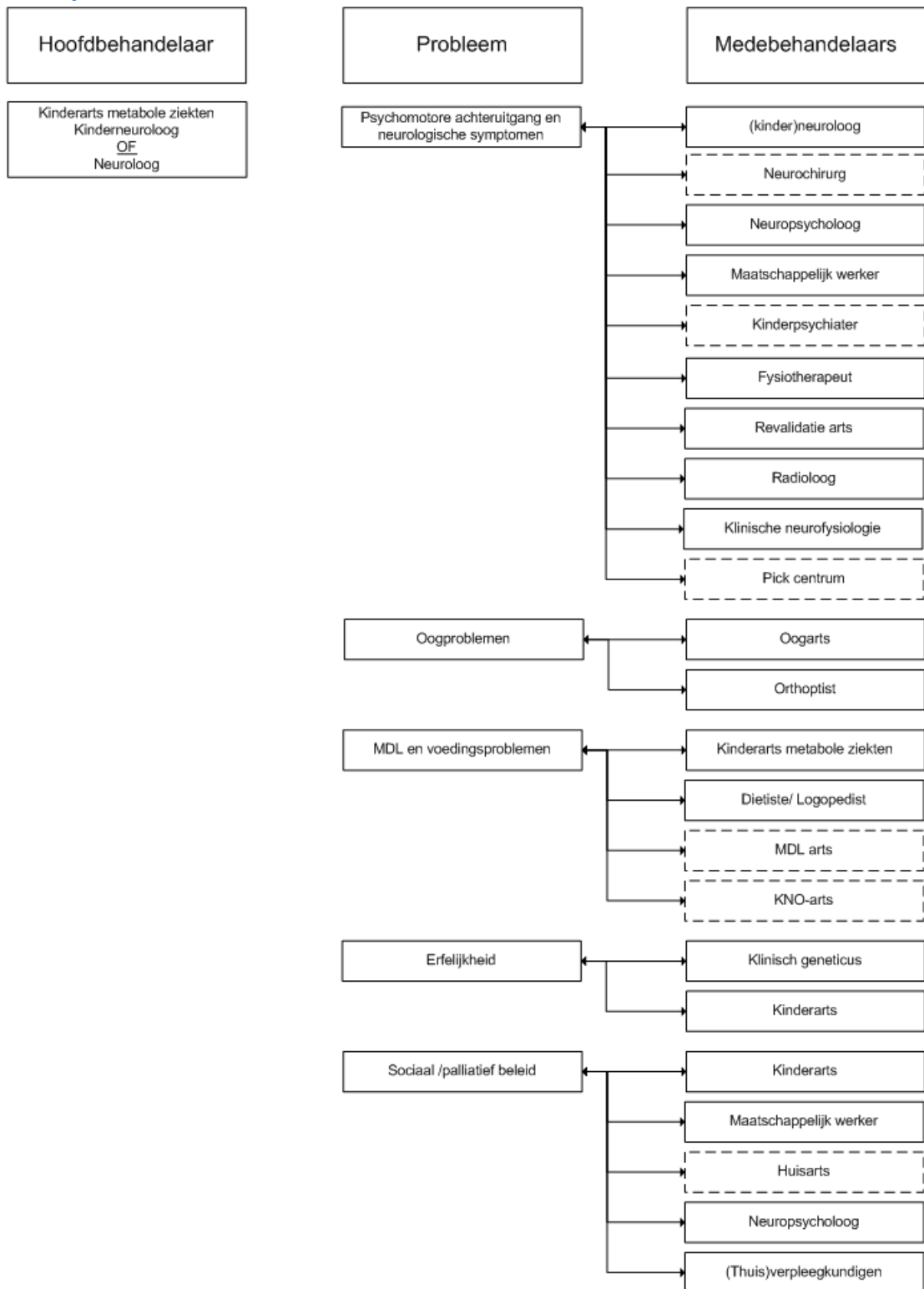
Botproblemen:

- Dorso-lumbale kyfo-scoliose
- Anteriosuperieure hypoplasie van de wervels van de thoracolumale wervelkolom
- Subperiostale botdepositie
- Juxta articulaire destructieve bot laesies
- Zwelling en pijnlijk worden van de gewrichten van de handen en voeten
- Artropatie, ankylose, en het ontstaan van tpsiche subcutane noduli op de dorsale zijde van gewrichten.

Respiratoire problemen:

- Interstitiele longafwijkingen
- Restrictieve longfunctie
- Dysphonie door stapeling op de stembanden

6. Multidisciplinair team



* 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.

Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met de ziekte van Krabbe 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 volwassenen

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 patiënteninformatie en aanwezigheid van patiëntenvereniging (VKS)
- informeren en terugkoppelen bevindingen aan alle betrokkenen binnen het multidisciplinaire behandelteam van het CLMZ
- Jaarlijks Informeren patiënt/ ouders, 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. Deze plant de zorgstraat waarbij vaste slots beschikbaar zijn op vaste dagen zodat de patiënt in 1 dag alle disciplines kan zien en de testen kan doen die noodzakelijk zijn.

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

Poliklinische controle:

2x/ jaar, vaker indien nodig

Gestandaardiseerde follow up:

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

Ontwikkelen van neurologische symptomen, psychomotorische achteruitgang, agitatie, prikkelbaarheid

Betrokkenen:

- Kinderarts
- Kinderneuroloog/ Neuroloog
- Neuropsycholoog
- Maatschappelijk werker
- Kinderpsychiater/Psychiater
- Fysiotherapeut
- Revalidatiearts
- Radioloog
- Logopedist
- Dietist
- Pick centrum
- Stichting Bartiméus
- Stichting VISIO

Methode:

Neuropsycholoog: Cognitieve testen; afhankelijk van de leeftijd en ziekte-ernst wordt gebruikt:

Intelligentietesten 1 keer per jaar:

- Bayley Scales of Infant Development (BSID) III-NL (ontwikkelingsleeftijd 16 dagen tot 3,5 jaar)

- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) –III-NL (ontwikkelingsleeftijd 3,5 jaar tot 6 jaar)
 - Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) –V-NL (ontwikkelingsleeftijd 6-17 jaar)
 - Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) –IV-NL (ontwikkelingsleeftijd 17 jaar en ouder)
- Neuropsychologische functietesten vanaf de ontwikkelingsleeftijd van 4 jaar 1 keer per jaar:*
- Rey Complex Figure Test; NEPSY, BADS, Boston Naming Test, Bourdon Vos test, 15-woorden test
- Gedragsvragenlijsten:*
- Vineland Screener 0-6 jaar, CBCL, Sensory Profile, OBVL of NOSIK, bij slaapproblemen: slaapverstoringsvragenlijst (SDSC)

Fysiotherapeut:

Leeftijdsafhankelijke testen zoals AIMS, GMFM-66, SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia), 6MWT, gangpad analyse die bij voorkeur vastgelegd worden op video (met toestemming ouders/kind/volwassen patiënt) om het beloop in de tijd te kunnen objectiveren.

(Kinder)neuroloog:

- MRI hersenen
- EEG
- EMG
- Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek inclusief SARA () score indien van toepassing.

Logopedisch onderzoek;

- onderzoek taal spraak vaardigheden en z.n. FEES/ slikfoto

Frequentie:

- Consult (Kinder-) neuroloog en kinderarts/ internist: 2 keer per jaar
- Consult revalidatie arts: kennismakingsbezoek; daarna op indicatie
- Consult logopedie: kennismakingsbezoek; daarna op indicatie
- Gezamenlijk consult kinderneuroloog en (kinder)psychiater: 1 x per jaar, vaker op indicatie
- Consult maatschappelijk: kennismakingsbezoek; daarna op indicatie
- Consult fysiotherapeut: halfjaarlijks
- Consult kinderpsychiater: op indicatie in combinatie met kinderneuroloog
- Neuropsychologisch onderzoek inclusief gedragsvragenlijst: baseline, daarna jaarlijks
- MRI hersenen: op indicatie
- EEG/ EMG op indicatie

Beleid:

- Bij motorische problemen/contracturen/spasticiteit: behandeling fysiotherapeut i.s.m. revalidatiearts en ergotherapeut; medicamenteuze behandeling, zo nodig botox of intrathecale baclofen pomp.
- Bij verdenking op epilepsie wordt een EEG verricht. Bij afwijkingen op het EEG en een anamnese passend bij epilepsie wordt gestart met anti-epileptica. Omdat de epilepsie vaak moeilijk behandelbaar zal zijn zullen meerdere anti-epileptica nodig zijn. Zo nodig kunnen een ketogeen dieet dan wel nervus vagus stimulatie (NVS) worden overwogen.
- Bij inslaapproblemen, gedragsproblemen en/of prikkelbaarheid worden gedragsadviezen gegeven door de neuropsycholoog. Bij ernstige in- en doorslaapproblemen vaak in combinatie met hyperactiviteit en impulsiviteit dan wel prikkelbaarheid en bij

gedragsproblemen en/of prikkelbaarheid zonder slaapproblemen wordt in overleg met kinderneuroloog en kinderpsychiater gestart met medicatie (zoals bijvoorbeeld nedeltran, hydroxizine, dipiperon of risperidon).

- Bij sociale problematiek van ouders en/of kind wordt verwezen naar de medisch maatschappelijk werker – waarbij aandacht voor thuishulp/kinderopvang/werk ouders/patiënt/mantelzorger.
- Bij verwerkings- of aanpassingsproblematiek van patiënt, ouders, broers of zussen waarbij meer zorg nodig is dan bij controle in het CLMZ door de neuropsycholoog kan worden gegeven, wordt verwezen naar een 1^{ste}-lijns kinderpsycholoog.
- In de begeleiding wordt indien nodig nauw samengewerkt met stichting VISIO en Bartiméus.
- Bij spraak-taal en slikstoornissen verwijzing naar logopedie en diëtetiek.
- Vroege kennismaking met revalidatiearts/revalidatie centrum.
- Bij schoolgaande kinderen; voorlichting school; schoolkeuzeadvies.

Visusstoornissen

Betrokkenen:

- Oogarts
- Orthoptist
- Stichting Visio,
- Stichting Bartiméus

Methode:

- Oogarts/orthoptist voeren (leeftijdsgebonden) gestandaardiseerd oogheelkundig onderzoek uit, inclusief visusmeting, waarbij met name aandacht voor retina afwijkingen.
- Visual evoked potentials (VEP), electroretinogram (ERG), Optical Coherence Tomography (OCT)

Frequentie:

- Jaarlijks; op indicatie vaker

Behandeling van problemen van het KNO-gebied, luchtwegen en longen

Betrokkenen:

- Longarts
- KNO-arts
- Radioloog (beeldvorming)
- Logopedie
- CTB (Centrum voor bijzondere tandheelkunde)

Methode:

- Longfunctie
- MKR
- CT scan of MRI luchtwegen
- FEES/ slikfoto

Frequentie:

- Longfunctie: 2x/ jaar
- MKR: op indicatie
- Bij verdenking problemen stembanden: consult longarts en beeldvorming luchtwegen
- Bij slikproblemen FEES/ slikfoto en logopedisch onderzoek

Beleid:

- Bij recidiverende luchtweginfecties kan worden gestart met profylactische antibiotica en/of zuurremming/ prokinetica in de vorm van erytromycine.
- Indien noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar de longarts
- Indien nodig verwijzing naar het Centrum voor Thuisbeademing

Voedingsproblemen, Maag- en darmproblemen

Betrokkenen:

- Arts metabole ziekten
- Diëtiste
- MDL arts
- Logopedist
- KNO arts

Methode:

- De kinderarts metabole ziekten vraagt bovenstaande problemen uitgebreid uit.
- Meten lengte, gewicht, SO
- Tenminste een keer per jaar wordt een voedingslijst afgenomen (calorie berekening) al dan niet in combinatie met een meting van het basaal metabolisme middels een delta track.)
- Op indicatie FEES/ slikfoto

Beleid:

- Indien noodzakelijk kan zuurremming, anti reflux medicatie of prokinetica in de vorm van erytromycine worden gestart.
- Indien noodzakelijk wordt op basis van de voedingslijst een dieet advies gegeven
- Bij ondergewicht en/of slikproblemen wordt vroegtijdig een onderzoek door de logopediste en FEES verricht en/ of overlegd over het plaatsen van een maagsonde dan wel PEG.
- Bij een vermoed tekort aan vitamine D/ calcium wordt bloed geprikt en zo nodig gestart met Vit D en Calcichew.
- Zo nodig wordt de patiënt verwezen naar de arts maag-darm en leverziekten.
- Bij infecties starten met antibiotische profylaxe

Skeletproblemen

Betrokkenen:

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

Methode:

- Skeletfoto's/ bone-expert
- Fysiotherapeut (6MWT, goniometrie)
- Consult orthopedie
- Consult plastische chirurg indien nodig

Frequentie:

1x/jaar

Behandeling:

Zo nodig kan de orthooped besluiten tot een operatieve correctie .

De fysiotherapeuten en de sportarts kunnen adviezen geven over fysiotherapie en training.

De revalidatie arts verwijst naar een regionale revalidatie arts en kan specifieke adviezen geven

Sociale situatie en zelfstandigheid

Het zelf hebben van een chronische zeldzame aandoening dan wel het hebben van een kind/ broer of zus daarmee beïnvloedt het kind en het gezin op alle ontwikkelingsgebieden zoals psychologische ontwikkeling, opvoeding, volwassen worden, sport, werk, vakantie, verwerking enz. Om problemen te voorkomen en daar waar nodig op te lossen worden de patiënt zelf, partner of ouders en gezinsleden begeleid.

Methode:

- Alle patiënten en hun ouders maken bij een eerste bezoek aan het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten kennis met de medisch maatschappelijk werker, de neuropsycholoog en gespecialiseerd verpleegkundige. Deze 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 gespecialiseerde verpleegkundigen inventariseren een keer per jaar de kennis van patiënt en partner of ouders en vullen deze zo nodig aan.
- Een keer per jaar vindt een uitgebreid consult plaats met de gespecialiseerd verpleegkundigen die de problemen, het zelf-management en de kennis t.a.v. de aandoening inventariseert en waar nodig actie onderneemt.
- Neuropsycholoog, medisch maatschappelijk werker, gespecialiseerd verpleegkundigen en coördinerende artsen overleggen één keer per 2 weken in het multidisciplinaire psychosociale overleg.

Beleid:

- De neuropsycholoog en het medisch maatschappelijk werk kunnen zo nodig verwijzen naar elkaar, de kinderpsychiater of naar een eerstelijns kinderpsycholoog.
- Zo nodig kan verwezen worden naar de revalidatie arts.
- Zo nodig kan verwezen worden naar stichting Bartiméus. De begeleiding wordt in nauwe samenwerking met hen gedaan.

Erfelijkheid

Betrokkenen:

- Kinderarts
- Klinisch geneticus

Beleid:

- Geven van informatie over de erfelijkheid
- Indien behoefte aan aanvullende informatie en bij vragen over de erfelijkheid bij bijvoorbeeld kinderwens/ zwangerschap verwijzing naar een klinisch geneticus. Tevens kan deze informatie geven t.a.v. pre-implantatie diagnostiek.

Palliatief beleid

Betrokkenen:

- Kinderarts
- Verpleegkundige
- Huisarts
- Maatschappelijk werk
- (Neuro)psycholoog

Methode:

Samen met de patiënt en zijn familie, het behandelend team in het SKZ en eventueel het Kindercomfort 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. 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.

Overige betrokken zorgverleners

Huisarts:

De behandeling van patiënten met de sfingolipidosen 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.

9. 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. Lysosomale stapelingszieken – aangevuld met een onafhankelijk medisch ethicus / jurist. Alle nieuw gediagnostiseerde patiënten met Nieman Pick type C worden hier besproken. Op grond van de besproken gegevens wordt een advies gegeven over wel / niet starten met behandeling van Miglustat.

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.

Werkoverleg (wekelijks)

Elke maandag vindt er aan het begin van de dag overleg plaats tussen de kinderartsen metabole ziekten/ kinderneurologen/ internisten en verpleegkundig specialisten/ consulten. Hierbij wordt onder andere besproken: de planning voor de komende week, planning van de (thuis) infusies, terugkoppeling vanuit de thuiszorgorganisaties 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.

Psychosociaal overleg (twee wekelijks)

Elke 2 weken overleggen de kinderartsen metabole ziekten/ (kinder)neurologen/internisten/ (neuro)psychologen/ maatschappelijk werk over psychosociale problemen/ vragen van patiënten.

Patiëntenbespreking

Tijdens dit multidisciplinaire overleg met de kinderarts metabole ziekten/ (kinder)neuroloog/ metabool internist, verpleegkundig specialist/ consultant en fysiotherapeut al dan niet aangevuld met andere disciplines zoals de revalidatie arts, sportarts, orthopeed, kinderpsychiater en logopedist worden alle patiënten 1/ jaar besproken; de adviezen die hieruit voortkomen worden aan de patiënten teruggekoppeld.

Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniekdag

Aan het einde van de dag worden de patiënten die die dag gezien zijn door de artsen, verpleegkundigen en fysiotherapeut nabesproken en wordt afgestemd welke vervolgacties er moeten plaatsvinden.

Patiëntenraad (2x 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.

10. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met Krabbe, 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 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 / 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
 - Longarts
 - Arts centrum voor thuisbeademing
 - (Kinder)cardioloog
 - Klinisch geneticus
 - Neuropsycholoog
 - Maatschappelijk werker
 - Apotheker
 - Gespecialiseerd verpleegkundige
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - KNO-arts
 - MDL-arts
 - Oogarts
 - Orthopeed
 - Kinderpsychiater
 - Radioloog

- Anesthesist
 - Chirurg
 - Logopedist
- j. 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.
 - k. Gezien de complexiteit van de zorg wordt er gewerkt volgens een 'levensloop-zorg' principe. Vanaf de leeftijd van 12 jaar werken de kinderarts metabole ziekten / internist en/of kinderneuroloog / neuroloog nauw samen. Bij transitie van het hoofdbehandelaar-schap op het 18^e jaar vindt een uitgebreide mondelingen en schriftelijke overdracht plaats.
 - l. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
 - m. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken met de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog, internist metabole ziekten en neuroloog.
 - n. Jaarlijks worden patiënt/ ouders en betrokken behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapten) 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. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

Referenties

- Castelvetri, L. C. et al. Axonopathy is a compounding factor in the pathogenesis of Krabbe disease. *Acta Neuropathol.* 122, 35–48 (2011).
- Duffner, P. K. et al. Newborn Screening for Krabbe Disease: the New York State Model. *Pediatr. Neurol.* 40, 245–252 (2009).
- Escolar, M. L. et al. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N. Engl. J. Med.* 352, 2069–2081 (2005).
- Igisu, H. & Suzuki, K. Progressive accumulation of toxic metabolite in a genetic leukodystrophy. *Science* 224, 753–755 (1984).
- Kleijer WJ, van Diggelen OP, Halley DJ, van der Ploeg AT, Mancini GM. [From gene to disease; Krabbe disease and galactosylceramidase deficiency]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2004 Apr 24;148(17):826-8. Dutch.
- Kleijer WJ, Keulemans JL, van der Kraan M, Geilen GG, van der Helm RM, Rafi MA, Luzi P, Wenger DA, Halley DJ, van Diggelen OP. Prevalent mutations in the GALC gene of patients with Krabbe disease of Dutch and other European origin. *J Inherit Metab Dis.* 1997 Aug;20(4):587-94.
- Kleijer WJ, Mancini GM, Jahoda MG, Vosters RP, Sachs ES, Niermeijer MF, Galjaard H. First-trimester diagnosis of Krabbe's disease by direct enzyme analysis of chorionic villi. *N Engl J Med.* 1984 Nov 8;311(19):1257.
- Loonen MC, Van Diggelen OP, Janse HC, Kleijer WJ, Arts WF. Late-onset globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease). Clinical and genetic delineation of two forms and their relation to the early-infantile form. *Neuropediatrics.* 1985;16(3):137-42.
- VKS website/Ziekte van Krabbe. http://www.stofwisselingsziekten.nl/stofwisselingsziekten/ziekte-informatie/toon-ziekte/ziekte_van_krabbe__galactocerebrosidase_/ (2013).
- White, A. B. et al. Psychosine accumulates in membrane microdomains in the brain of krabbe patients, disrupting the raft architecture. *J. Neurosci.* 29, 6068–6077 (2009).
- Wenger, D. A., Rafi, M. A., Luzi, P., Datto, J. & Costantino-Ceccarini, E. Krabbe disease: genetic aspects and progress toward therapy. *Mol. Genet. Metab.* 70, 1–9 (2000).
- Yoon IC, Bascou NA, Poe MD, Szabolcs P, Escolar ML. *Blood.* Long-term neurodevelopmental outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for late-infantile Krabbe disease. 2021 Apr 1;137(13):1719-1730.
- Patterson MC, Garver WS, Giugliani R, Imrie J, Jahnova H, Meaney FJ, Nadjar Y, Vanier MT, Moneuse P, Morand O, Rosenberg D, Schwierin B, Héro, B. Long-term survival outcomes of patients with Niemann-Pick disease type C receiving miglustat treatment: A large retrospective observational study. *J Inherit Metab Dis.* 2020 Sep;43(5):1060-1069.
- Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Aug 15;13(1):140.
- Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Jun 3;5:16.
- Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustatin Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Aug 15;13(1):140.

Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Moneuse P, Rosenberg D, Pineda M. Treatment outcomes following continuous miglustat therapy in patients with Niemann-Pick disease Type C : a final report of the NPC Registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Apr 25;15(1):104.

Pineda M, Juríčková K, Karimzadeh P, Kolnikova M, Malinova V, Insua JL, Velten C, Kolb SA. Disease characteristics, prognosis and miglustat treatment effects on disease progression in patients with Niemann-Pick disease Type C : an international, multicenter, retrospective chart review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Jan 8;14(1):32.

Mengel E, Bembi B, Del Toro M, Deodato F, Gautschi M, Grunewald S, Grønberg S, Héron B, Maier EM, Roubertie A, Santra S, Tylki-Szymanska A, Day S, Symonds T, Hudgens S, Patterson MC, Guldberg C, Ingemann L, Petersen NHT, Kirkegaard T, Í Dali C. Clinical disease progression and biomarkers in Niemann-Pick disease type C: a prospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Nov 23;15(1):328.

Vanier MT. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol.* 2013;113:1717-21.

Schuchman EH, Wasserstein MP. Types A and B Niemann-Pick Disease. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016 Jun;13 Suppl 1:674-81.

Cachon-Gonzalez MB, Zaccariotto E, Cox TM. Genetics and Therapies for GM2 Gangliosidosis. *Curr Gene Ther.* 2018;18(2):68-89.

Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis : review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab.* 2008 Aug;94(4):391-6

Arash-Kaps L, Komlosi K, Seegräber M, Diederich S, Paschke E, Amraoui Y, Beblo S, Dieckmann A, Smitka M, Hennermann JB. The Clinical and Molecular Spectrum of GM1 Gangliosidosis. *J Pediatr.* 2019 Dec;215:152-157.

Yu FPS, Amintas S, Levade T, Medin JA. Acid ceramidase deficiency: Farber disease and SMA-PME. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jul 20;13(1):121.

Biffi A, Montini E, Lorioli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, Baldoli C, Martino S, Calabria A, Canale S, Benedicenti F, Vallanti G, Biasco L, Leo S, Kabbara N, Zanetti G, Rizzo WB, Mehta NA, Cicalese MP, Casiraghi M, Boelens JJ, Del Carro U, Dow DJ, Schmidt M, Assanelli A, Neduva V, Di Serio C, Stupka E, Gardner J, von Kalle C, Bordignon C, Ciceri F, Rovelli A, Roncarolo MG, Aiuti A, Sessa M, Naldini L. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science.* 2013 Aug 23;341(6148):1233158.

Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, Canale S, Lopez ID, Morena F, Calabria A, Fiori R, Silvani P, Rancoita PM, Gabaldo M, Benedicenti F, Antonioli G, Assanelli A, Cicalese MP, Del Carro U, Sora MG, Martino S, Quattrini A, Montini E, Di Serio C, Ciceri F, Roncarolo MG, Aiuti A, Naldini L, Biffi A. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet.* 2016 Jul 30;388(10043):476-87.