

The image shows the exterior of the Erasmus MC building. The name 'Erasmus MC' is prominently displayed in large, light blue, 3D block letters on a dark, textured facade. Below the letters, a glass facade reflects the building's name and the surrounding urban environment, including other buildings and a sky. The overall scene is captured from a low angle, looking up at the building.

Erasmus MC

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

**Zorgpad Disorder of Lysosomal amino acid
transport (ORPHAcode: 79207)**

**Gefocused op patiënten met een
Siaalzuurstapelingsziekte**

Zorgpad voor professionals

Versie	3
Datum	12-05-2026
Auteurs	Dr. E. Oussoren, Dr. J.M.P. van den Hout, Dr. H.H. Huidekoper, Dr. M.A.E.M. Wagenmakers
Datum revisie	12-05-2031

Disclaimer

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

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

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

Afkortingen

AVG	Arts voor Verstandelijke Gehandicapten
BERA	Brainstem Evoked Response Audiometry
CLMZ	Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
EMG	Electromyografie
EURO-NMD	Europese Referentie Netwerken
FEES	Flexibel(e) Endoscopische Evaluatie van het Slikken
ISSD	Infantile free Sialic acid Storage Disease
KNO	Keel Neus Oor
LSD(s)	Lysosomale stapelingsziekte(n)
WGS	Whole genome sequencing
MDO	Multidisciplinair overleg
MDL	Maag Darm Lever arts
EEG	Elektro-encefalogram
ECG	Electrocardiogram
ICC	Intercollegiaal consult
MetabERN	European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders
MKR	Multi Kanaal Registratie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NPO	Neuropsychologisch onderzoek
OAE	Oto-Akoestische Emissies

INHOUDSOPGAVE

Voorwoord - Zorgpad disorder of Lysosomal Amino acid transport/ Aandoeningen van het lysosomale aminozuurtransport	5
1. Introductie van het ziektebeeld	7
Siaalzuurstapelingsziekten (Orpha-code 834)	7
Oorzaak	7
Soorten	7
2. Samenvatting van de symptomen	9
3. Flowchart Siaalzuurstapelingsziekten	10
Hoe komt de patiënt in ons centrum	11
Het eerste polikliniek bezoek	11
4. Diagnostiek	12
Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken	12
Genetic counseling en prenatale diagnostiek	12
5. Wie zijn er betrokken bij de behandeling, multidisciplinaire zorg	13
6. Behandeling van problemen	13
Overige betrokken zorgverleners	19
Huisarts:	19
7. Behandeling	20
Noodprotocol	20
Onderzoek	20
Nieuwe ontwikkelingen	20
Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials	20
8. Follow-up (mogelijke routes)	22
Standardized personal care	22
Poliklinische controle hoofdbehandelaar	22
9. Transitiezorg	23
10. Taken en verantwoordelijkheden	25
a. Case manager	25
b. Hoofdbehandelaar	25
c. Taakverdeling:	25
d. Kerntaken:	26
10. Multidisciplinaire overlegvormen	27
11. Kwaliteitsindicatoren	29
Referenties	31

Voorwoord - Zorgpad disorder of Lysosomal Amino acid transport/ Aandoeningen van het lysosomale aminozuurtransport

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

Ons Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) is een nationaal en internationaal erkend expertisecentrum voor lysosomale stapelingsziekten (LSDs). Gezien de zeldzaamheid en complexiteit van deze aandoeningen is concentratie van zorg in gespecialiseerde centra essentieel. Binnen Nederland is het CLMZ één van de erkende expertisecentra voor deze aandoeningen.

In ons centrum werken klinici en basale wetenschappers nauw samen aan de ontwikkeling en toepassing van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek. Sinds de jaren zestig wordt in ons centrum wetenschappelijk onderzoek verricht naar lysosomale stapelingsziekten. Sinds 1999 speelt het centrum een sleutelrol bij de ontwikkeling van enzymvervangings therapie, het opzetten van klinische studies en het ontwikkelen en evalueren van uitkomstmaten in internationaal verband. Daarnaast draagt het centrum bij aan de ontwikkeling van enzymvervangings therapie door deelname aan een groot aantal internationale klinische studies.

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

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

Het centrum werd in 2007 door VWS aangewezen voor de landelijke implementatie van een aantal kostbare weesgeneesmiddelen. Sindsdien werken de afdelingen Kindergeneeskunde, Klinische Genetica, Ziekenhuis Apotheek, Interne Geneeskunde, en Neurologie structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen verpleegkundig specialisten en consulenten, diëtisten, logopedisten, (neuro)psychologen/GZ psychologen, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad-coördinatoren. Het centrum werkt intensief multidisciplinair samen met andere specialisten nodig voor optimale zorg en veiligheid voor patiënten.

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

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

Het expertisecentrum werkt intensief samen met de andere universitaire centra die zorg leveren aan patiënten met erfelijke metabole ziekten via diverse landelijke consortia zoals de Vereniging tot bevordering van onderzoek naar Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland (ESN; www.esnlt.org), United for Metabolic Diseases (UMD; www.umd.nl), een landelijke samenwerking tussen de Nederlandse universitaire metabole centra en patiëntenvereniging VKS gericht op innovatief onderzoek, en INVEST, het nationale samenwerkingsverband van internisten voor erfelijke metabole

ziekten (<https://investof.nl/home/>). Deze samenwerking ondersteunt de kwaliteit, continuïteit en uniformiteit van zorg op landelijk niveau.

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

Het centrum heeft een breed internationaal netwerk en heeft een actieve leidende rol in MetabERN (<https://metab.ern-net.eu/>), EURO-NMD (<https://ern-euro-nmd.eu/>), de Europese Referentie Netwerken voor respectievelijk erfelijke metabole en neuromusculaire ziekten, het LSD sub-netwerk van MetabERN, de European Study Group on Lysosomal Diseases (<https://esgld.org/>) en in ERNDIM, het European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism (<https://www.erndim.org/home/start.asp>). In 2019 was het centrum de organisator van het internationale SSIEM-congres, met meer dan 3000 bezoekers uit 84 landen.

Doel van het zorgpad

- Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met Sialzuurstapelingsziekte (ORPHA code 834). Voor Cystinose (ORPHA code 213) is het Radboud UMC expertisecentrum.
- Informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze weesziekte.
- Standaardiseren van behandelstrategie en follow-up. Dit is nodig om:
 1. de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) te kunnen beoordelen.
 2. passende ondersteunende maatregelen te kunnen instellen en effecten hiervan te kunnen beoordelen (o.a. fysiotherapie en revalidatie).
 3. effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen.

1. Introductie van het ziektebeeld

Siaalzuurstapelingsziekten (Orpha-code 834)

De siaalzuurstapelingsziekten vormen een groep zeer zeldzame stapelingsziekten die voorkomen met een geboorteprevalentie van 0.07 per 100.000 geboortes. Bij deze aandoeningen is sprake van een probleem in het transport van vrij siaalzuur uit het lysosoom naar het overige deel van de cel. De aandoening wordt veroorzaakt door een tekort aan een eiwit sialine, dat vrij siaalzuur, een afbraakproduct van sommige eiwitten en vetten, transporteert uit het lysosoom naar andere delen van de cel. Mogelijk heeft sialine ook een rol in de hersenen.

Door het probleem in het transport uit het lysosoom treedt stapeling op van vrij siaalzuur in de lysosomen, terwijl het vrije siaalzuur toeneemt in urine (sialurie), serum en fibroblasten.

De Siaalzuurstapelingsziekten worden ingedeeld in 3 vormen:

Infantiele siaalzuur stapelingsziekte (Orpha-code:309324)

De ziekte van Salla (Orpha-code 309334)

Intermediaire vormen van vrij-siaalzuur stapelingsziekte

Oorzaak

De Siaalzuurstapelingsziekten worden veroorzaakt door een defect in het transport gen SLC17A5. Dit defect kan leiden tot een volledige afwezigheid van het eiwit sialine, een defect in de functie van sialine of een defect in het transporteren naar en inbouwen in de lysosomale membraam van sialine. De ziekte erft autosomaal recessief over.

Soorten

Infantiele vrij-siaalzuur stapelingsziekte (Infantile free Sialic acid Storage Disease; ISSD, (Orpha-code 309324))

ISSD is de meest ernstige vorm van de Siaalzuurstapelingsziekten. De aandoening varieert van intra-uterien overlijden aan een hydrops foetalis tot premature geboorte met een pancytopenie en oedeem door de hypoalbuminemie. Terwijl kinderen ook asymptomatisch geboren kunnen worden. Kinderen kunnen bij de geboorte een grof gelaat, een hepatosplenomegalie en inguinale hernia's hebben of dit ontwikkelen in de loop van het eerste jaar. Daarnaast kunnen ze lijden aan een ontwikkelingsachterstand, hypotonie en een failure to thrive. Ongeveer de helft van de kinderen heeft een cardiomegalie en dysostosis multiplex. De skelet afwijkingen kunnen bestaan uit irregulaire metafyses, diffuse hypomineralisatie, klompvoeten, vergrote metafyses, heupdysplasie, wervel afwijkingen en hypoplasie van de distale falangen. Een kwart heeft een nefrotisch syndroom. Kinderen kunnen epilepsie ontwikkelen. Over het algemeen overlijden kinderen vroeg in hun jeugd door luchtweginfecties.

De ziekte van Salla (Orpha-code 309334)

De ziekte van Salla is de minder ernstige vorm van de siaalzuurstapelingsziekten. Zuigelingen met deze aandoening zijn hypotoon en hebben een motorische ontwikkelingsachterstand. Vaak vertonen deze kinderen een rompataxie, terwijl ook een nystagmus en exotropie kunnen optreden. Een derde van de kinderen leert nooit of zeer laat (later dan het 5^e levensjaar, 2-12 jaar) lopen. De kinderen lijden aan ataxie, spasticiteit, epilepsie, athetose en een mentale ontwikkelingsachterstand met op volwassen leeftijd over het algemeen een IQ beneden 20. Spraak is afwezig of gereduceerd tot een enkel woord. Over het algemeen zijn de patiënten bijzonder vriendelijk. Ze hebben een kleine lengte en kunnen een milde vergroving hebben van het gelaat. Skelet- of oogafwijkingen en hepatosplenomegalie zijn afwezig. Op de MRI zijn afwijkingen te zien van de myelinisatie zowel cerebraal als in het cerebellum. Tevens wordt een hypoplasie gezien van het corpus callosum. Ook

perifere witte stof afwijkingen kunnen optreden, leidend tot een variabele polyneuropatie. De levensverwachting is over het algemeen verkort tot ongeveer 50 jaar, echter reikt tot in de 70.

Intermediaire vormen van sialzuurstapelingsziekten

Enkele patiënten zijn beschreven met een intermediaire vorm van de aandoening. Deze juveniele patiënten hebben een hepatosplenomegalie en afwijkende wervels.

2. Samenvatting van de symptomen

Neurologische problemen:

- Psychomotore retardatie
- Epilepsie
- Ataxie
- Hypo- en hypertonie
- Athetose
- Polyneuropathie
-

Visusstoornissen:

- Nystagmus
- Exotropie

Skelet problemen:

- Skeletdysplasie
- Heupproblemen

Cardiologische problemen:

- Cardiomegalie

Voedingsproblemen en maag-, darm en leverproblemen:

- Hepatomegalie
- Failure to thrive
- Liesbreuk

KNO- en luchtwegproblemen:

- Recidiverende luchtweg- en KNO-infecties

Interne problemen:

- Hydrops foetalis
- Oedeem
- Hypoalbuminemie
- Pancytopenie
- Nefrotisch syndroom

Overig:

- Grof gelaat
- Nefrotisch syndroom

3. Flowchart Sialzuurstapelingsziekten

Zorgpad Disorder of Lysosomal Amino-Acid Transport

Van klachten naar passende zorg, stap voor stap



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) Sialzuurstapelingsziekte onder de aandacht komt van centrum voor lysosomale en metabole ziekten:

- A. De metabole arts wordt telefonisch geraadpleegd door een kinderarts uit een ander ziekenhuis uit de regio
- B. De metabole arts wordt in consult gevraagd op locatie in het LUMC of Erasmus MC
- C. Het metabole laboratorium heeft afwijkingen gevonden in de door een medisch specialist ingestuurde diagnostiek passende bij een Sialzuurstapelingsziekte en brengt dit onder de aandacht van de metabole artsen van het CLMZ
- D. Een patiënt wordt met een al gestelde MPS-diagnose verwezen naar het centrum voor lysosomale en metabole ziekten
- E. Een arts uit het buitenland consulteert de metabole artsen van het centrum via het CPMS-systeem (clinical patient management system) via MetabERN of via telefoon of email over een Sialzuurstapelingsziekte-patiënt

Het eerste polikliniek bezoek

Tijdens het eerste polikliniekbezoek is er altijd contact met de metabole arts en/of kinderneuroloog en/of verpleegkundig specialist. Er wordt een uitgebreide anamnese afgenomen en lichamelijk onderzoek verricht. Indien nodig, kan ook een consult met de diëtiste in gepland worden.

Tijdens het eerste bezoek wordt lengte gewicht gemeten en (aanvullend) bloed- en urineonderzoek gedaan (zie hoofdstuk 3). Een bezoek aan de polikliniek metabole ziekten is alleen mogelijk met een officiële verwijzing.

4. Diagnostiek

Bij verdenking op Sialzuurstapelingsziekte wordt urine onderzocht op de excretie van sialzuur door middel van een massaspectrometrische analyse. De diagnose wordt bevestigd op DNA niveau (moleculair genetisch onderzoek van het SLC17A5-gen door middel van Sangersequencing of whole genome sequencing (WGS)).

Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken

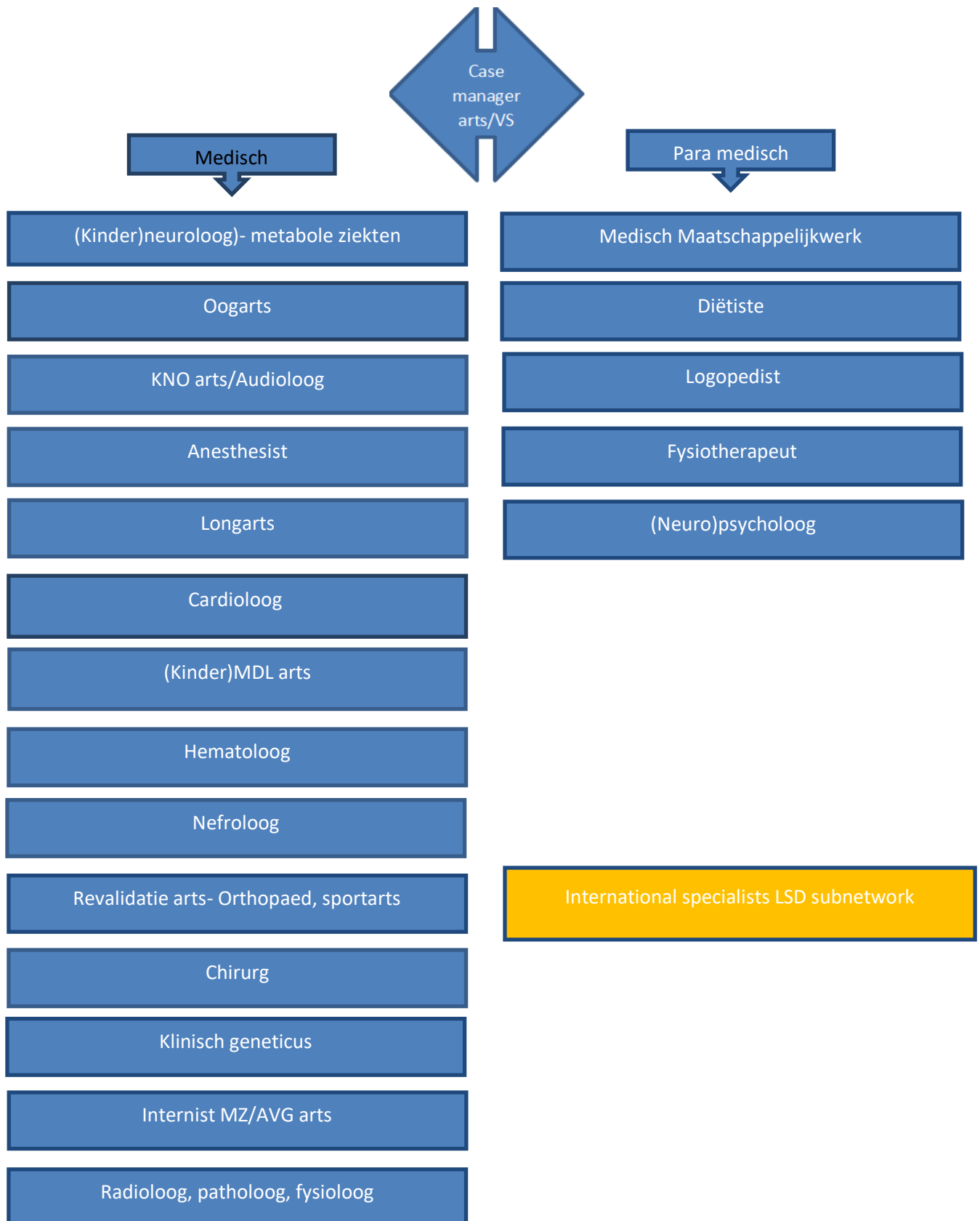
Ons centrum heeft de beschikking over innovatieve diagnostische technieken zoals metabolomics, proteomics, RNAseq en whole genome sequencing (WGS). WGS wordt sinds 2024 routinematig toegepast in de afdeling klinische genetica bij erfelijkheidsvragen. RNA sequencing wordt o.a. ingezet bij DNA varianten met onzeker effect op eiwit functie (VUS) en is succesvol gebleken bij nadere karakterisering van varianten in bv genen die coderen voor subunits van het HOPS-CORVET complex, welke het recent beschreven Mucopolysaccharidose-plus syndroom veroorzaken. Metabolomics wordt routinematig ingezet in de diagnostiek, o.a. in de screening naar sialzuur, waarvoor het z'n nut heeft bewezen in het detecteren van bijzondere en milde presentaties die met de traditionele technieken gemist werden.

Genetic counseling en prenatale diagnostiek

Voor gerichte genetic counseling /genetisch advies is een diagnose in een index patiënt noodzakelijk. De afdeling klinische genetica kan genetisch advies geven aan ouders met zwangerschapswens, die eerder een kind hebben gehad met een metabole ziekte. Het is dan wel heel belangrijk dat alle diagnostiek voor zover mogelijk is afgerond en de ziekte veroorzakende verandering in het erfelijk materiaal is vastgesteld. Ook is dragerschapsonderzoek bij de ouders van belang. Kostbare tijd gaat verloren als deze diagnostiek nog moet plaatsvinden als er al sprake is van een nieuwe zwangerschap. Indien een diagnose bij een eerder kind is vastgesteld kan gericht DNA-diagnostiek verricht worden vanaf een zwangerschapsduur van 10-12 weken op chorion villi en rond 16 weken op vruchtwater (amnioncellen).

Daarnaast er ook de mogelijkheid tot pre-implantatie diagnostiek. De wachttijden hiervoor zijn lang.

5. Wie zijn er betrokken bij de behandeling, multidisciplinaire zorg



6. Behandeling van problemen

Neurologische problemen

Sialine speelt naar alle waarschijnlijkheid een belangrijke rol in het brein. De afwezigheid van transport van sialzuur het lysosoom uit naar de cel veroorzaakt mogelijk de dysmyelinisatie die wordt gezien bij patiënten met Sialzuurstapelingsziekte. Op de MRI komt dit tot uiting in afwijkingen in de periventriculaire witte stof, het cerebellum en een hypoplasie van het corpus callosum. Bij zuigelingen met de aandoening leidt dit aanvankelijk tot hypotonie met een motorische achterstand en later tot een hypertonie. Vaak hebben deze kinderen een rompataxie, terwijl een nystagmus en exotropie kunnen optreden. Een derde van de kinderen leert nooit of zeer laat (later dan het 5^e levensjaar, met een variatie van 2 tot 12 jaar) lopen. De kinderen lijden aan ataxie, spasticiteit, epilepsie, athetose en een mentale ontwikkelingsachterstand met een IQ op de volwassen leeftijd van over het algemeen minder dan 20. Spraak is afwezig of gereduceerd tot een enkel woord. Over het algemeen zijn de patiënten bijzonder vriendelijk en sociaal. De afwijkingen van de witte stof treden ook op in het perifere zenuwstelsel en veroorzaken daar een polyneuropathie.

Betrokkenen:

- Neuroloog/ kinderneuroloog
- Neuropsycholoog
- Maatschappelijk werker
- Kinderpsychiater

Methode:

- EEG, EMG
- MRI hersenen
- BSID-III-NL t/m ontwikkelingsleeftijd van 3,5 jaar, WPPSI-III-NL tot ontwikkelingsleeftijd 6 jaar, WISC-V-NL vanaf ontwikkelingsleeftijd van 6 jaar, WAIS vanaf ontwikkelingsleeftijd van 16 jaar.
- Neuropsychologische functiestesten (Boston Naming test, NEPSY, Bourdon-Vos, Rey Complex Figure Test, 15 woorden test, BAD)
- Gedragsvragenlijsten: Vineland Screener 0-6 jaar, CBCL, Sensory Profile, OBVL of NOSIK, bij slaapproblemen: slaapverstoringsvragenlijst (SDSC)
- Consult (kinder-)neuroloog

Frequentie:

- MRI: 1x/ 2 jaar
- NPO: baseline, 0,5 , 1, 3, 7, 11, 15 jaar
- Gedragsvragenlijst: 1,5 , 3, 11 en 15 jaar
- EEG op indicatie
- Consult (Kinder-) neuroloog: 1 keer per jaar

Beleid:

- Bij verdenking op epilepsie wordt een EEG verricht. Bij afwijkingen op het EEG wordt gestart met anti-epileptica.
- Bij sociale problematiek van ouders en/of kind en/of broertjes of zusjes wordt verwezen naar de medisch maatschappelijk werker
- Bij verwerkings- of aanpassingsproblematiek van patiënt, ouders, broers of zussen waarbij meer zorg nodig is dan bij controle in het CLMZ door de neuropsycholoog kan worden gegeven, wordt verwezen naar een 1^e lijns kinderpsycholoog.
- Bij problemen met slaap en gedrag wordt overlegd met de kinderpsychiater.

Visusstoornissen:

- Nystagmus
- Exotropie

Betrokkenen:

- Oogarts
- Orthoptist

Methode:

- Consult oogarts, oogheelkundig onderzoek
- Oogmeting

KNO en luchtweg-problemen

1. Recidiverende luchtweginfecties door een samenspel van factoren te weten:
 - slecht doorhoesten bij een ontwikkelingsachterstand
 - een verslechterde slikfunctie/ verslikken
2. Glue ear door recidiverende luchtweginfecties, conductief gehoorverlies
3. Patiënten met Mucopolysaccharidose en Sialzuurstapelingsziekten tonen een opvallende fenotypische gelijkenis. Hoewel tot op heden niets gepubliceerd is over intubatie-problemen bij Sialzuurstapelingsziekten, raden wij aan patiënten met deze aandoening alleen te intuberen in een gespecialiseerd centrum.

Betrokkenen:

- Longarts
- KNO-arts
- Anesthesie
- Audioloog
- Logopedist
- Revalidatiearts

Methode:

- Longfunctie/ MKR
- Beoordeling door KNO arts en anesthesie en overleg tussen deze disciplines voor intubatie.
- Audiologie (BERA, OAE, tympanogram, vrije veld audiometrie, toon-audiometrie)
- Logopedisch onderzoek (beoordeling spraak-, taal ontwikkeling, stimuleren communicatie)
- FEES/ slikfoto

Frequentie:

Longfunctie:

- 1x / jaar

MKR

- Op indicatie

Audiometrie, logopedie, revalidatiearts, FEES/ slikfoto

- Op indicatie

Bij indicatie voor operatie:

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

Beleid:

- Bij recidiverende luchtweginfecties kan worden gestart met profylactische antibiotica.

- Indien noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar de longarts
- Indien gehoorapparatuur noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar een regionaal audiologisch centrum
- Indien noodzakelijk wordt een MOB gedaan en/of een ATE verricht door de KNO arts
- Indien nodig kan advies gegeven worden t.a.v. aanpassen van de voeding bij slik-problemen dan wel overlegd worden met de Maag-, Darm en Lever-arts t.a.v. het plaatsen van een PEG voor langdurige sondevoeding.
- Indien nodig kan verwezen worden naar eerste lijn logopedie dan wel een revalidatie centrum voor stimulering van de spraak-, taalontwikkeling en communicatie

Cardiologische problemen

- Cardiomyopathie

Betrokkenen

- Cardioloog

Methode:

- Echo, ECG en consult cardioloog

Frequentie:

- 1x/jaar

Behandeling:

- Cardiale medicatie

Maag- en darmproblemen

Siaalzuurstapelingsziekten kunnen leiden tot een failure to thrive en ondergewicht. Zoals bij alle patiënten met een verstandelijke handicap kan een te kort aan vitamine D ontstaan. De witte stof afwijkingen kunnen leiden tot hypo- en hypertonie met de bijbehorende slikproblemen en reflex. Tenslotte kunnen patiënten door een beperkte hoeveelheid beweging obstipatie ontwikkelen.

Methode:

- De internist/ kinderarts metabole ziekten vraagt bovenstaande problemen uitgebreid uit.
- Een keer per jaar wordt een voedingslijst afgenomen

Betrokkenen:

- Arts metabole ziekten
- Diëtiste
- MDL arts

Beleid:

- Indien noodzakelijk kan medicatie worden gestart.
- Indien noodzakelijk wordt op basis van de voedingslijst een dieet advies gegeven
- Bij ondergewicht en/of slikproblemen wordt vroegtijdig overlegd over het plaatsen van een PEG. Dit om te voorkomen dat door voortgaande stapeling en dus een toenemend risico bij intubatie, intubatie en dus het plaatsen van een PEG onmogelijk wordt.
- Bij een vermoed tekort aan vitamine D/ calcium wordt bloed geprikt en zo nodig gestart met Vitamine D en Calcichew.
- Indien nodig wordt de patiënt verwezen naar de arts maag-darm en leverziekten.

Nieren

Bij 1 op de 4 beschreven patiënten met ISSD werd een nefrotisch syndroom vastgesteld.

Betrokkenen:

- Arts metabole ziekten
- Nefroloog

Methode:

- Laboratorium controle urine en bloed (Ureum, Kreatinine, albumine)

Skeletproblemen

Door stapeling kan de groei van het skelet verstoord zijn en kunnen de botten een afwijkende vorm hebben. Zo kunnen irreguliere metafyses, diffuse hypomineralisatie, klompvoeten, vergrote metafyses, heupdysplasie, wervel afwijkingen en hypoplasie van de distale falangen ontstaan.

Betrokkenen:

- Orthopedie
- Revalidatie
- (Kinder)endocrinoloog
- Fysiotherapie
- Sportarts
- Radioloog

Methode:

- Skeletfoto
- DEXA scan
- Consult fysiotherapie
- Consult orthopedie
- Consult sportarts
- Consult endocrinoloog
- Consult revalidatie arts

Frequentie:

- Eenmalig daarna op indicatie

Behandeling:

- Zo nodig kan de orthopeed besluiten tot een operatieve correctie
- Bij achterblijvende groei kunnen kinderen verwezen worden naar de (kinder)endocrinoloog
- De fysiotherapeuten en sportarts kunnen adviezen geven over fysiotherapie en training.
- De revalidatie arts verwijst naar een regionale revalidatie arts

Sociale situatie en zelfstandigheid

Problemen:

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

Methode:

- Alle patiënten/ partner dan wel hun ouders maken bij een eerste bezoek aan het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten kennis met de medisch maatschappelijk werker en de (neuro)psycholoog. Beide disciplines inventariseren in dit 1^e consult de gezinssituatie en leggen ouders en patiënt uit wat zij voor hen kunnen betekenen.

- De neuropsycholoog ziet de patiënten bij baseline, 0,5 , 1, 3, 7, 11, 15 jaar en zo nodig vaker.
- De revalidatie arts ziet alle patiënten een keer per jaar in het CLMZ. Zij verwijst tevens naar een revalidatie arts in de regio waar de patiënt woonachtig is.
- Neuropsycholoog, medisch maatschappelijk werker en coördinerende artsen overleggen een keer per 2 weken in het multidisciplinaire psychosociale overleg.
- Een keer per jaar neemt een van de gespecialiseerde verpleegkundigen met patiënt en partner dan wel ouders het individuele transitieplan door. Dit ter vergroting van de kennis van de aandoening, behandeling en complicaties en ter verbetering van het zelfmanagement. Naar aanleiding van deze bespreking wordt samen met de verpleegkundige en de casemanager doelen gesteld t.a.v. kennis en zelf management voor het komende jaar.

Beleid:

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

Erfelijkheid

Betrokkenen:

- Kinderarts/ internist
- Klinisch geneticus

Beleid

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

Comfortzorg

Betrokkenen:

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

Methode:

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

Het zorgplan is een dynamisch document dat in de tijd, in overleg met de patiënt en/of ouders, kan worden aangepast. Hierin worden onder andere wensen ten aanzien van behandelbeperkingen vastgelegd, zoals opname op de intensive care, (invasieve) beademing en het al dan niet inzetten van medische interventies bij complicaties. Ook wordt beschreven welke maatregelen in de thuissituatie kunnen worden genomen bij klachten zoals pijn en benauwdheid.

In deze fase wordt het comfortteam en/of de huisarts betrokken. Zo nodig wordt in samenwerking met de afdeling nazorg, een thuiszorgorganisatie betrokken. In goede afstemming met patiënt, ons behandelend team, het comfort team, de huisarts en/of regionaal betrokken medisch specialist wordt een casemanager aangewezen.

Overige betrokken zorgverleners

Huisarts:

De behandeling van patiënten met Sialzuurstapelingsziekte 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.

7. Behandeling

Op dit moment bestaat er nog geen oorzakelijke behandeling voor patiënten met een Sialzuurstapelingsziekte. De begeleiding bestaat uit het behandelen dan wel voorkomen van complicaties.

Noodprotocol

Ouders hebben medicatie in huis om epileptische aanvallen te couperen (stesolid of dormicum neusspray).

Onderzoek

Onderzoek: Alle patiënten worden geïnformeerd over het gestandaardiseerde follow-upprotocol en er wordt, via een informed consent-procedure, toestemming gevraagd voor geanonimiseerde verwerking van klinische gegevens. Deze gegevens worden gebruikt ter evaluatie en verdere optimalisatie van de zorg.

Het expertisecentrum participeert in nationaal en internationaal onderzoek, waaronder fase 1–3 klinische studies, real-world effectstudies en observationeel onderzoek naar het natuurlijke beloop. Indien van toepassing wordt hiervoor aanvullende, studie specifieke informed consent verkregen.

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

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

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

Nieuwe ontwikkelingen

In de afgelopen jaren zijn er diverse klinische trials met nieuwe vormen van enzymtherapie verricht dan wel voor andere vormen van MPS (o.a. MPS VII) dan wel enzymtherapie met een tag om de bloed-hersen barriere te kunnen passeren (hetgeen normaal door enzymtherapie niet mogelijk is). Indien er voor deze medicijnen goedkeuring/ toelating komt voor gebruik in Nederland, zullen deze worden opgenomen in het behandelarsenaal voor patiënten binnen ons expertisecentrum. Er wordt dan met zorg door de indicatiecommissie een richtlijn opgesteld welke patiënten hiervoor in aanmerking komen.

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

Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials

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

Bereikbaarheid

Acute vragen

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

Acute vragen tijdens kantooruren

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

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

Acute vragen buiten kantooruren

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

Telefoonnummer: 010-704 07 04

Niet-acute vragen

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

- kinderen: clmz@erasmusmc.nl.
- volwassenen: clmd@erasmusmc.nl.

Verzetten van afspraken

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

- kinderen: clmz@erasmusmc.nl.
- volwassenen: clmd@erasmusmc.nl.

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

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

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

8. Follow-up (mogelijke routes)

Mogelijke routes waarlangs de follow-up van een patiënt met een (mogelijke)

Sjaalzuurstapelingsziekte plaatsvindt binnen het centrum voor lysosomale en metabole ziekten:

- A. Er wordt/is een diagnose van een Sjaalzuurstapelingsziekte gesteld. Verdere follow-up vindt plaats op een specialistische LSD-poli voor kinderen of volwassenen
- B. Er wordt geen diagnose van een Sjaalzuurstapelingsziekte, gesteld. Patiënt wordt uit follow-up ontslagen en terug verwijzing volgt naar initiële verwijzer.
- C. Er wordt nog geen metabole diagnose van een Sjaalzuurstapelingsziekte gesteld. Aanvullende diagnostiek wordt ingezet (zie bijlage 2). Leden uit het multidisciplinaire team worden mogelijk ingeschakeld (zie 9)
- D. Er wordt een diagnose van een Sjaalzuurstapelingsziekte gesteld waar expertise voor is in een ander centrum. Er volgt verwijzing naar een van de specialistische metabole LSD poli's c.q. metabole expertise centra van een ander UMC in Nederland

Standardized personal care

Patiënten worden vervolgd volgens een gestandaardiseerd zorgpad dat zo nodig aangepast kan worden aan de persoonlijke behoeften van de individuele patiënt. Op deze manier verenigen wij de behoefte aan gestandaardiseerde follow-up, die de kennis over de aandoening en de zorg voor de patiënt kan vergroten, met zorg afgestemd op de patiënt als individu.

Alle poliklinische controles worden gepland door de zorgpad coördinator. Deze plant de zorgstraat waarbij vaste slots beschikbaar zijn op vaste dagen, zodat de patiënt in 1 dag alle disciplines kan zien en de testen kan doen die noodzakelijk zijn.

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

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

Poliklinische controle hoofdbehandelaar

1 keer per 6 maanden, op volwassenleeftijd kan dit anders zijn. Jaarlijks of soms twee jaarlijks.

9. Transitiezorg

Een belangrijk uitgangspunt binnen ons centrum is het bieden van levensloopzorg aan patiënten met zeldzame metabole aandoeningen. Wij vinden het essentieel dat patiënten gedurende alle levensfasen worden begeleid door een vast multidisciplinair team dat de gehele levensloop overziet. Door de zorg voor kinderen en volwassenen nauw met elkaar te verbinden, behouden zorgverleners inzicht in het volledige ziekteverloop en de langetermijneffecten van behandeling.

Om optimale zorg te bieden aan patiënten met zeldzame aandoeningen, worden patiënten vanaf de leeftijd van 16 jaar zowel gezien door de kinderarts metabole ziekten en/of de kinderneuroloog als door de internist metabole ziekten. Hierdoor ziet de kinderarts de gevolgen van de ziekte en de effecten van behandeling op volwassen leeftijd, terwijl de internist beter inzicht krijgt in de presentatie en het ontstaan van problemen op kinderleeftijd. Op deze manier stimuleren we de ontwikkeling van expertise bij zowel kinder- als volwassenenspecialisten en ontvangt de patiënt hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten gedurende het hele leven.

Een groot deel van de patiënten met een Sialzuurstapelingsziekte wordt al op kinderleeftijd gediagnosticeerd. In deze fase worden zij behandeld en gecontroleerd door de kinderarts gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten. Voor deze patiëntengroep is een zorgvuldig georganiseerd transitieproces naar de volwassenenzorg essentieel. Dit proces waarborgt continuïteit, veiligheid en optimale begeleiding in een periode waarin zowel medische als psychosociale behoeften veranderen.

Rond de leeftijd van ongeveer 16 tot 18 jaar start het transitieproces van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van een speciaal ontwikkeld Young Adult Programma, dat erop gericht is deze overgang zo soepel mogelijk te laten verlopen. Een speciale transitiecoördinator bewaakt en begeleidt dit proces.

Tot de leeftijd van 18 jaar blijven de kinderarts metabole ziekten en/of de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na het 18e levensjaar blijven zij laagfrequent betrokken in de zorg voor de patiënt. Vanaf de leeftijd van 18 jaar is echter de internist metabole ziekten of neuroloog formeel hoofdbehandelaar.

De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige, gestructureerde en duidelijke overdracht, waarin de medische voorgeschiedenis, actuele problematiek, medicatieoverzicht, psychosociale aspecten en andere relevante bijzonderheden worden beschreven. Daarnaast begeleidt de kinderarts of de verpleegkundig specialist de jongere en diens ouders gedurende het gehele traject en bereidt de jongere voor op de verantwoordelijkheden binnen de volwassenenzorg.

Vorbereidende fase

Om de zelfstandigheid en eigen regie van de jongere te bevorderen, wordt hij of zij al voor de daadwerkelijke transitie aangemoedigd om (een deel van) de consulten zonder ouders bij te wonen. Dit draagt bij aan het vergroten van kennis over de eigen aandoening, ontwikkelen van zelfvertrouwen in het nemen van gezondheidsbeslissingen, zelfstandig medicatiebeheer en plannen van afspraken, en groei in autonomie en participatie in medische besluitvorming. De intensiteit en aanpak binnen deze fase worden afgestemd op het ontwikkelingsniveau, de belastbaarheid en voorkeuren van de jongere.

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

Gezamenlijke transitiefase

Vlak voor de definitieve overdracht vinden twee gezamenlijke consulten plaats, het eerste consult is nog door de kinderarts, waarbij de verpleegkundig specialist en metabool internist van de volwassen kant kennis maken. Tijdens dit consult wordt de volledige medische voorgeschiedenis en huidige gezondheidstoestand besproken, wordt besproken hoe het op psychosociaal gebied gaat, wordt nagegaan of eventuele aanvragen voor mentorschap of een Wajong-uitkering in gang zijn gezet, krijgt de patiënt gelegenheid vragen te stellen aan beide teams, en worden afspraken gemaakt over het vervolgtraject in de volwassenenzorg. Tijdens het tweede consult neemt de internist metabole ziekte de behandeling over en neemt de kinderarts metabole ziekten afscheid. Bereikbaarheid van het volwasserteam wordt uitgebreid besproken en de patiënt of (als er een verstandelijke beperking is) zijn/haar verzorgers krijgen een zakkaartje met alle belangrijke telefoonnummers en email adressen. Het noodprotocol wordt geupdate. Vanaf dit consult zijn de internisten metabole ziekten hoofdbehandelaar. Deze gezamenlijke consulten waarborgen dat de jongere, ouders en beide specialismen goed zijn voorbereid op de overgang.

Afronding van de transitie

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

10. Taken en verantwoordelijkheden

Patiënt en/of ouders

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

a. Case manager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is coördinator van het hele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars/ zorgverleners.
- Houdt overzicht over het gehele behandeltraject.
- Ziet erop toe dat de afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Deze taak kan uitgevoerd worden door de verpleegkundig specialist dan wel door de hoofdbehandelaar te weten de kinderarts, metabole arts, kinderneuroloog of internist metabole ziekten.

b. Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met Sialzuurstapelingsziekten 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.

c. Taakverdeling:

- Kinderen < 18 jaar
- De kinderarts Metabole Ziekten dan wel de (kinder-)neuroloog is voor kinderen tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en is in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Volwassenen > 18 jaar
- De internist Metabole Ziekten is de vaste hoofdbehandelaar voor volwassenen (ouder dan 18 jaar) en zijn in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Om optimale zorg te geven aan patiënten met zeldzame aandoeningen worden deze vanaf de leeftijd van 16 jaar door zowel de Kinderarts Metabole Ziekten en de kinderneuroloog als door de internist Metabole Ziekten gezien. Zo ziet de kinderarts de gevolgen van de problemen van de patiënt en resultaat van de behandeling op volwassen leeftijd terwijl de internist beter inzicht krijgt in het ontstaan van problemen op jonge leeftijd. Op deze manier stimuleren we de ontwikkeling van expertise van zowel de kinder- als de volwassen specialisten en krijgt de patiënt hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten van de wieg tot het graf. Tot de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten dan wel de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten en kinderneuroloog de patiënt 1/ jaar gezamenlijk met de internist Metabole Ziekten vervolgen. Echter na het 18^e jaar is de internist in principe de hoofdbehandelaar indien anders afgesproken. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige en overzichtelijke overdracht (waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden) en begeleiding van patiënt en ouders bij deze

overgang. Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten/ internist is 24 uur per dag 7 dagen per week bereikbaar.

d. 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 patiënten informatie en aanwezigheid van patiëntenvereniging (patiënten vereniging voor Stofwisselingsziekten VKS, [Patiëntenvereniging voor Stofwisselingsziekten](#)).
- Coördinatie van het gehele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars / overige zorgverleners.
- Informeren van alle betrokkenen binnen het multidisciplinaire behandelteam en terugkoppelen bevindingen aan alle medebehandelaars.
- Voorzitten van multidisciplinair overleg, presenteren van patiënt in indicatie commissie, zorgdragen voor verslaglegging van MDO in het elektronisch dossier van de patiënt.
- Mondeling en desgewenst schriftelijk voorlichten van ouders en medehandelaars ten aanzien van uitkomst multidisciplinair overleg.
- Jaarlijks schriftelijk informeren van patiënt en ouders, betrokken behandelaren (huisarts, arts streekziekenhuis, etc.) buiten het expertisecentrum over algemene gezondheid, therapie effect en ziektebeloop.
- Verantwoordelijk voor het opstellen van aanvullende behandelplannen zoals zorgplan in palliatieve fase (comfort zorg) met vastlegging van de taken en verantwoordelijkheden van de verschillende specialisten (o.a. hoofdbehandelaar Erasmus MC, huisarts, thuiszorg, perifeer medisch specialist).
- Gezien de complexiteit van de zorg wordt er gewerkt volgens een 'levensloop-zorg' principe. Dit houdt in dat de internist / neuroloog vanaf de leeftijd van 16-18 jaar betrokken wordt bij de begeleiding en behandeling van kinderen met een Sialzuurstapelingsziekten. Vanaf deze leeftijd zijn de kinderarts metabole ziekten / internist en/of kinderneuroloog / neuroloog gezamenlijk hoofdbehandelaar.
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten / neuroloog is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar.

10. Multidisciplinaire overlegvormen

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

Werkoverleg (wekelijks)

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

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

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

Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniek dag (volwassenen en kinderen)

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

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

In dit overleg worden de diëtetiek aandachtspunten van MPS-patiënten besproken.

Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen)

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

Klinisch genetisch laboratorium wekelijks overleg (kinderen en volwassenen)

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

Research bespreking (1X per maand)

De resultaten van wetenschappelijk onderzoek vanuit de kliniek en of vanuit het klinisch genetisch (research)laboratorium worden besproken. Hierbij zijn alle onderzoekers en klinici vanuit het CLMZ betrokken. Voordrachten voor deze meeting worden tevens verzorgd door andere experts op het gebied van MPS nationaal en internationaal.

Patiënten raad (2x per jaar)

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

Scholing voor thuisinfusie verpleegkundigen

2 keer per jaar worden

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

- Problemen eenvoudig centraal kunnen worden besproken

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

11. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met Sialzuurstapelingsziekten, 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. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager zijn.
- c. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts of internist metabole ziekten of (kinder-)neuroloog die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten / neuroloog beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts / internist
 - (Kinder)neuroloog
 - Fysiotherapeut
 - Diëtist
 - Revalidatiearts
 - Longarts
 - (Kinder)cardioloog
 - Klinisch geneticus
 - (Neuro)psycholoog
 - Maatschappelijkwerker
 - Apotheker
 - Gespecialiseerd verpleegkundige, verpleegkundig specialist
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - KNO-arts
 - Anesthesist
 - MDL-arts
 - Oogarts
 - Orthopeed
 - Revalidatie arts
 - Logopedist
- 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. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken met de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog, internist metabole ziekten en neuroloog.

- l. Bij transitie van zorg rondom het bereiken van de volwassen leeftijd vindt een uitgebreide mondelingen en schriftelijke overdracht plaats.
- m. Jaarlijks worden 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.
- n. 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.
- o. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
- p. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- q. Er is een nauwe samenwerking met (internationale) collega's met expertise op gebied van Sialzuurstapelingsziekten
- r. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten.
- s. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

Referenties

- Alajoki L**, Varho T, Posti K, Aula P, Korhonen T. Neurocognitive profiles in Salla disease. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46:832–7.
- Aula N**, Aula P. Prenatal diagnosis of free sialic acid storage disorders (SASD). *Prenat Diagn.* 2006;26:655–8.
- Aula N**, Jalanko A, Aula P, Peltonen L. Unraveling the molecular pathogenesis of free sialic acid storage disorders: altered targeting of mutant sialin. *Mol Genet Metab.* 2002;77:99–107.
- Aula N, Kopra O, Jalanko A, Peltonen L. Sialin expression in the CNS implicates extralysosomal function in neurons. *Neurobiol Dis.* 2004;15:251–61.
- Aula N**, Salomaki P, Timonen R, Verheijen F, Mancini G, Mansson JE, Aula P, Peltonen L. The spectrum of SLC17A5-gene mutations resulting in free sialic acid-storage diseases indicates some genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet.* 2000;67:832–40.
- Aula P**, Gahl WA. Disorders of free sialic acid storage. In: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8 ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:5109–20.
- In: **Barranger JA**, Cabrera-Salazar MA, eds. *Lysosomal Storage Disorders*. New York, NY: Springer; 2007:499–511.
- Biancheri R**, Verbeek E, Rossi A, Gaggero R, Roccatagliata L, Gatti R, van Diggelen O, Verheijen FW, Mancini GM. An Italian severe Salla disease variant associated with a SLC17A5 mutation earlier described in infantile sialic acid storage disease. *Clin Genet.* 2002 Jun;61(6):443–7.
- Biancheri R**, Rossi A, Mancini MG, Minetti C. Cerebellar white matter involvement in Salla disease. *Neuroradiology.* 2004;46:587–8.
- Biancheri R**, Rossi A, Verbeek HA, Schot R, Corsolini F, Assereto S, Mancini GMS, Verheijen FW, Minetti C, Filocamo M. Homozygosity for the p.K136E mutation in the SLC15A5 gene as cause of an Italian severe Salla disease. *Neurogenetics.* 2005;6:195–9.
- van den Bosch J**, Oemardien LF, Srebniak MI, Piraud M, Huijmans JG, Verheijen FW, Ruijter GJ. Prenatal screening of sialic acid storage disease and confirmation in cultured fibroblasts by LC-MS/MS. *J Inher Metab Dis.* 2011 Oct;34(5):1069–73. doi: 10.1007/s10545-011-9351-3. Epub 2011 May 27.
- Enns GM**, Seppala R, Musci TJ, Weisiger K, Ferrell LD, Wenger DA, Gahl WA, Packman S. Clinical course and biochemistry of sialuria. *J Inher Metab Dis.* 2001;24:328–36.
- Erikson A, Aula N, Aula P, Mansson JE. Free sialic acid storage (Salla) disease in Sweden. *Acta Paediatr.* 2002;91:1324–7.
- Ferreira H**, Seppala R, Pinto R, Huizing M, Martins E, Braga AC, Gomes L, Krasnewich DM, Sa Miranda MC, Gahl WA. Sialuria in a Portuguese girl: clinical, biochemical, and molecular characteristics. *Mol Genet Metab.* 1999;67:131–7.
- Froissart R**, Cheillan D, Bouvier R, Tourret S, Bonnet V, Piraud M, Maire I. Clinical, morphological and molecular aspects of sialic acid storage disease manifesting in utero. *J Med Genet.* 2005;42:829–36.
- Gahl WA**, Krasnewich DM, Williams JC. Sialidoses. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 66, chapter 18. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 1996:353–75.
- Gopaul KP, Crook MA. The inborn errors of sialic acid metabolism and their laboratory investigation. *Clin Lab.* 2006;52:155–69.
- Grosso S**, Berardi R, Farnetani MA, Margollicci M, Mancini MG, Morgese G, Balestri P. Multiple neuroendocrine disorder in Salla disease. *J Child Neurol.* 2001;16:775–7.
- van der Ham M**, Prinsen BH, Huijmans JG, Abeling NG, Dorland B, Berger R, de Koning TJ, de Sain-van der Velden MG. Quantification of free and total sialic acid excretion by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007 Apr 1;848(2):251–7.

- Havelaar AC**, Beerens CE, Mancini GM, Verheijen FW. Transport of organic anions by the lysosomal sialic acid transporter: a functional approach towards the gene for sialic acid storage disease. *FEBS Lett.* 1999 Mar 5;446(1):65-8.
- Havelaar AC**, Mancini GM, Beerens CE, Souren RM, Verheijen FW. Purification of the lysosomal sialic acid transporter. Functional characteristics of a monocarboxylate transporter. *J Biol Chem.* 1998 Dec 18;273(51):34568-74.
- Helip-Wooley A**, Kleta R, Gahl WA. Lysosomal free sialic acid storage disorders: salla disease and ISSD.
- van der Horst GT**, Mancini GM, Brossmer R, Rose U, Verheijen FW. Photoaffinity labeling of a bacterial sialidase with an aryl azide derivative of sialic acid. *J Biol Chem.* 1990 Jul 5;265(19):10801-4.
- Ishiwari K**, Kotani M, Suzuki M, Pumbo E, Suzuki A, Kobayashi T, Ueno T, Fukushige T, Kanzaki T, Imada M, Itoh K, Akioka S, Tajima Y, Sakuraba H. Clinical, biochemical, and cytochemical studies on a Japanese Salla disease case associated with a renal disorder. *J Hum Genet.* 2004;49:656-63.
- Kleta R**, Aughton DJ, Rivkin MJ, Huizing M, Strovel E, Anikster Y, Orvisky E, Natowicz M, Krasnewich D, Gahl WA. Biochemical and molecular analyses of infantile free sialic acid storage disease in North American children. *Am J Med Genet.* 2003;120A:28-33.
- Kleta R**, Morse RP, Orvisky E, Krasnewich D, Alroy J, Ucci AA, Bernardini I, Wenger DA, Gahl WA. Clinical, biochemical, and molecular diagnosis of a free sialic acid storage disease patient of moderate severity. *Mol Genet Metab.* 2004;82:137-43.
- Kang E**, Kim YM, Heo SH, Jung E, Kim KS, Yoo HJ, Kim EN, Kim CJ, Kim GH, Lee BH. Biochemical and molecular analyses of infantile sialic acid storage disease in a patient with nonimmune hydrops fetalis. *Clin Chim Acta.* 2018 Jul;482:199-202.
- Landau D**, Cohen D, Shalev H, Pinsk V, Yerushalmi B, Zeigler M, Birk OS. A novel mutation in the SLC17A5 gene causing both severe and mild phenotypes of free sialic acid storage disease in one inbred Bedouin kindred. *Mol Genet Metab.* 2004;82:167-72.
- Lemyre E**, Russo P, Melancon SB, Gagne R, Potier M, Lambert M. Clinical spectrum of infantile free sialic acid storage disease. *Am J Med Genet.* 1999;82:385-91.
- Leroy JG**, Seppala R, Huizing M, Dacremont G, De Simpel H, Van Coster RN, Orvisky E, Krasnewich DM, Gahl WA. Dominant inheritance of sialuria, an inborn error of feedback inhibition. *Am J Hum Genet.* 2001;68:1419-27.
- Mancini GM**, Verheijen FW, Galjaard H. Free N-acetylneuraminic acid (NANA) storage disorders: evidence for defective NANA transport across the lysosomal membrane. *Hum Genet.* 1986 Jul;73(3):214-7.
- Linnankivi T**, Lonnqvist T, Autti T. A case of Salla disease with involvement of the cerebellar white matter. *Neuroradiology.* 2003;45:107-9.
- Mancini GM**, Beerens CE, Aula PP, Verheijen FW. Sialic acid storage diseases. A multiple lysosomal transport defect for acidic monosaccharides. *J Clin Invest.* 1991;87:1329-35.
- Mancini GM, Verheijen FW, Beerens CE, Renlund M, Aula P. Sialic acid storage disorders: observations on clinical and biochemical variation. *Dev Neurosci.* 1991;13(4-5):327-30. Review.
- Mancini GM**, Hu P, Verheijen FW, van Diggelen OP, Janse HC, Kleijer WJ, Beemer FA, Jennekens FG. Salla disease variant in a Dutch patient. Potential value of polymorphonuclear leucocytes for heterozygote detection. *Eur J Pediatr.* 1992 Aug;151(8):590-5.
- Mancini GM**, Havelaar AC, Verheijen FW. Lysosomal transport disorders. *J Inher Metab Dis.* 2000 May;23(3):278-92. Review.
- Martin RA**, Slauch R, Natowicz M, Pearlman K, Orvisky E, Krasnewich D, Kleta R, Huizing M, Gahl WA. Sialic acid storage disease of the Salla phenotype in American monozygous twin female sibs. *Am J Med Genet A.* 2003;120A:23-7.
- Mochel F**, Yang B, Barritault J, Thompson JN, Engelke UF, McNeill NH, Benko WS, Kaneski CR, Adams DR, Tsokos M, Abu-Asab M, Huizing M, Seguin F, Wevers RA, Ding J, Verheijen FW, Schiffmann R. Free sialic acid storage disease without sialuria. *Ann Neurol.* 2009;65:753-7.

- Mochel F**, Sedel F, Vanderver A, Engelke UF, Barritault J, Yang BZ, Kulkarni B, Adams DR, Clot F, Ding JH, Kaneski CR, Verheijen FW, Smits BW, Seguin F, Brice A, Vanier MT, Huizing M, Schiffmann R, Durr A, Wevers RA. Cerebellar ataxia with elevated cerebrospinal free sialic acid (CAFSA). *Brain*. 2009 Mar;132(Pt 3):801-9.
- Mochel F**, Engelke UF, Barritault J, Yang B, McNeill NH, Thompson J N, Vanderver A, Wolf NI, Willemsen MA, Verheijen FW, Seguin F, Wevers RA, Schiffmann R. Elevated CSF N-acetylaspartylglutamate in patients with free sialic acid storage diseases. *Neurology*. 2010 Jan 26;74(4):302-5.
- Parazzini C**, Arena S, Marchetti L, Menni F, Filocamo M, Verheijen FW, Mancini GM, Triulzi F, Parini R. Infantile sialic acid storage disease: serial ultrasound and magnetic resonance imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Mar;24(3):398-400.
- Renlund M**, Aula P, Raivio KO, Autio S, Sainio K, Rapola J, Koskela SL. Salla disease: a new lysosomal storage disorder with disturbed sialic acid metabolism. *Neurology*. 1983;33:57-66.
- Renlund M**, Tietze F, Gahl WA. Defective sialic acid egress from isolated fibroblast lysosomes of patients with Salla disease. *Science*. 1986;232:759-62.
- Salomaki P**, Aula N, Juvonen V, Renlund M, Aula P. Prenatal detection of free sialic acid storage disease: genetic and biochemical studies in nine families. *Prenat Diagn*. 2001;21:354-8.
- Schauer R**, Kamerling JP. Exploration of the Sialic Acid World. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 2018;75:1-213.
- Seppala R**, Lehto VP, Gahl WA. Mutations in the human UDP-N-acetylglucosamine 2-epimerase gene define the disease sialuria and the allosteric site of the enzyme. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1563-9.
- Sonderby Christensen P**, Kaad PH, Ostergaard JR. Two cases of Salla disease in Danish children. *Acta Paediatr*. 2003;92:1357-8.
- Sonninen P**, Autti T, Varho T, Hamalainen M, Raininko R. Brain involvement in Salla disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:433-43.
- Stone DL**, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. *Adv Pediatr*. 1999;46:409-40.
- Tylki-Szymańska A**, Czartoryska B, Lugowska A, Verheijen FW, Mancini GM, Rokicki D, Taybert J, Chmielińska E. Infantile sialic acid storage disease (ISSD): report of the first case detected in Poland. *Pediatr Int*. 2003 Apr;45(2):199-200.
- Valianpour F**, Abeling NG, Duran M, Huijman JG, Kulik W. Quantification of free sialic acid in urine by HPLC-electrospray tandem mass spectrometry: a tool for the diagnosis of sialic acid storage disease. *Clin Chem*. 2004 Feb;50(2):403-9.
- Varho T**, Jaaskelainen S, Tolonen U, Sonninen P, Vainionpää L, Aula P, Sillanpää M. Central and peripheral nervous system dysfunction in the clinical variation of Salla disease. *Nefurology*. 2000;55:99-104.
- Varho TT**, Alajoki LE, Posti KM, Korhonen TT, Renlund MG, Nyman SR, Sillanpää ML, Aula PP. Phenotypic spectrum of Salla disease, a free sialic acid storage disorder. *Pediatr Neurol*. 2002;26:267-73.
- Verheijen FW**, Verbeek E, Aula N, Beerens CE, Havelaar AC, Joosse M, Peltonen L, Aula P, Galjaard H, van der Spek PJ, Mancini GM. A new gene, encoding an anion transporter, is mutated in sialic acid storage diseases. *Nat Genet*. 1999;23:462-5.
- Wreden CC**, Wlzlizla M, Reimer RJ. Varied mechanisms underlie the free sialic acid storage disorders. *J Biol Chem*. 2005;280:1408-16.
- Yarovaya N**, Schot R, Fodero L, McMahon M, Mahoney A, Williams R, Verbeek E, de Bondt A, Hampson M, van der Spek P, Stubbs A, Masters CL, Verheijen FW, Mancini GM, Venter DJ. Sialin, an anion transporter defective in sialic acid storage diseases, shows highly variable expression in adult mouse brain, and is developmentally regulated. *Neurobiol Dis*. 2005 Aug;19(3):351-65.
- Zielonka M**, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. A cross-sectional quantitative analysis of the natural history of free sialic acid storage disease—an ultra-orphan multisystemic lysosomal storage disorder. *Genet Med*. 2019 Feb;21(2):347-352.