

Zorgpad tyrosinemie type 1

Versie voor patiënten

Januari 2012



Auteurs: Dr. F.J. van Spronsen¹
Dr. M. van Rijn¹
Dr. M.J. Korndewal²

Coördinatie: Dr. A.M. Bosch²
H.K. Meutgeert³

Eindredactie: Drs. J.J.J. Klaren-Baarslag³

1. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Universitair Medisch Centrum Groningen.
2. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Universitair Medisch Centrum Amsterdam.
3. Vereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten.



Inhoudsopgave

1	Introductie.....	4
1.1	Zorgpad.....	4
1.2	Samenwerking	4
1.3	Patiëntenvereniging.....	5
1.4	Leeswijzer	5
2	Tyrosinemie type 1	6
2.1	Presentatie	6
2.2	Diagnose	8
2.3	De behandeling.....	8
3	Begeleiding – Kinderen.....	11
3.1	Patiënt en /of ouders	12
3.2	Casemanager	12
3.3	Kinderarts metabole ziekten.....	12
3.4	Vaste medebehandelaren: diëtist.....	15
3.5	Vaste medebehandelaren: oogarts.....	16
3.6	Overige betrokken zorgverleners.....	16
3.7	Overige aandachtspunten.....	17
3.8	Medicijnen.....	18
4	Begeleiding – Volwassenen.....	20
4.1	Patiënt	21
4.2	Casemanager	21
4.3	Internist metabole ziekten.....	21
4.4	Vaste medebehandelaren: diëtist.....	24
4.5	Vaste medebehandelaren: oogarts.....	24
4.6	Overige betrokken behandelaren	24
4.7	Overige aandachtspunten.....	25
4.8	Medicijnen.....	26
5	Kwaliteitsindicatoren	27
6	Consensus zorgpad Tyrosinemie.....	28
7	Disclaimer.....	28

1 Introductie

Dit zorgpad is gemaakt voor mensen met tyrosinemie type 1. Het Universitair Medisch Centrum gebruikt zorgpaden om de best mogelijke zorg te bieden.

1.1 Zorgpad

Een zorgpad is een leidraad. Het is een soort handleiding voor behandeling en begeleiding van mensen met tyrosinemie type 1.

De leidraad is gebaseerd op:

- de meest recente wetenschappelijke inzichten.
- de ervaringen van deskundigen.

De combinatie van wetenschappelijk onderzoek en de ervaringen noemen we 'best practice'.

Doel

Dit zorgpad is een afspraak tussen behandelaren en patiënten. Iedereen weet daardoor hoe optimale zorg bij tyrosinemie type 1 eruit moet zien.

Het doel van dit zorgpad is informatie geven aan patiënten en ouders van patiënten. U kunt het lezen als een soort overzicht van optimale zorg voor kinderen en volwassenen met tyrosinemie type 1. In een schema leggen we uit waar u mee te maken kunt krijgen.

Het zorgpad is een algemene richtlijn. Soms wordt er afgeweken van het zorgpad. Daar moeten dan goede redenen voor zijn. Ook zijn er tussen de Nederlandse Universitaire Medische Centra met een afdeling voor Metabole Ziekten soms kleine verschillen. Die verschillen kunnen gaan over de precieze invulling of de toepassing van het zorgpad.

Zorgpaden voor zeldzame aandoeningen

Stofwisselingsziekten zijn zeldzame aandoeningen. Niet alle artsen zijn bekend met deze aandoeningen. Ze weten vaak weinig over diagnose, behandeling en het verloop van tyrosinemie type 1. Daarom worden alle patiënten met deze ziekte behandeld door een kinderarts of internist in een Universitair Medisch Centrum. Deze kinderartsen en internisten zijn gespecialiseerd in stofwisselingsziekten (metabole ziekten).

Er is de afgelopen 30 jaar beter duidelijk geworden welke problemen zich kunnen voordoen bij tyrosinemie type 1. Met deze kennis kunnen behandelaren optimale begeleiding en behandeling vaststellen. Door onderzoek neemt de kennis nog steeds toe. Daarom wordt dit zorgpad elke drie tot vijf jaar bijgewerkt. Zo is steeds de meest actuele informatie beschikbaar. De nieuwste versie van dit zorgpad vindt u op www.stofwisselingsziekten.nl

1.2 Samenwerking

Dit zorgpad is gemaakt door artsen die zijn gespecialiseerd in metabole ziekten. Ze werkten samen met andere deskundigen op het gebied van tyrosinemie type 1 en de patiëntenvereniging. De afdelingen metabole ziekten van de Universitaire Medische Centra zijn het eens over de inhoud van dit zorgpad. De insteek is voor iedereen hetzelfde: de best mogelijke zorg bieden.

Expertise centrum

Tyrosinemie is een erg zeldzame aandoening. Het is soms lastig te herkennen en behandelen. Daarom wordt waarschijnlijk in de toekomst in Nederland een expertisecentrum in Nederland opgericht.

Een expertisecentrum is een landelijk aanspreekpunt. Het is bedoeld voor iedereen (patiënten, betrokkenen en zorgverleners) die met tyrosinemie te maken heeft. Patiënten krijgen er de beste zorg. Dat is mogelijk door het bundelen van de kennis en ervaringen. Ook kan de kennis over

tyrosinemie verder worden uitgebreid. Daardoor kan de behandeling in de toekomst nog beter worden.

Als er een expertisecentrum voor tyrosinemie is, is het goed om het centrum één keer per jaar te bezoeken. Daarbij gaat het om een controle. Dat gebeurt dan uiteraard na overleg met uw vaste behandelaar.

De vaste behandelaar in uw eigen ziekenhuis (de kinderarts of internist metabole ziekten) blijft uw hoofdbehandelaar. Uw arts kan altijd overleggen en advies vragen bij het expertisecentrum. U kunt ook zelf met uw vragen terecht bij het expertisecentrum.

1.3 Patiëntenvereniging

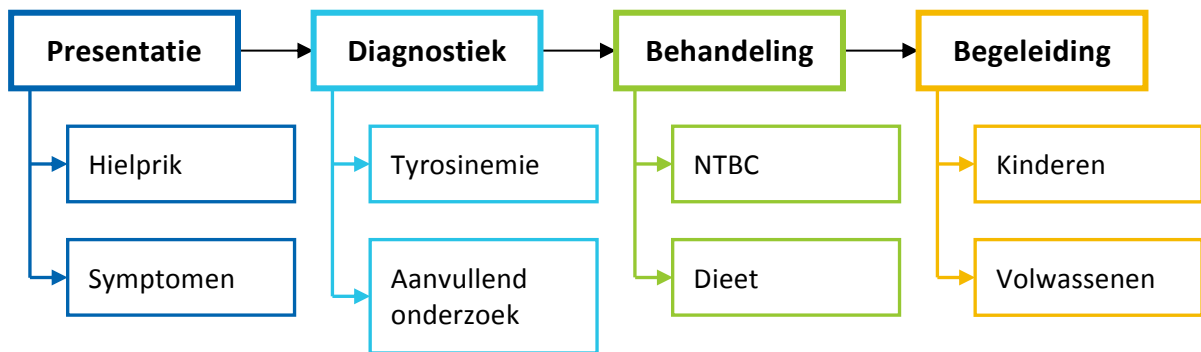
Dit zorgpad is ontwikkeld in opdracht van VKS (patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten). VKS zorgt ervoor dat dit zorgpad elke drie tot vijf jaar wordt bijgewerkt. Daardoor heeft u steeds de meest actuele informatie over tyrosinemie type 1. Op de website van VKS vindt u ook informatie over tyrosinemie. Er staat ook wat de patiëntenvereniging nog meer voor u kan doen (www.stofwisselingsziekten.nl).

1.4 Leeswijzer

Dit document moet voor iedereen makkelijk leesbaar zijn. Daarom is het taalgebruik zo eenvoudig mogelijk gehouden.

- Overall waar staat 'ouders', wordt 'ouders of verzorgers' bedoeld.
- Waar de mannelijke vorm wordt gebruikt, wordt de mannelijke of vrouwelijke vorm bedoeld. Met 'patiënt' wordt ook 'patiënte' bedoeld.
- Waar staat 'kinderarts' wordt 'kinderarts metabole ziekten' bedoeld.
- Waar staat 'internist' wordt 'internist gespecialiseerd in metabole ziekten' bedoeld.
- Waar staat 'tyrosinemie', wordt 'tyrosinemie type 1' bedoeld.

2 Tyrosinemie type 1



Tyrosinemie is een aangeboren erfelijke stofwisselingsziekte. Daarbij werkt een enzym dat tyrosine afbreekt (fumarylacetoacetaat hydrolase, FAH) niet goed. Een enzym is een hulpstof die ervoor zorgt dat een bepaalde stof in het lichaam kan worden omgezet in een andere stof.

Tyrosine is een aminozuur. Aminozuren zijn de bouwstenen voor eiwitten. Doordat tyrosine niet goed wordt afgebroken, stapelen de tussenstoffen van het afbraakproces (onder andere succinylaceton) zich in het lichaam op. Deze tussenstoffen zijn erg schadelijk voor het lichaam. Dit geldt vooral voor de cellen waar de afbraak van tyrosine plaatsvindt, namelijk de lever en de nieren.

Schade kan worden voorkomen door behandeling met een medicijn en een speciaal eiwitbeperkt dieet. Het dieet moet levenslang worden gevolgd. Phenylalanine, dat ook een aminozuur (bouwsteen voor eiwitten) is, wordt door het lichaam omgezet in tyrosine. In het dieet moet de patiënt daarom zowel tyrosine als phenylalanine in meerdere of mindere mate vermijden. De ziekte zit in het hielprik screenings-onderzoek. Daardoor worden in Nederland in principe alle kinderen met tyrosinemie vroeg opgespoord. Ze kunnen dan direct worden behandeld. Daardoor kan schade worden voorkomen.

Cijfers

Tyrosinemie komt in Nederland bij ongeveer 1 op 100.000 pasgeborenen voor. Dat betekent dat gemiddeld in Nederland elk jaar twee kinderen met tyrosinemie worden geboren.

2.1 Presentatie

Voor de hielprik

In het verleden kregen patiënten last van ernstige lever- en nierproblemen. Dat gebeurde voordat tyrosinemie met behulp van de hielprik werd opgespoord en voordat hiervoor een medicijn werd ontwikkeld. Daarbij werd onderscheid gemaakt tussen drie vormen:

- 1- een infantiele (zeer vroege) vorm. Daarbij kregen kinderen binnen twee maanden na de geboorte klachten.
- 2- Een vroege vorm, waarbij de klachten tussen 2 en 6 maanden tot uiting kwamen.
- 3- Een late vorm, die pas na zes maanden tot klachten leidde.

Kinderen met de infantiele of zeer vroege vorm hadden vooral last van bloedingen en vochtophoping. Daarbij ging het met name om de buik, doordat de lever niet goed werkte. Verder hadden ze voedingsproblemen en groeiden ze minder goed dan normaal. De prognose van deze kinderen was erg somber. De kinderen overleden in het eerste levensjaar. Uitzonderingen waren kinderen die op tijd een levertransplantatie konden krijgen.

Bij de vroege vorm kregen de kinderen tussen de 2 en 6 maanden vaak klachten als (minder) ernstige bloedingen, vochtophopingen, grote lever, voedingsproblemen, te lage bloedsuiker en ook nierproblemen. Door de nierproblemen kon ook rachitis of Engelse ziekte ontstaan. De prognose van deze groep was minder ongunstig dan die van kinderen met de zeer vroege vorm. Toch overleed ook van deze patiënten een grote groep voor het einde van het eerste levensjaar. Dit kwam vooral door de gevolgen van het falen van de leverfuncties, tenzij het kind een levertransplantatie kon krijgen.

Bij de late vorm ging het vooral om klachten rond een dikke buik door de vergrote lever, rachitis en neurologische problematiek. Soms ook heftige aanvallen van buikpijn. De prognose van deze kinderen was veel beter. Wel ontwikkelde een aantal van deze kinderen leverkanker (net als de kinderen met de andere vormen die wel de eerste jaren overleefden). Daardoor was alsnog levertransplantatie noodzakelijk.

Dit alles veranderde door twee ontwikkelingen:

- een medicijn
- de hielprikscreening bij pasgeborenen.

Na de hielprik

Kinderen die worden opgespoord met de hielprikscreening worden direct na diagnose behandeld. Dit gebeurt met een medicijn (NTBC) en een eiwitbeperkt dieet. Hierdoor worden alle bovenstaande klachten voorkomen. Patiënten die wel al klachten hebben, herstellen van bestaande nier- en leverfunctieproblemen. Of hiermee bij alle patiënten altijd leverkanker kan worden voorkomen, is nog niet duidelijk. De ervaringen stemmen hoopvol.

Om de patiënt goed in de gaten te houden, wordt bloedonderzoek gedaan. Ook worden echo's en scans van de lever gemaakt. Verder worden bloed en urine nagekeken om te controleren of de behandeling goed verloopt en in hoeverre de lever en nierfuncties inderdaad goed blijven.

Door gebruik van het medicijn NTBC worden de meest schadelijke stoffen verminderd. Dit leidt echter wel tot een verhoging van tyrosine. Een heel hoog tyrosinegehalte kan oogklachten geven (zoals afwijkingen van het hoornvlies, prikkeling van de ogen of lichtschuwheid). En mogelijk ook een verminderde intellectuele ontwikkeling. Een oogarts controleert de oogproblemen bij patiënten. Als de tyrosinewaarde wordt verlaagd, verdwijnen deze klachten altijd weer.

Er is nog veel onbekend over mogelijke problemen van de geestelijke ontwikkeling. Het is niet bekend uit de periode dat nog geen NTBC werd gebruikt. Dat komt omdat toen vooral aandacht werd besteed aan het in leven houden van de patiënten. Er werd dus minder op de geestelijke ontwikkeling gelet. Internationale onderzoeken laten wel verminderde intelligentie zien bij patiënten met tyrosinemie. In welke mate dat het geval is, wordt uit die onderzoeken niet duidelijk. Ook de oorzaak is nog onduidelijk. Het kan gaan om te hoge tyrosinewaardes. Mogelijk spelen ook andere afwijkingen van andere aminozuren, zoals phenylalanine, een rol.

Daarnaast kan bij tyrosinemie een vergroting van het hart ontstaan. Deze vergroting leidt eigenlijk nooit tot klachten. Bovendien verbetert het altijd snel na starten van de behandeling. Daarna is geen controle meer nodig.

Voordat behandeling met NTBC mogelijk was, waren er soms patiënten die gedurende een periode neurologische klachten kregen. Hierbij was vaak sprake van tintelingen of pijnklachten. Ook waren er problemen van het autonome zenuwstelsel (bijvoorbeeld hoge bloeddruk, snelle hartslag of darmproblemen in de zin van acute buikpijn). Soms ontstonden hierbij ook

verlammingsverschijnselen. In de ergste gevallen kon dat zelfs leiden tot de noodzaak van kunstmatige beademing. Zo'n periode wordt 'porfyrie-achtige crisis' genoemd. Bij goede behandeling met NTBC treden deze klachten niet op.

Mensen met tyrosinemie hebben een normale levensverwachting.

2.2 Diagnose

Om de ziekte vast te stellen, wordt onderzoek gedaan naar stoffen die zich ophopen in de urine of in het bloed. Het ophopen gebeurt door verminderde afbraak.

Bij mensen met tyrosinemie is in bloed en urine een verhoogde waarde van succinylaceton (schadelijk afbraakproduct van tyrosine). Daarnaast is de tyrosinewaarde (en phenylalanine) in het bloed verhoogd. Verder wordt onderzoek gedaan naar de activiteit van het FAH-enzym in witte bloedcellen. Tenslotte wordt gezocht naar de genafwijking in het erfelijk materiaal (het DNA) van de patiënt. Door de genafwijking kan het enzym niet goed zijn werk doen.

De diagnose tyrosinemie wordt gesteld:

- door het aantonen van een verhoogd succinylaceton in bloed en/of urine
- en een verminderde activiteit van het FAH-enzym.

De uitslagen moeten worden bevestigd door de afwijking(en) in het DNA. Alleen een verhoogd tyrosinegehalte in het bloed zonder afwijkend succinylaceton is geen aanwijzing voor tyrosinemie type I.

Aanvullend onderzoek

Na bevestiging van de diagnose wordt verder bloedonderzoek gedaan om de lever- en nierfuncties te bekijken. Ook wordt bloedonderzoek gedaan en een echo (of MRI-scan) van de lever gemaakt. Doel is om te bekijken of er aanwijzingen zijn voor de ontwikkeling van leverkanker. Ook als deze aanwijzingen er wel zijn, verdwijnen ze bijna altijd na starten van behandeling met NTBC.

Het advies is om bij broers en zussen te kijken of er sprake is van aanwijzingen voor tyrosinemie type I. Ook is het raadzaam bij ouders de afwijking in het DNA vast te stellen. Daardoor kan later prenatale diagnostiek plaatsvinden.

Prenatale diagnostiek is diagnostiek tijdens de zwangerschap. Tijdens de zwangerschap kan onderzoek worden gedaan bij het ongeboren kind om vast te stellen of het kind tyrosinemie type 1 heeft. Er zijn verschillende manieren om dit te onderzoeken. Er kan in het vruchtwater worden gemeten wat het gehalte van succinylaceton is. Daarnaast kan bij een vlokentest de activiteit van het FAH-enzym worden gemeten. Ook kan DNA-diagnostiek worden ingezet. Deze onderzoeken zijn niet zonder risico's. Bij de vlokentest en de vruchtwaterpunctie bestaat een (klein) risico (minder dan 1-2 procent) op een miskraam als gevolg van de test.

Het is een moeilijke keuze om prenatale diagnostiek te laten verrichten. Het advies is om deze keuze met uw kinderarts of de klinisch geneticus te bespreken. Daardoor kunt u een goede afweging maken van de voor- en nadelen.

2.3 De behandeling

Mensen met tyrosinemie worden altijd behandeld in een Universitair Medisch Centrum. Dat gebeurt door een kinderarts of internist en een diëtist, allen gespecialiseerd in stofwisselingsziekten. De behandeling van tyrosinemie bestaat uit het medicijn NTBC (Nitisinon). Dit in combinatie met een tyrosine en phenylalanine beperkt dieet.

NTBC (Nitisinon)

Als de diagnose wordt vermoed op basis van verhoogd succinylaceton, wordt gestart met NTBC. Dit medicijn stopt de afbraak van tyrosine. Dat gebeurt een aantal stappen eerder in het afbraakproces dan dat de genafwijking dat doet. Hierdoor ontstaan minder schadelijke stoffen. De schadelijke gevolgen voor het lichaam worden hierdoor zo veel mogelijk beperkt. Wel komen nu andere stoffen vrij. Die kunnen, in mindere mate, ook schadelijk zijn voor het lichaam. Daarom wordt dit medicijn gecombineerd met een dieet. Daardoor kan de hoeveelheid van deze stoffen in het lichaam worden beperkt.

NTBC wordt in principe tweemaal per dag ingenomen. Opname van het medicijn lijkt het beste als het meer dan één uur voor of langer dan twee uur na een maaltijd wordt ingenomen. De capsules kunnen heel worden ingenomen of opengemaakt en opgelost in water. Direct na oplossen of mengen innemen.

Mogelijke bijwerkingen van Nitisinon:

- oogklachten (jeuk, lichtschijsheid of ontsteking),
- huidklachten,
- een laag aantal bloedplaatjes of witte bloedcellen. Dit is tijdelijk.

Dieet

De behandeling van tyrosinemie bestaat naast NTBC uit een eiwitbeperkt dieet. Producten met veel eiwit (zoals vlees, kip, eieren, brood, melk en melkproducten, noten, peulvruchten en pasta) zijn in (zeer) beperkte mate toegestaan. Voor zuigelingen betekent dit speciale tyrosine- en phenylalaninevrije flesvoeding. Dit kan worden afgewisseld met moedermelk of gewone zuigelingenvoeding.

Mensen met tyrosinemie krijgen door hun strenge dieet onvoldoende eiwitten en andere voedingsstoffen binnen. Eiwitten zijn bouwstenen voor het lichaam en een bron van energie. Daarom krijgen alle patiënten een speciaal mengsel met alle aminozuren (de bouwstenen van eiwitten) behalve tyrosine en phenylalanine. Dit mengsel bevat daarnaast ook mineralen en vitamines.

U en/of uw kind worden bij uw dieet begeleid door een diëtist. De diëtist is gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Een handig hulpmiddel is de 'Eiwitvariatielijst' uit het handboek voor phenylketonurie (PKU). Het handboek wordt uitgegeven door de Nederlandse PKU Vereniging (zie www.pkuvereniging.nl). PKU is een andere stofwisselingsziekte, maar de eiwitbeperking is vergelijkbaar met die bij Tyrosinemie type I.

Bij mensen met Tyrosinemie type I moet regelmatig de hoogte van de tyrosine en phenylalanine in het bloed worden bepaald. Dit om te bekijken of de waardes niet te hoog of te laag zijn. Zo nodig moet het dieet worden aangepast om te voorkomen dat de waarden te hoog of te laag worden. Hiervoor kan de patiënt een bloedafname laten doen bij de poliklinische controle. In sommige gevallen kan dit ook worden bepaald door middel van zogenoemde *bloedspots*. Die kunt u thuis maken en naar het laboratorium voor metabole ziekten sturen.

Een bloedspot is een kaartje met een voorgedrukte cirkel met filtreerpapier. Daarin moet de bloeddruppel worden opgevangen. De druppel bloed voor het bloedspotkaartje kunt u met een hielprikje of vingerprik verkrijgen. Een (gespecialiseerd) verpleegkundige of doktersassistent kan u leren hoe u dit kunt doen.

Levertransplantatie

Voor patiënten die niet via de hielprik zijn gevonden en op jonge leeftijd klachten krijgen, geldt het volgende:

Het ziekteproces is dan zo ver dat bij ongeveer 10 procent van de patiënten het medicijn NTBC niet of niet voldoende meer zijn werk kan doen. In deze situaties is levertransplantatie noodzakelijk.

Het kan ook zijn dat ondanks behandeling met NTBC toch leverkanker ontstaat. Ook dan is levertransplantatie de beste oplossing. Bij een levertransplantatie wordt het onderliggende probleem van de ziekte (grotendeels) weggenomen. Levertransplantatie is een ingrijpende operatie. Daarbij bestaan ook zeker risico's.

Bij ziek zijn

Tijdens een periode van ziekte (bijvoorbeeld bij koorts, griep of buikgriep) gebruikt het lichaam meer energie. Daarnaast is vaak minder behoefte om te eten. En soms lukt het eten niet door braken of misselijkheid. Om voldoende energie te krijgen, breekt het lichaam daarom vaak eigen eiwit af. Hieruit komt meer phenylalanine en tyrosine vrij. Daardoor stijgen de phenylalanine- en tyrosinewaarden bij mensen met tyrosinemie type I.

Het advies is toch te proberen om voldoende eten (energie) binnen te krijgen. Op die manier gaat het lichaam geen eigen eiwitten afbreken om energie te krijgen. Ook wordt geadviseerd om het aminozuurmengsel wel in te nemen. Dat kan eventueel in een iets lagere dosis of kleinere porties. Bij koorts is het verstandig om paracetamol te geven. Dit onderdrukt de koorts.

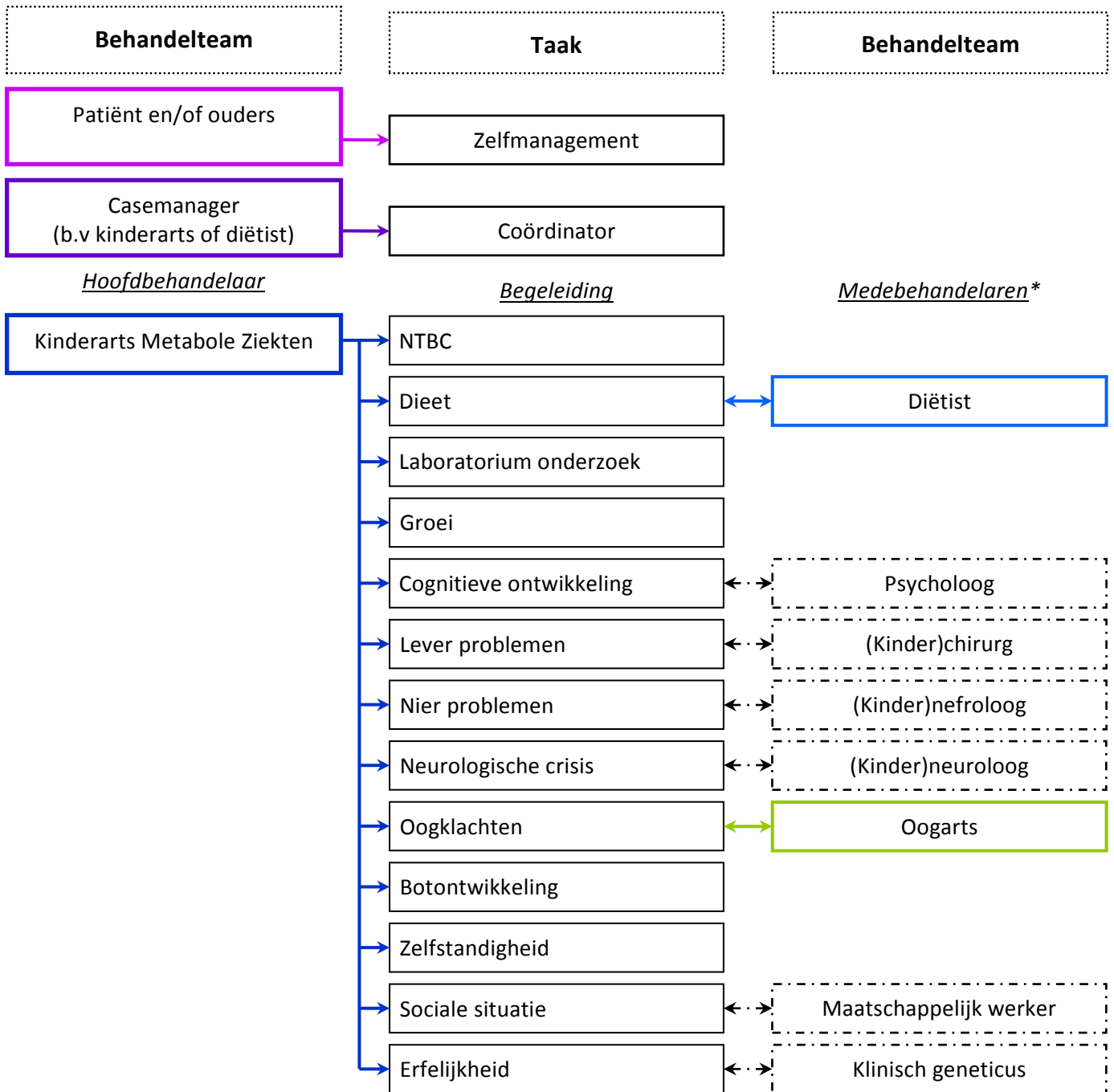
Ook moet NTBC gewoon worden ingenomen. De dosering hoeft niet te worden aangepast. Bij vragen over uw dieet tijdens een periode van ziekte, mag u uiteraard altijd contact opnemen met uw diëtist. Bij hevige ziekte en als u NTBC niet binnenkrijgt of binnen houdt, kunt u het beste contact opnemen met uw behandelend specialist (kinderarts of internist metabole ziekten).

Bij operaties

Bij het plannen van een operatie moet de behandelend specialist (kinderarts of internist metabole ziekten) worden betrokken. Hij bekijkt hoe de medicatie wel kan worden gegeven. Als de patiënt een langere tijd (vooraf) nuchter moet zijn, kan een ondersteunend infuus met wat suikerwater een oplossing zijn. Als het misschien niet mogelijk is langere tijd na de operatieve ingreep te eten, kan het verstandig zijn voor enige tijd een sonde via de neus in te brengen. Op die manier kan de NTBC en de speciale voeding worden gegeven. Bij zo'n stressmoment reageert het lichaam (net als bij ziek worden) met het afbreken van eigen lichaamseiwitten. Ook voor die periode geldt dat het van belang is genoeg energie (calorieën) te geven. Ook moet de eiwitintake worden verminderd en het aminozuurenmengsel worden voortgezet, eventueel per sonde. Deze sonde wordt dan bijvoorbeeld tijdens de narcose ingebracht.

Voor een operatie is het een overweging extra bloedonderzoek te doen naar de stolling, het bloedbeeld en de elektrolyten. Dit om de patiënt voor de operatie goed in kaart te brengen.

3 Begeleiding – Kinderen



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

3.1 Patiënt en /of ouders

Met dit zorgpad proberen we de betrokkenheid van kinderen en ouders te vergroten. Met meer kennis krijgt u ook een beter inzicht in het zorgproces. U kunt actief meedenken met de verschillende hulpverleners.

Overleg en uitwisseling van informatie tussen de arts en de patiënt is heel belangrijk. Persoonlijke informatie kunt u met uw arts bespreken. Daarbij gaat het om informatie waarvan u denkt dat het van belang kan zijn voor de zorg.

Als patiënt met tyrosinemie komt de eigen verantwoordelijkheid sterk naar voren in het eiwit beperkte dieet. De patiënt en/of ouders zijn immers degene die het dieet moeten uitvoeren. Door informatie en begeleiding van de diëtist en kinderarts leren zij het dieet toe te passen. Ook het innemen van de medicijnen en het aminozuurmengsel liggen grotendeels bij de patiënt en/of ouders zelf.

Als NTBC op de juiste manier wordt ingenomen, is de leverfunctie en nierfunctie normaal. Tenzij door de kinderarts metabole ziekten eerder is vastgesteld dat dit bij uw kind niet zo is. Naast NTBC en een dieet zijn er geen andere maatregelen nodig.

3.2 Casemanager

De casemanager is de centrale zorgverlener. Hij is de coördinator van het zorgtraject. Heeft u vragen of zijn er problemen? De casemanager is dan uw eerste aanspreekpunt.

In veel gevallen is de behandelend kinderarts de casemanager. Maar ook een diëtist, een gespecialiseerd verpleegkundige of andere behandelaar kan die taak vervullen.

3.3 Kinderarts metabole ziekten

De kinderarts metabole ziekten is voor patiënten tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar. Hij kan u ook verwijzen naar andere behandelaren met wie hij samenwerkt. De kinderarts geeft dus belangrijke informatie door aan de andere behandelaren.

Andersom geldt dat ook: de kinderarts krijgt informatie van zijn collega's. Hij blijft dus altijd op de hoogte van de gezondheid en welzijn van de patiënt.

De kinderarts is hoofverantwoordelijk voor het hele zorgtraject. Ook de diëtist vervult een belangrijke rol in de behandeling en begeleiding van mensen met tyrosinemie. Dit wordt verder besproken onder het kopje 'Diëtist'.

Poliklinische controles bij de kinderarts:

Hoe vaak moet uw kind naar de kinderarts? Dat hangt af van de leeftijd van de patiënt en de problemen. Maar globaal zijn er de volgende poliklinische controles:

<u>Leeftijd</u>	<u>Frequentie</u>
Na diagnose	1 x per 1 à 2 weken, geleidelijk afbouwen
½ -1 jaar	4 à 6 x per jaar
1 - 18 jaar	4 x per jaar

Bij acute problemen die te maken hebben met tyrosinemie, is de kinderarts metabole ziekten 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar. Die bereikbaarheid is eventueel geregeld via een dienstdoend algemeen kinderarts van het universitair medisch centrum.

De kinderarts gaat tijdens poliklinische controle het verloop van de ziekte en de gevolgen voor de patiënt na. Daarbij let hij op de volgende punten:

NTBC (Nitisinon)

De kinderarts bespreekt eventuele knelpunten bij de inname van het medicijn. Ook doet hij navraag naar eventuele bijwerkingen. Verder gaat hij na of u of uw kind de juiste dosis NTBC krijgt.

Dieet

De diëtist begeleidt u bij het dieet en dieetadviezen. De kinderarts bespreekt tijdens de controle eventuele knelpunten of moeilijkheden binnen het dieet.

Laboratoriumonderzoek

Bij mensen met tyrosinemie wordt meestal een aantal keer per jaar bloed en/of urine onderzoek gedaan. Hierbij wordt gekeken naar het effect van het medicijn NTBC op de tyrosinemie. Dit gebeurt door het meten van een aantal stoffen in de urine (δ -ALA en succinylaceton) en in het bloed (succinylaceton). Daarnaast wordt gekeken naar eventuele bijwerkingen van het medicijn (te laag aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes).

Er wordt gecontroleerd op leverproblemen, zoals levercelverval, verminderde bloedstolling en geelzucht. Om na te gaan of een tumor in de lever ontstaat, wordt gekeken naar een stof in het bloed die bij een tumor verhoogd kan zijn (AFP, alfa foeto proteïne). Ook wordt op eventuele nierproblemen gecontroleerd. Dit gebeurt door het beoordelen van de nierfunctie en te kijken naar tekenen van bloedarmoede en eiwit en/of suikers in de urine. Tenslotte wordt gekeken naar factoren die een rol spelen bij botopbouw en botafbraak.

Ongeveer één keer per jaar wordt onderzoek gedaan naar andere stoffen in het bloed. Daarbij gaat het onder meer om alle andere aminozuren. Dit om te kijken of er daarvan tekorten zijn. Ook wordt gekeken naar vitamines (onder andere vitamine B en D) en naar mineralen en spoorelement (zoals calcium, zink en selenium).

Uw dokter bespreekt met u wanneer de uitslagen bekend zijn en hoe ze aan u worden doorgegeven. Soms spreekt u samen af dat alleen afwijkende uitslagen worden doorgegeven.

Laboratoriumcontroles:

Globaal wordt het volgende schema aangehouden. Bij veranderingen in het dieet zijn de controles van het bloed vaker.

<u>Leeftijd</u>	<u>Frequentie</u>
0 - 6 maanden	1 x per maand
> 6 maanden	1 x per 2 à 3 maanden

Groei

De patiënt wordt tijdens de poliklinische controle gemeten en gewogen. Dit om te kijken of de groei normaal verloopt. Bij afwijkingen zal eerst de kinderarts controle houden. Blijft de groei onvoldoende, dan wordt de patiënt mogelijk doorverwezen naar de kinderendocrinoloog.

Cognitieve ontwikkeling

De kinderarts onderzoekt tijdens poliklinische controle de cognitieve ontwikkeling van de patiënt. Dit gebeurt door observatie en door navraag te doen bij ouders. Is de patiënt 7 jaar, dan neemt een psycholoog een psychologische test af. Hij geeft zo nodig ook extra begeleiding. De test wordt al eerder afgenomen als de ontwikkeling van het kind niet goed verloopt, of bij twijfel.

Een chronische ziekte kan grote invloed hebben op de sociale ontwikkeling. Ook hierin kan de kinderpsycholoog eventueel extra begeleiding bieden.

Leverproblemen

Mensen met tyrosinemie hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van levercirrose en leverkanker. Bij levercirrose verschrompelt leverweefsel terwijl bindweefsel toeneemt in de lever. Dit gebeurt soms ondanks de behandeling met NBTC. Daarom wordt een aantal keer per jaar bloedonderzoek gedaan. Ook wordt ongeveer één keer per drie à zes maanden een echo (afbeelding met behulp van geluidsgolven) van de lever gemaakt. Dat gebeurt om te kijken naar

eventuele aanwijzingen voor een tumor in de lever. Daarnaast wordt ongeveer één keer per één of twee jaar een MRI-scan van de lever gemaakt.

Leverfalen komt alleen voor als een patiënt niet wordt gevonden door de hieprikscreening en de patiënt als jong kind (jonger dan 6 maanden) ziek wordt voordat de diagnose wordt gesteld. Bij leverfalen reageren de meeste kinderen goed op de NTBC. Het kind heeft twee tot vier dagen nodig om duidelijk zichtbaar te verbeteren. Bij ongeveer 10 procent van de patiënten met leverfalen wordt de diagnose tyrosinemie type I te laat gesteld. Daarmee wordt dus ook de medicatie NTBC te laat gestart.

Bij ernstig leverfalen of verdenking op leverkanker wordt een levertransplantatie overwogen. Dit is geen gemakkelijke afweging: de operatie en de directe periode erna zijn niet zonder risico's. Ongeveer 10 procent van de patiënten overlijdt bij de operatie of de eerste 5 jaar erna. Ook op langere termijn zijn soms afstotingsreacties.

Om afstoting van de nieuwe lever tegen te gaan moet de patiënt levenslang medicijnen gebruiken die de afweer onderdrukken. Na transplantatie is de omzetting van tyrosine in de lever normaal, maar in de nieren ontbreekt het enzym nog steeds. Controle blijft dus nodig. Het is nog onduidelijk of de levertransplantatie de noodzaak van het gebruik van NTBC met dieet voor altijd wegneemt.

Opsporing en behandeling bij leverkanker

Afwijkingen in de lever die tot leverkanker kunnen ontwikkelen, kunnen vroegtijdig worden opgespoord. Dit is mogelijk door goed naar AFP en echo of MRI te kijken. Niet iedere verhoging van AFP of een afwijking op de echo of MRI betekent direct dat een levertransplantatie nodig is. Daarvoor is eerst herhaling van de bepalingen en beeldvorming nodig. Als levertransplantatie inderdaad nodig is, volgt een bespreking met de kinderarts en het levertransplantatieteam in UMC Groningen. Daarna volgt soms nog verder onderzoek in Groningen. Dit om alles goed in kaart te brengen en alle argumenten goed af te wegen. Daarbij wordt u ook uitgebreid begeleid door het levertransplantatieteam en de kinderarts metabole ziekten in Groningen. De vroege opsporing is ook van groot belang voor een optimaal vervolgtraject.

Nierproblemen

Patiënten die enkele levensmaanden na de geboorte zijn begonnen met NTBC hebben soms nierproblemen en een wat hogere bloeddruk. Dit kan soms nog heel langzaam verbeteren terwijl de leverproblemen al voorbij zijn. In dat geval zijn soms medicijnen tegen een te hoge bloeddruk nodig. Daarnaast is het advies meer te drinken. Ook kan het nodig zijn om andere specifieke middelen (zoals natriumbicarbonaat) te gebruiken.

Ongeveer één maal per jaar wordt de nierfunctie bekeken. Dat gebeurt door bloed en urine te laten onderzoeken. Bij optimale behandeling worden geen nieuwe problemen met de nieren verwacht.

Bij sommige nierproblemen kunt u worden doorverwezen naar een nefroloog. Dat is een specialist op het gebied van de nieren. Hij kan u verder behandelen en begeleiden.

Neurologische crisis

Bij adequaat gebruik van NTBC treden de problemen van een 'porfyrie-achtige crisis', zoals eerder beschreven, niet op.

Oogklachten

Het gebruik van NTBC veroorzaakt een verhoogd gehalte tyrosine. Dit kan oogklachten veroorzaken. Om deze klachten te voorkomen, wordt gestreefd naar een zo laag mogelijk tyrosine gehalte. Dit kan door een eiwitbeperkt dieet te volgen.

De volgende oogklachten zijn bekend:

- jeukende, gevoelige ogen
- overgevoeligheid voor licht
- neerslag in of beschadigingen van het hoornvlies.

De kinderarts vraagt hiernaar tijdens poliklinische controle. Bij oogklachten kan uw kind worden doorgestuurd worden naar de oogarts. Ook kan het dieet zo nodig worden bijgesteld.

Botontwikkeling

Bij mensen met tyrosinemie zijn twee redenen waardoor de botontwikkeling afwijkend kan zijn:

- 1- Bij onbehandelde patiënten kunnen belangrijke stoffen voor de botopbouw via de urine verloren raken.
- 2 - Bij behandelde patiënten kan de vermindering van natuurlijk eiwit in het dieet, leiden tot problemen in de botopbouw.

Door het innemen van het aminozuurmengsel worden eventuele tekorten tegengegaan. De kinderarts controleert de botopbouw door middel van bloedonderzoek. Hij schrijft naast het aminozurenmengsel zo nodig extra voedingsstoffen voor, zoals fosfaat, calcium en vitamine D. Nadat tyrosinemie is vastgesteld, wordt meestal een skeletfoto gemaakt. Dat gebeurt om te kijken naar de botopbouw. Zo'n skeletfoto wordt vaker gemaakt als er aanwijzingen zijn voor problemen met de botopbouw.

Zelfstandigheid van de patiënt

Als kinderen ouder worden, moeten zij geleidelijk zelf meer verantwoordelijkheid nemen. Dit geldt voor de ziekte en de bijbehorende problemen en behandeling. Ouders moeten leren deze verantwoordelijkheid uit handen te geven. Het moment waarop dit proces start, hangt af van het kind en van ouders. Een kind moet er mentaal, emotioneel, sociaal en qua kennis klaar voor zijn. De kinderarts kan u hierbij begeleiden. Ook kan bijvoorbeeld een kinderpsycholoog of maatschappelijk werker extra hulp bieden.

Sociale situatie

Bij bezoek aan de polikliniek gaat de kinderarts na of de ziekte problemen veroorzaakt in het dagelijks leven of binnen het gezin. De patiënt en zijn gezin kunnen hulp krijgen van maatschappelijk werk. Dit gebeurt als er behoefte is aan extra steun of begeleiding voor het gezin. Daarnaast kan een chronische ziekte zoals tyrosinemie een grote invloed hebben op de sociale ontwikkeling van de patiënt. De ziekte vormt vaak een zware (geestelijke) belasting voor de patiënt en de ouders. Een (kinder) psycholoog kan hierbij eventueel extra begeleiding bieden (zie ook 'Overige aandachtspunten – Chronische ziekte').

Erfelijkheid

De kinderarts bespreekt de erfelijkheid van tyrosinemie met u en uw kind. Soms wordt een afspraak gemaakt met een klinisch geneticus. Dat is een arts die is gespecialiseerd in erfelijkheid van ziekten. De klinisch geneticus kan ook de gevolgen binnen uw gezin en familie met u bespreken.

3.4 Vaste medebehandelaren: diëtist

De diëtist die u begeleidt is gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten en vervult een belangrijke rol. De diëtist heeft vooral aandacht voor het dieet en de volwaardigheid hiervan. Ook let de diëtist op belangrijke zaken die hiermee zijn verbonden. Voorbeelden zijn de groei en de botopbouw, de zelfstandigheid van de patiënt en psychosociale kwesties zoals eventuele eetproblemen.

Poliklinische controle bij de diëtist

Poliklinische controles worden vaak gecombineerd met poliklinische controle bij de kinderarts. Hoe vaak u op controle komt, hangt ook af van de individuele behoefte. Heeft u tussen de controles door nog vragen over het dieet? Dan kunt u telefonisch of per e-mail contact opnemen met de diëtist.

Dieet

Tijdens de controle worden eventuele knelpunten besproken. Het dieet wordt aangepast op basis van leeftijd en gewicht, maar ook bij veranderingen in het dagelijks leven. Er wordt ook gekeken naar de volwaardigheid van het dieet.

De diëtist kan u en uw kind begeleiden bij het volgen van het dieet. Ook kan hij adviezen geven over het toepassen van het dieet. Verder doet hij aanbevelingen over toegestane voedingsmiddelen. Voor voedingsmiddelen die niet zijn toegestaan, bedenkt hij waar mogelijk alternatieven.

Overige aandachtspunten

Bij de controle is aandacht voor de voedingstoestand en de groei. Bij over- of ondergewicht wordt het dieet aangepast. Hierbij wordt uiteraard rekening gehouden met de factoren die van invloed kunnen zijn op de ziekte. Ook wordt gelet op de volwaardigheid van het dieet. Een achterstand in de lengtegroei kan het gevolg zijn van een dieet dat niet optimaal is. De diëtist zal ook dan adviezen geven over aanpassing van het dieet.

Daarnaast besteedt de diëtist aandacht aan eventuele tekorten. Die kunnen ontstaan doordat bepaalde voedingsmiddelen niet of minder mogen worden gegeten. Als er tekorten zijn van belangrijke stoffen voor het lichaam, geeft de diëtist dieetadviezen of voedingssupplementen.

Verder is tijdens de controle aandacht voor de zelfstandigheid van de patiënt. Dit omdat de patiënt uiteindelijk zelf verantwoordelijkheid moet gaan nemen voor het dieet. Wanneer dit moment is, hangt af van het kind en van de ouders. De diëtist kan ondersteuning bieden bij een geleidelijke overgang van de verantwoordelijkheid van ouders naar de patiënt. Bijvoorbeeld door uitleg te geven over de ziekte en het dieet. Voor ouders is het soms moeilijk om de verantwoordelijkheid uit handen te geven. Ook dat kunt u met de diëtist bespreken.

Bovendien besteedt de diëtist aandacht aan psychosociale kwesties. Het volgen van het dieet is soms een erg zware opgave voor de patiënt en de ouders. Vooral omdat het dieet altijd moet worden gevolgd: het niet naleven van het dieet heeft gevolgen voor de gezondheid. U kunt problemen met de omgang van het dieet bespreken. Ook kan de diëtist adviezen geven. Bij een eet-probleem kunt u worden doorverwezen naar een eetconsulent of kinderpsycholoog.

3.5 Vaste medebehandelaren: oogarts

De oogarts vraagt naar de oogklachten. Hij bekijkt het oog met behulp van een speciale lamp. Na onderzoek kan, in overleg met de kinderarts of diëtist, de NTBC worden aangepast. Ook kunnen tijdelijk extra medicijnen nodig zijn om de oogproblemen te verhelpen.

3.6 Overige betrokken zorgverleners

Huisarts

Als de diagnose tyrosinemie is gesteld, brengt de kinderarts metabole ziekten uw huisarts op de hoogte. De behandeling van tyrosinemie vindt plaats in het Universitair Medisch Centrum. Dat gebeurt onder begeleiding van de kinderarts. Ook de huisarts kan ondersteuning en begeleiding

bieden. Zo kan de huisarts hulp bieden bij alledaagse lichamelijke klachten of ziekte. Daarnaast kan de huisarts ondersteuning geven bij praktische en emotionele problemen. Uw huisarts krijgt elk jaar een brief van de hoofdbehandelaar. Op die manier blijft uw huisarts goed op de hoogte van de gezondheid en het ziektebeeld van de patiënt.

Kinderarts in een streekziekenhuis

De behandeling van tyrosinemie gebeurt vooral in het Universitair Medisch Centrum. Soms is het verstandig dat ook een algemeen kinderarts in een streekziekenhuis bekend is met uw situatie. Klachten die los staan van tyrosinemie kunnen namelijk in het streekziekenhuis worden behandeld. Als u kiest voor een kinderarts in een streekziekenhuis kunt u een afspraak maken voor een kennismaking. Uw vaste hoofdbehandelaar kan medische gegevens aan de algemeen kinderarts doorgeven.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

Als uw kind door een andere specialist in het Universitair Medisch Centrum wordt opgenomen, is het goed om de kinderarts hierover op de hoogte te brengen. Dat kan de betreffende specialist doen, maar ook de ouders kunnen daarvoor zorgen.

De kinderarts metabole ziekten kan tijdens zo'n opname op de achtergrond advies geven. Die adviezen kunnen gaan over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op tyrosinemie. De specialist die de opname heeft geregeld, brengt na het ontslag de kinderarts op de hoogte. Daarbij gaat het over het verloop van de opname.

Diëtist in een streekziekenhuis

De dieetbehandeling van mensen met tyrosinemie vindt plaats in het Universitair Medisch Centrum, onder begeleiding van de diëtist. Soms kan een deel van de begeleiding verschuiven naar een streekziekenhuis.

Voorbeelden hiervan zijn de begeleiding van het dieet bij opname voor klachten of situaties die niet te maken hebben tyrosinemie. Ook intensieve begeleiding van het dieet bij over- of ondergewicht kan in streekziekenhuis gebeuren.

Als u kiest voor begeleiding een diëtist in een streekziekenhuis, zal de diëtist van het Universitair Medisch Centrum de dieetgegevens doorgeven aan de diëtist in het streekziekenhuis. Als het nodig is, zullen zij ook nog onderling overleggen.

Verpleegkundigen

Patiënten hebben vaak te maken met ziekenhuispersoneel. Vooral verpleegkundigen spelen een belangrijke rol. Zij zijn onder meer betrokken bij:

- de dagelijkse persoonlijke verzorging tijdens klinische opname.
- technische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of katheter.
- het verlenen van medische zorg, zoals observatie van de patiënt en toedienen van medicijnen.
- begeleiding van de omgang met de ziekte en behandeling.

Apotheek

De apotheker levert u de voorgeschreven medicijnen. Hierbij let hij op mogelijke risico's van een combinatie van medicijnen. Ook is hij alert op situaties waarbij het medicijn niet mag worden gebruikt. Hij adviseert u over het medicijngebruik en eventuele bijwerkingen.

3.7 Overige aandachtspunten

Mensen met tyrosinemie kampen soms met problemen waar andere personen niet mee te maken krijgen.

Praktische zaken, opleiding en vrije tijd

Soms zijn er problemen bij het kiezen en volgen van een opleiding. Ook het krijgen en houden van werk en het kiezen van een sport kunnen problemen geven. Met vragen hierover kunt u terecht bij uw kinderarts. Uw arts kan u zo nodig doorverwijzen naar een maatschappelijk werker.

Opvoeding

Een chronische ziekte kan problemen geven bij de opvoeding. Het is soms moeilijker grenzen te stellen. Ook kan het voor ouders lastig zijn een kind in de puberteit los te laten. Voor dergelijke problemen kunt u worden doorverwezen naar het maatschappelijk werk of de (kinder)psycholoog. Ook een pedagoog of pedagogisch medewerker kan u hierbij helpen.

Chronische ziekte

Kinderen met een chronische ziekte voelen zich soms anders dan leeftijdsgenoten en hebben soms moeite om met hun ziekte om te gaan. Ook het moeten volgen van een dieet kan invloed hebben op het psychisch welbevinden van de patiënt en ouders. Voor ondersteuning en begeleiding kan uw kinderarts u doorverwijzen naar de kinderpsycholoog of het maatschappelijk werk. Sommige Universitaire Medische Centra hebben speciale trainingen en cursussen voor kinderen met een chronische ziekte.

Voorlichting over tyrosinemie

Het kan soms fijn zijn om steun te als u naasten, klasgenoten en vrienden wilt informeren over tyrosinemie. Hierbij kunt u hulp krijgen via de kinderarts. Daarnaast kunt u via de VKS informatie krijgen en tips van lotgenoten opdoen (www.stofwisselingsziekten.nl).

Een handig hulpmiddel bij het dieet is de 'Eiwitvariatielijst' uit het phenylketonurie (PKU) handboek. Dat handboek wordt uitgegeven door de Nederlandse PKU Vereniging (www.pkuvereniging.nl).

Erfelijkheid en familie

Het kan lastig zijn om de familie te vertellen dat tyrosinemie een erfelijke aandoening is. Familieleden kunnen hierover in zitten. Ook hebben ze vaak vragen over de erfelijkheid ('Wat zijn de kansen dat ik een kind krijg met tyrosinemie?'). Met deze vragen kunt u bij de kinderarts terecht. Eventueel wordt hulp ingeschakeld van een klinisch geneticus.

Vakantie

Het is verstandig uw vakantie goed voor te bereiden. Een belangrijk punt is de beschikbaarheid van dieetproducten in het buitenland. Voor overige praktische zaken kunt u informatie krijgen en tips opdoen via VKS.

3.8 Medicijnen


Veel gebruikte medicijnen bij tyrosinemie

NTBC (Nitisinon)

NTBC is een medicijn dat de afbraak van tyrosine al een aantal stappen eerder blokkeert dan dat de genafwijking doet. Hierdoor komen minder schadelijke afbraakproducten vrij. Bij ongeveer 10 procent van de patiënten heeft dit medicijn onvoldoende tot geen effect.

Te vermijden middelen bij tyrosinemie

Aspartaam is een zoetstof die voor ongeveer de helft bestaat uit phenylalanine. Het wordt veel gebruikt in suikervrije- en licht-producten. Maar het wordt soms ook toegevoegd aan medicijnen.



Met uw kinderarts overlegt u of aspartaam mag worden gegeven. Meestal kan dat wel, want bij behandeling met NTBC is de tyrosine vaak hoog, maar de phenylalaninewaarde vaak juist laag. Daardoor is aspartaam geen probleem. U kunt uw apotheker om advies vragen. Ook kunt u hierover overleggen met uw kinderarts.

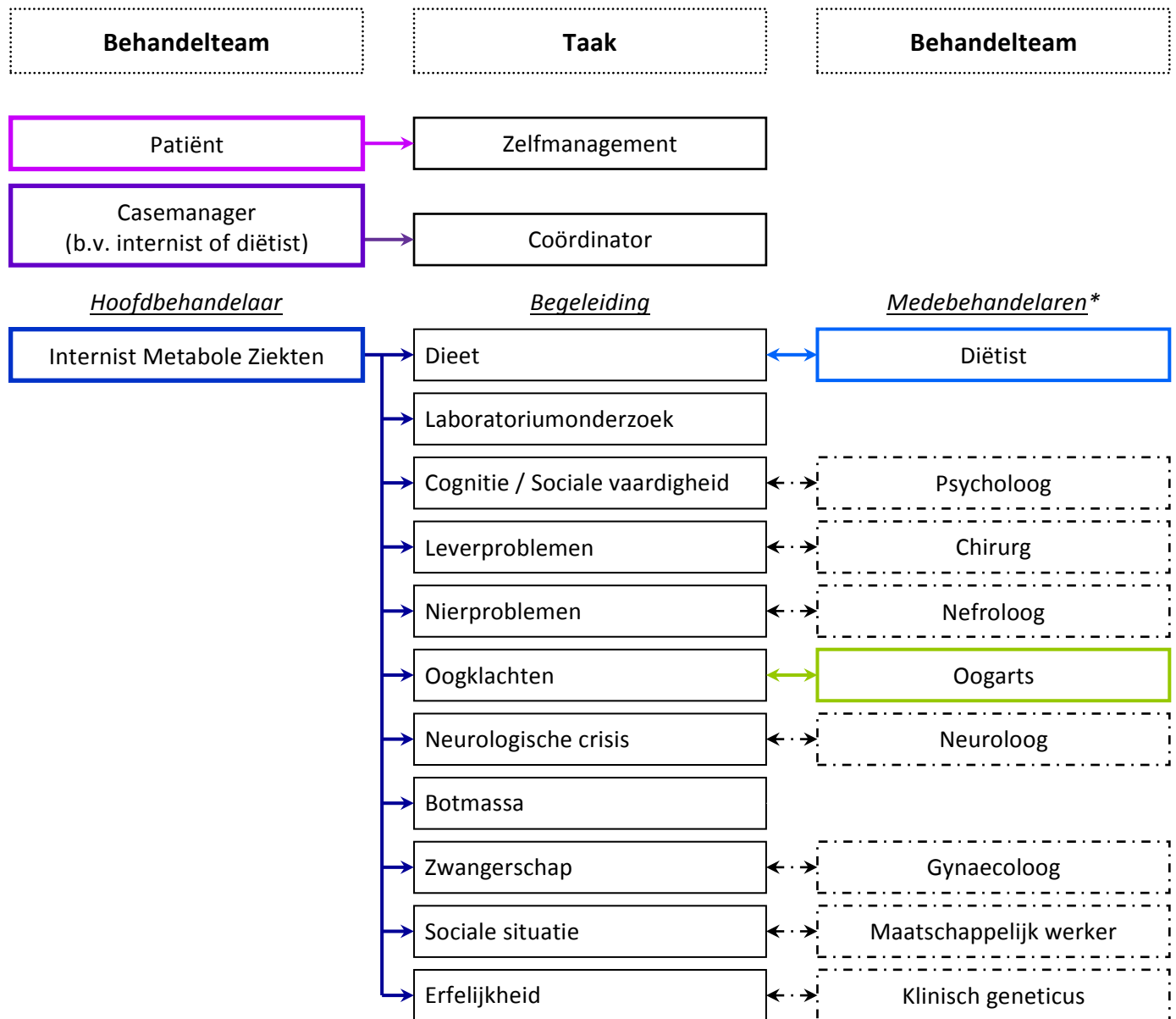
Andere zoetstoffen, zoals neotaam, zijn toegestaan.

Transitie

Rond het 18de jaar verwijst de kinderarts uw kind door naar de internist. Die internist is gespecialiseerd in metabole ziekten. De kinderarts en internist begeleiden u bij deze overgang. De kinderarts zorgt ervoor dat de internist goed op de hoogte is van uw voorgeschiedenis.

In sommige ziekenhuizen is geen internist aanwezig die is gespecialiseerd in metabole ziekten. Dan wordt de taak van hoofdbehandelaar uitgevoerd door een (kinder)arts gespecialiseerd in metabole ziekten samen met een algemeen internist. Op die manier is er voldoende kennis van de problemen die zich op volwassen leeftijd voordoen.

4 Begeleiding – Volwassenen



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

4.1 Patiënt

Met dit zorgpad proberen we de betrokkenheid van patiënten te vergroten. Met meer kennis krijgt u ook een beter inzicht in het zorgproces. U kunt actief meedenken met de verschillende hulpverleners.

Overleg en uitwisseling van informatie tussen de arts en de patiënt zijn heel belangrijk. Persoonlijke informatie kunt u met uw arts bespreken. Daarbij gaat het om informatie die te maken heeft met uw ziekte of die van belang kan zijn voor de zorg.

Als patiënt met tyrosinemie komt de eigen verantwoordelijkheid sterk naar voren in het volgen van het eiwit beperkte dieet. Door informatie en begeleiding van de diëtist en internist leert de patiënt het dieet toe te passen. Ook de verantwoordelijkheid voor het innemen van de medicijnen en het aminozuurmengsel ligt vooral bij patiënten zelf.

4.2 Casemanager

De casemanager is de centrale zorgverlener binnen het zorgproces. Hij is de coördinator van het zorgtraject. Heeft u vragen of zijn er problemen? De casemanager is dan uw eerste aanspreekpunt. In veel gevallen is de behandelend internist de casemanager. Maar ook een diëtist, een gespecialiseerd verpleegkundige of andere behandelaar kan die taak vervullen.

4.3 Internist metabole ziekten

De internist metabole ziekten is voor patiënten vanaf ongeveer 18 jaar en ouder de vaste hoofdbehandelaar. In sommige Universitaire Medische Centra is geen internist metabole ziekten aanwezig. In die situatie blijft u langer onder behandeling bij de kinderarts gespecialiseerd in metabole ziekten.

De internist metabole ziekten werkt samen met andere behandelaren. Hij geeft belangrijke informatie door aan de andere behandelaren.

Andersom geldt dat ook: de internist krijgt belangrijke informatie van zijn collega's. Hij blijft dus altijd op de hoogte van de gezondheid van u als patiënt.

De internist is hoofdverantwoordelijk voor het hele zorgtraject. Omdat het dieet bij tyrosinemie het grootste deel van de behandeling uitmaakt, vervult de diëtist een zeer belangrijke rol in de behandeling en begeleiding. Dit wordt verder besproken onder het kopje 'Diëtist'.

Poliklinische controle bij de internist

In principe bezoekt u de internist metabole ziekten een aantal keer per jaar. Zo nodig vindt poliklinisch bezoek vaker plaats.

De internist onderzoekt bij de poliklinische controle het verloop van de ziekte. Ook let hij op de gevolgen voor u als patiënt. Daarbij besteedt hij over het algemeen aandacht aan de volgende punten:

NTBC

De internist bespreekt eventuele knelpunten bij de inname van Nitisinon. Ook doet hij navraag naar eventuele bijwerkingen en kijkt na of u de juiste dosis krijgt.

Dieet

Tijdens poliklinische controle worden eventuele knelpunten binnen het dieet besproken. De diëtist begeleidt u bij het dieet en bespreekt dieetadviezen met u.

Laboratoriumonderzoek

Bij mensen met tyrosinemie wordt geregeld bloed en/of urine onderzoek gedaan. Hierbij wordt gekeken naar het effect van het medicijn NTBC op de tyrosinemie. Dit gebeurt door het meten van een aantal stoffen in de urine (δ -ALA en succinylaceton) en het bloed (succinylaceton). Daarnaast wordt gekeken naar eventuele bijwerkingen van het medicijn (te laag aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes). Het advies is om te controleren op leverproblemen, zoals levercelverval, verminderde bloedstolling en geelzucht. Daarnaast kan worden gekeken naar een stof in het bloed die verhoogd kan zijn bij een tumor in de lever (AFP, alfa foeto proteïne).

Ook worden vaak eventuele nierproblemen gecontroleerd door de nierfunctie te beoordelen.

Verder wordt gekeken naar tekenen van bloedarmoede en eiwit en/of suikers in de urine.

Tenslotte wordt gekeken naar factoren die een rol spelen bij botopbouw en botafbraak.

Ongeveer één keer per jaar wordt onderzoek gedaan naar andere stoffen in het bloed. Daarbij wordt gecontroleerd op alle andere aminozuren (om te kijken of er daarvan tekorten zijn), vitamines (o.a. vitamine B en D) en mineralen en sporelement (zoals calcium, zink en selenium).

De arts laat weten wanneer de uitslagen van het onderzoek worden besproken. Soms spreekt u samen af dat alleen afwijkende uitslagen worden doorgegeven.

Cognitieve vaardigheid

De internist vraagt naar eventuele problemen in de cognitieve vaardigheden (denkfuncties van de hersenen). Bij problemen of bij twijfel kan de patiënt worden doorverwezen naar de psycholoog. Hij test u verder. Daarna kan eventueel extra begeleiding worden opgestart. Daarbij horen passende adviezen over bijvoorbeeld opleidingsniveau of werksituatie.

Leverproblemen

Mensen met tyrosinemie hebben, ondanks behandeling met NTBC, een verhoogd risico op het ontwikkelen van levercirrose of leverkanker. Daarom wordt, zo als hierboven beschreven, bloedonderzoek gedaan. Daarnaast worden echo's en MRI-scans van de lever gemaakt. Bij een verdenking op leverkanker wordt meestal een levertransplantatie overwogen.

Dit is geen gemakkelijke afweging. De operatie en de directe periode erna zijn immers niet zonder risico's. Ongeveer 10 procent van de patiënten overlijdt bij de operatie of de eerste vijf jaar erna.

Ook op langere termijn kunnen afstotingsreacties plaatsvinden. Om afstoting van de nieuwe lever tegen te gaan, moet de patiënt levenslang afweer-onderdrukkende medicijnen gebruiken. Na transplantatie is de omzetting van tyrosine in de lever normaal. Maar in de nieren ontbreekt het enzym nog steeds. Controle blijft dus nodig. Het is nog onduidelijk of de levertransplantatie de noodzaak van het gebruik van NTBC met dieet voor altijd wegneemt.

Opsporing en behandeling bij leverkanker

Door goed naar AFP en echo of MRI te kijken, worden afwijkingen in de lever die tot leverkanker kunnen uitgroeien, vroegtijdig opgespoord. Een verhoging van AFP of een afwijking op de echo of MRI betekent niet direct een levertransplantatie. Daarvoor is eerst herhaling van het onderzoek nodig. Als levertransplantatie dan inderdaad nodig is, volgt bespreking met het levertransplantatieteam in UMC Groningen. Daarna volgen soms nog verdere onderzoeken in Groningen. Dit gebeurt om alles goed in kaart te brengen en alle argumenten goed af te wegen. Daarbij wordt u ook uitgebreid begeleid door het levertransplantatieteam en de arts metabole ziekten in Groningen. De vroege opsporing is ook van groot belang voor een optimaal vervolgtraject.

Nierproblemen

Jaarlijks wordt de nierfunctie bekeken. Bij optimale behandeling worden geen problemen met de nieren verwacht. Als wel afwijkingen worden gevonden, zoals verlies van eiwitten, aminozuren,

suikers en andere stoffen via de urine en bloedarmoede, is het soms nodig om het dieet aan te passen. Ook is het mogelijk extra stoffen te geven, zoals vitamine D en fosfaat.

Oogklachten

Het gebruik van NTBC veroorzaakt een verhoogd gehalte tyrosine. Dit kan oogklachten veroorzaken. Om deze klachten te voorkomen, wordt gestreefd naar een zo laag mogelijk tyrosine gehalte. Dit kan door een eiwitbeperkt dieet te volgen.

De oogklachten variëren van jeukende, gevoelige ogen en overgevoeligheid voor licht, tot troebel worden of beschadiging van het hoornvlies. De internist vraagt bij poliklinische controle naar oogklachten. In geval van oogklachten kan de patiënt worden doorgestuurd naar de oogarts. Zo nodig wordt ook het dieet van de patiënt bijgesteld.

Neurologische crisis

Bij adequaat gebruik van NTBC treden de problemen van een 'porfyrie-achtige crisis', zoals eerder beschreven, niet op.

Botmassa

De botmassa kan bij mensen met tyrosinemie verminderd zijn. Dit kan komen door verlies van belangrijke stoffen voor de botopbouw via de urine, maar ook doordat minder eiwit in de voeding zit. Door het innemen van het aminozuurmengsel worden eventuele tekorten tegengegaan. De internist controleert de botopbouw. Dat gebeurt door middel van bloedonderzoek. Zo nodig schrijft hij extra voedingsstoffen voor naast het aminozurenmengsel, zoals fosfaat, calcium en vitamine D. Als er aanwijzingen zijn voor problemen met de botopbouw kan een skeletfoto worden gemaakt.

Zwangerschap

Een hoog phenylalanine- en tyrosine gehalte kan schadelijk zijn voor het ongeboren kind. Zowel in de tijd voor de bevruchting als tijdens de zwangerschap moeten deze waarden laag worden gehouden. Bij een kinderwens wordt, liefst minimaal drie maanden voor een zwangerschap en tijdens de zwangerschap zelf, het phenylalanine- en tyrosine gehalte streng gecontroleerd. Er zijn aanwijzingen dat NTBC schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind. Er is echter nog zeer weinig ervaring mee. Daarom is het niet bekend of (en zo ja in welke dosis) het medicijn NTBC tijdens zwangerschap veilig kan worden gebruikt. Borstvoeding wordt ontraden bij het gebruik van NTBC. NTBC heeft bij mannen geen invloed op de vruchtbaarheid.

Sociale situatie

Bij een bezoek aan de polikliniek gaat de internist na of er problemen zijn in de thuissituatie. Als u extra steun of begeleiding nodig heeft op gebied van werk, scholing of gezinsleven, wordt u doorverwezen naar het maatschappelijk werk.

Daarnaast kan een chronische ziekte zoals tyrosinemie een zware (geestelijke) belasting zijn voor de patiënt en zijn naasten, onder andere door het risico op leverkanker. Een psycholoog kan hierbij eventueel extra begeleiding bieden (zie ook 'Overige aandachtspunten – Chronische ziekte').

Erfelijkheid

De internist bespreekt de erfelijkheid van tyrosinemie met u. Als daar behoefte aan is, krijgt u een verwijzing naar de klinisch geneticus. Dat is een arts die is gespecialiseerd in erfelijkheid van ziekten. Hij kan de erfelijkheid nogmaals met u doornemen. Ook kan hij de gevolgen binnen uw gezin en familie met u bespreken.

4.4 Vaste medebehandelaren: diëtist

De diëtist die u begeleidt is gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Hij vervult een belangrijke rol bij uw begeleiding. Belangrijke aandachtspunten daarbij zijn het eiwitbeperkte en tyrosine- en phenylalanine beperkte dieet en de inname van het aminozuurmengsel. Ook let de diëtist op belangrijke zaken die hiermee te maken hebben. Voorbeelden zijn de volwaardigheid van de voeding en eventuele voedingstekorten.

Poliklinische controle bij de diëtist

Poliklinische controles worden vaak gecombineerd met poliklinische controle bij de internist. De controles worden op de individuele behoefte afgestemd. Heeft u tussen de controles door nog vragen over het dieet? Dan kunt u telefonisch of via e-mail contact opnemen met de diëtist.

Dieet

Tijdens de controle bespreekt u eventuele knelpunten binnen het dieet. Het dieet wordt zo nodig aangepast door de diëtist. Dat kan bijvoorbeeld op basis van leeftijd en gewicht of bij veranderingen in het dagelijks leven. Ook wordt gekeken naar de volwaardigheid van het dieet. De diëtist kan u begeleiden bij het volgen van het dieet. Hij kan ook adviezen geven over het toepassen van het dieet. Verder kan hij aanbevelingen doen over toegestane en niet-toegestane voedingsmiddelen en eventuele alternatieven.

Overige aandachtspunten

Tijdens de controle is er aandacht voor de voedingstoestand. Bij over- of ondergewicht wordt het dieet aangepast. Hierbij wordt rekening gehouden met factoren die van invloed kunnen zijn op de ziekte en de volwaardigheid van het dieet.

Daarnaast heeft de diëtist aandacht voor eventuele tekorten die kunnen ontstaan bij tyrosinemie. Doordat bepaalde voedingsmiddelen niet of minder mogen worden gegeten, kunnen namelijk tekorten ontstaan van bepaalde stoffen die belangrijk zijn voor het lichaam. Als er tekorten zijn, kan de diëtist dieetadviezen of voedingssupplementen geven.

4.5 Vaste medebehandelaren: oogarts

De oogarts stelt u vragen over de oogklachten. Hij bekijkt het oog ook met een speciale lamp. Met die uitkomsten kan in overleg met de internist of diëtist de NTBC worden aangepast. Soms is het van belang om enige tijd extra medicijnen te geven voor de oogproblemen.

4.6 Overige betrokken behandelaren

Huisarts

Omdat de diagnose al op de kinderleeftijd wordt gesteld, kan een tyrosinemie-patiënt er het beste op toezien dat zijn dossier goed wordt overgedragen. Dat moet gebeuren wanneer u van huisarts verandert.

De behandeling van tyrosinemie vindt plaats in het Universitair Medisch Centrum. Dat gebeurt onder begeleiding van de internist. Ook de huisarts kan ondersteuning en begeleiding bieden. Zo kan de huisarts u hulp bieden bij alledaagse lichamelijke klachten of ziekte, infecties en dreigende metabole ontregeling. Daarnaast kan de huisarts ondersteuning geven bij praktische en emotionele problemen.

Uw huisarts krijgt elk jaar een brief van de hoofdbehandelaar. Op die manier blijft uw huisarts goed op de hoogte van uw gezondheid.

Internist in een streekziekenhuis

De behandeling van tyrosinemie vindt plaats in het Universitair Medisch Centrum. Toch kan het verstandig zijn dat een algemeen internist in een streekziekenhuis bekend is met uw situatie. Bijvoorbeeld omdat de behandelingen van acute klachten en klachten die los staan van tyrosinemie ook plaats kunnen vinden in een nabij gelegen streekziekenhuis. Hierover worden individuele afspraken gemaakt.

Als u kiest voor contact met een internist in een streekziekenhuis, kunt u een afspraak maken voor een kennismaking. Uw vaste hoofdbehandelaar kan dan uw medische gegevens doorgeven aan de algemeen internist.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

Als de patiënt door een andere specialist in het Universitair Medisch Centrum wordt opgenomen, wordt de internist metabole ziekten hierover ingelicht. Dat kan gebeuren door u of door de betreffende arts.

De internist metabole ziekten is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies. Die adviezen gaan over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op tyrosinemie. De specialist die de opname heeft geregeld, brengt na het ontslag de internist op de hoogte van het verloop van de opname.

Diëtist in een streekziekenhuis

De dieetbehandeling van mensen met tyrosinemie vindt plaats in het Universitair Medisch Centrum, onder begeleiding van de diëtist. In specifieke situaties kan de dieetbegeleiding in een streekziekenhuis gebeuren. Voorbeelden hiervan zijn de begeleiding van het dieet bij een opname in een ander ziekenhuis. Ook bij intensieve begeleiding, met als doel gewichtsverandering (bij over- of ondergewicht) kan de begeleiding door een andere diëtist worden overgenomen.

Als u kiest voor contact met een diëtist in een streekziekenhuis, geeft de diëtist van het Universitair Medisch Centrum uw dieetgegevens door aan de diëtist in het streekziekenhuis. Als het nodig is, overleggen beide diëtisten.

Verpleegkundige

U krijgt vaak te maken met ziekenhuispersoneel. Vooral verpleegkundigen spelen een belangrijke rol. Zij zijn onder meer betrokken bij de dagelijkse persoonlijke verzorging tijdens klinische opname en bij technische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of katheter. Ook spelen zij een rol bij het verlenen van medische zorg, zoals observatie en toedienen van medicijnen en begeleiding van de omgang met de ziekte en behandeling.

Apotheek

De apotheker levert u de voorgeschreven medicijnen. Hij let op mogelijke risico's van een combinatie van medicijnen of situaties waarbij het medicijn niet mag worden gebruikt. De apotheker adviseert u over de wijze van gebruik van medicijnen en eventuele bijwerkingen.

4.7 Overige aandachtspunten

Mensen met tyrosinemie kampen soms met problemen waar gezonde personen niet mee te maken krijgen.

Praktische zaken, opleiding en vrije tijd

Soms zijn er problemen bij het afsluiten van een verzekering. Ook het kiezen en volgen van een opleiding, het krijgen en houden van werk en het kiezen van een sport kunnen problemen geven. Met vragen hierover kunt u terecht bij uw internist. Hij kan u zo nodig doorverwijzen naar het maatschappelijk werk of psycholoog.

Chronische ziekte

Mensen met een chronische ziekte voelen zich soms anders dan anderen. Soms hebben ze moeite om met hun ziekte om te gaan. Daarnaast vereist tyrosinemie een levenslang dieet. Dit heeft vaak een grote invloed op het psychisch welbevinden van patiënten. Uw internist kan u voor ondersteuning en begeleiding doorverwijzen naar de psycholoog.

Voorlichting over tyrosinemie

Het kan soms fijn zijn om ondersteuning te krijgen bij het geven van informatie over tyrosinemie aan kennissen, vrienden en collega's. Hierbij kunt u hulp krijgen via de internist. Daarnaast kunt u via VKS informatie krijgen en tips van lotgenoten opdoen.

Een handig hulpmiddel bij het dieet is de 'Eiwitvariatielijst' uit het phenylketonurie-(PKU) handboek. Dit handboek wordt uitgegeven door de Nederlandse PKU Vereniging

www.pkuvereniging.nl.

Vakantie

Het is verstandig uw vakantie goed voor te bereiden. Een belangrijk punt is de beschikbaarheid van dieetproducten in het buitenland. Voor overige praktische zaken kunt u informatie en tips krijgen via VKS.

4.8 Medicijnen

Veel gebruikte medicijnen bij tyrosinemie

NTBC (Nitisinon)

NTBC is een medicijn dat de afbraak van tyrosine al een aantal stappen eerder blokkeert dan dat de genafwijking doet. Hierdoor komen minder schadelijke afbraakproducten vrij.

Bij ongeveer 10 procent van de patiënten heeft dit medicijn onvoldoende tot geen effect.

Niet te gebruiken bij tyrosinemie

Aspartaam is een zoetstof die voor ongeveer de helft bestaat uit phenylalanine. Het wordt veel gebruikt in suikervrije- en light-producten. Maar het wordt soms ook toegevoegd aan medicijnen. Het is van belang met uw internist te overleggen of aspartaam gegeven mag worden. Meestal kan dat wel. Dit omdat bij behandeling met NTBC de tyrosinewaarde vaak hoog is, maar de phenylalaninewaarde vaak juist laag is. Daardoor is aspartaam geen probleem.

U kunt hierover uw apotheker om advies vragen. Ook kunt u overleggen met uw internist. Andere zoetstoffen, zoals neotaam, zijn toegestaan bij mensen met tyrosinemie.

5 Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad wordt gebruikt om de meest optimale zorg te leveren. We willen de kwaliteit van deze zorg beoordelen en bevorderen. Daarom wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. Voor de kwaliteit van de zorg is het volgende belangrijk:

- Iedere patiënt heeft een casemanager. De casemanager is coördinator van het zorgproces. Hij is ook het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen is de hoofdbehandelaar ook de casemanager.
- Iedere patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten. Die kinderarts of internist is hoofdbehandelaar.
- Een kinderarts metabole ziekten is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar. Dit geldt voor spoedeisende problemen die te maken hebben met tyrosinemie. De bereikbaarheid kan eventueel worden geregeld via de dienstdoende algemeen kinderarts.
- De leden van het multidisciplinaire behandelteam zijn aanwezig in of beschikbaar voor het Universitair Medisch Centrum.

De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:

- Arts metabole ziekten
- Diëtist
- Oogarts

De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:

- Gynaecoloog
- (Kinder)Chirurg
- (Kinder)Nefroloog
- (Kinder)Neuroloog
- Klinisch geneticus
- Maatschappelijk werk
- Neuroloog
- Psycholoog

- De medebehandelaren binnen het behandelteam worden goed geïnformeerd. Dat gebeurt door de kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten. De andere behandelaren rapporteren actief terug aan de hoofdbehandelaar.
- Er is schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de kinderarts metabole ziekten en internist metabole ziekten. Dit is nodig voor optimale overdracht tijdens de overgang van kinderarts naar internist.
- Er is zo nodig schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de hoofdbehandelaar en de huisarts over de huidige situatie van de patiënt.
- De arts bespreekt met de patiënt en/of ouders op welke termijn de uitslagen van onderzoek bekend zijn en worden verteld. Soms spreekt u met uw behandelaar af om de uitslag alleen door te geven als er afwijkende waarden zijn gevonden.
- In opdracht van VKS wordt dit zorgpad iedere drie tot vijf jaar herzien. Daardoor voldoet de beschreven zorg aan de nieuwste inzichten.

6 Consensus zorgpad Tyrosinemie

Er werd consensus (overeenstemming) bereikt over dit zorgpad door de afdelingen Metabole Ziekten van de volgende Universitaire Medische Centra op 20 januari 2012.

Kinderartsen:

- Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

7 Disclaimer

De informatie in dit zorgpad is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld.

In dit zorgpad is de optimale begeleiding en behandeling vastgesteld. Dit is gebeurd op basis van de huidige kennis. Dankzij wetenschappelijk onderzoek worden steeds nieuwe inzichten ontdekt. De informatie in dit zorgpad kan dus verouderen. Daarom wordt dit zorgpad iedere drie tot vijf jaar aangepast aan de meest recente inzichten. Het aanpassen gebeurt in opdracht van VKS.

Dit zorgpad is een afspraak tussen behandelaren en patiënten over hoe de optimale zorg bij tyrosinemie eruit moet zien. Het is een algemene richtlijn. Er kunnen goede redenen zijn om in overleg bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Naast deze patiëntenversie bestaat een artsenversie van dit zorgpad.

De informatie in dit zorgpad is geen vervanging van een consult of behandeling bij een arts.



