

Zorgpad Pyridoxine-afhankelijke epilepsie (PDE-ALDH7A1)

Behandelarenversie

September 2019

Auteurs: Drs. L.A. Tseng¹
Dr. L. Bok²
M. Dijsselhof, MSc³
Dr. A.M. Van Eeghen⁴
Drs. B. Jaeger⁵
Dr. M. Langeveld⁶
Dr. R.J. Luning⁷
Prof. R.A. Wevers⁸

Coördinatie: H.K. Dekker⁹
Dr. C.D. van Karnebeek¹
Prof. Dr. N. Verhoeven-Duij¹⁰

Eindredactie: Drs. P.J.Th. Hollak⁹

1. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Amsterdam UMC
2. Afdeling Kindergeneeskunde, Maxima Medisch Centrum Veldhoven
3. Afdeling Diëtetiek, divisie Metabole Ziekten, Amsterdam UMC
4. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Geneeskunde voor Verstandelijke Gehandicapten, Amsterdam UMC
5. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Neurologie, Amsterdam UMC
6. Afdeling Interne Geneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Amsterdam UMC
7. Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Neurologie, UMC Groningen
8. Afdeling Klinische Chemie, Translationeel Metabool Laboratorium, Radboud UMC
9. Vereniging Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten
10. Afdeling Genetica, divisie Metabole Diagnostiek, Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht

Inhoudsopgave

Voorwoord	4
Expertisecentra	4
Patiëntenvereniging	4
Leeswijzer	5
Zorgpad Pyridoxine-afhankelijke epilepsie	6
Pyridoxine-afhankelijke epilepsie (PDE-ALDH7A1)	6
Presentatie	6
Diagnostiek	9
Behandeling	9
Behandelteam	15
Medebehandelaren	17
Overige betrokken zorgverleners	18
Begeleiding – Kinderen	20
Begeleiding – Volwassenen	29
Werkdocument poliklinische follow-up PDE-ALDH7A1 kinderen: pyridoxine monotherapie	35
Werkdocument poliklinische follow-up PDE-ALDH7A1 kinderen: duotherapieën en tripeltherapie	36
Werkdocument poliklinische follow-up PDE-ALDH7A1 volwassenen: pyridoxine monotherapie	38
Werkdocument poliklinische follow-up PDE-ALDH7A1 volwassenen: duotherapieën en tripeltherapie	39
Template Noodprotocol kinderen met PDE-ALDH7A1	40
Template Noodprotocol volwassenen met PDE-ALDH7A1	41
Kwaliteitsindicatoren	42
Consensus zorgpad Pyridoxine-afhankelijke epilepsie	44
Disclaimer	44
Referenties	45

Voorwoord

Voor u hebt u het zorgpad voor Pyridoxine-afhankelijke epilepsie, in het Engels '*Pyridoxine-dependent epilepsy*'. Dit zorgpad is bedoeld voor meerdere gebruikers:

- Voor de patiënt: Verduidelijking van het ziekte- en zorgproces. Ondersteuning in het contact met zorgverzekeraars en andere hulpverleners.
- Voor de arts: Ondersteuning van de behandeling door expert opinions en/of wetenschappelijk onderzoek. Eenduidig verzamelen van informatie over ziektebeloop, complicaties en behandelingen. Betere afspraken binnen de beroepsgroep over de behoeftes voor optimale zorg.
- Voor de zorgverzekeraar: Professionalisering van het zorgproces door consensus tussen behandelaren.

Het zorgpad is ontwikkeld door een team van artsen die gespecialiseerd zijn in metabole ziekten en (kinder)neurologie, in samenwerking met diëtisten en andere deskundigen op het gebied van PDE-ALDH7A1 en de patiëntenvereniging. Het geeft de consensus weer die is bereikt door de kinderartsen metabole ziekten, de internisten metabole ziekten en de (kinder)neurologen.

In dit zorgpad wordt de beste medische zorg zoveel mogelijk gebaseerd op de meest recente gegevens uit wetenschappelijk onderzoek, in combinatie met de ervaringen van een groep experts. Voor de gegeven adviezen is waar mogelijk een '[level of evidence](#)' aangegeven. De levels variëren van niveau 1, het hoogste level, tot niveau 5.

Het zorgtraject wordt weergegeven in een stroomschema. Hierna wordt de begeleiding voor kinderen en voor volwassenen beschreven. Het is belangrijk te realiseren dat dit een algemene richtlijn is; er kunnen goede redenen zijn om hier bij individuele patiënten van af te wijken. Ook kunnen er tussen de Nederlandse Universitair Medische Centra (UMC's) met een afdeling voor Metabole Ziekten kleine verschillen bestaan over de precieze invulling of toepassing van dit zorgpad.

Expertisecentra

Metabole ziekten zijn zo zeldzaam dat het goed is om de kennis en het onderzoek over deze ziekten te bundelen in een expertisecentrum. In 2015 zijn er om die reden door de minister van VWS in Nederland 18 expertisecentra voor (groepen) metabole ziekten erkend als onderdeel van de uitvoering van het Nationaal Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ). Deze expertisecentra zijn te vinden in de UMC's.

Een expertisecentrum is het landelijk aanspreekpunt voor iedereen die met een specifiek ziektebeeld te maken heeft. Voor Pyridoxine-afhankelijke epilepsie is er nog geen klinisch expertisecentrum aangewezen; behandeling vindt plaats in de Universitair Medische Centra. Voor metabole genetische diagnostiek is het laboratorium voor metabole genetische diagnostiek van het UMC Utrecht expertisecentrum voor PDE-ALDH7A1.

Het is van groot belang ervoor te zorgen dat dezelfde onderzoeken in verschillende ziekenhuizen niet onnodig worden herhaald. Dit geldt met name voor invasieve of belastende onderzoeken. Hierover zijn heldere onderlinge afspraken en afstemming noodzakelijk.

Patiëntenvereniging

Dit zorgpad is ontwikkeld in opdracht van VKS (de patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten). VKS draagt er zorg voor dat dit zorgpad elke 3 tot 5 jaar wordt

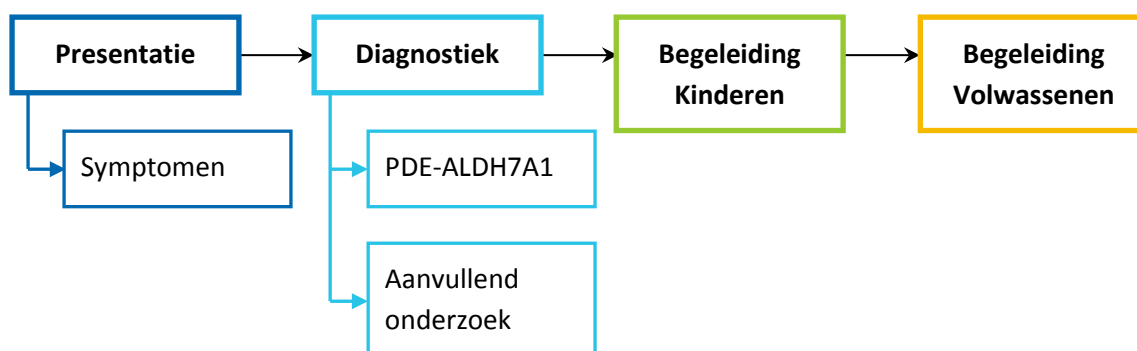
bijgewerkt, zodat steeds de meest actuele informatie met betrekking tot Pyridoxine-afhankelijke epilepsie in het zorgpad staat.

Leeswijzer

Voor de leesbaarheid van dit zorgpad is ervoor gekozen om het document te schrijven in enkelvoudige vorm. Dit betekent dat overal

- waar 'ouders' staat 'ouders of verzorgers' wordt bedoeld,
- waar de mannelijke vorm wordt gebruikt, de mannelijke of vrouwelijke vorm wordt bedoeld: waar bijvoorbeeld 'patiënt' staat, wordt ook 'patiënte' bedoeld,
- waar 'kinderarts' staat 'kinderarts metabole ziekten' wordt bedoeld,
- waar 'internist' staat 'internist metabole ziekten' wordt bedoeld,
- waar 'hoofdbehandelaar' staat 'kinderarts/internist metabole ziekten' wordt bedoeld,
- waar 'diëtist' staat 'diëtist metabole ziekten' wordt bedoeld.
- 'Pyridoxine-afhankelijke epilepsie' wordt afgekort tot 'PDE-ALDH7A1'.

Zorgpad Pyridoxine-afhankelijke epilepsie



Pyridoxine-afhankelijke epilepsie (PDE-ALDH7A1)

Pyridoxine-afhankelijke epilepsie (PDE-ALDH7A1, OMIM #266100) is een zeldzame metabole aandoening veroorzaakt door een defect in het enzym α -aminoadipic semialdehyde (α -AASA) dehydrogenase, ook bekend als antiquitine en waarbij de afbraak van lysine gestoord is. Patiënten presenteren zich met convulsies in de neonatale periode maar ook presentatie op latere leeftijd is mogelijk. Deze convulsies zijn therapieresistent of verdwijnen tijdelijk met anti-epileptica. Daarnaast heeft 75% van de patiënten met PDE-ALDH7A1 een cognitieve ontwikkelingsachterstand. Gospe 2012,^[1] Behandeling bestaat uit levenslang pyridoxine, een lysinebeperkt dieet en argininesuppletie, de zogenoemde tripeltherapie.

Etiologie

De ziekte wordt veroorzaakt door pathogene mutaties in het ALDH7A1-gen, gelegen op chromosoom 5q23, dat codeert voor het enzym antiquitine (α -aminoadipic semialdehyde dehydrogenase). Defecten in antiquitine resulteren in verhoging van de neurotoxische metabolieten α -AASA, piperidine-6-carboxylaate (P6C) en pipecolinezuur (PA) in urine, plasma en liquor. Daarnaast resulteert het in verlaagd pyridoxaal fosfaat (PLP), de actieve vorm van vitamine B6, doordat excessief P6C PLP inactieveert.^[2]

Epidemiologie

De prevalentie van PDE-ALDH7A1 wordt geschat op 1 op 252.000 in Nederland en 1 op 64.000 geboortes wereldwijd.^[3, 4]

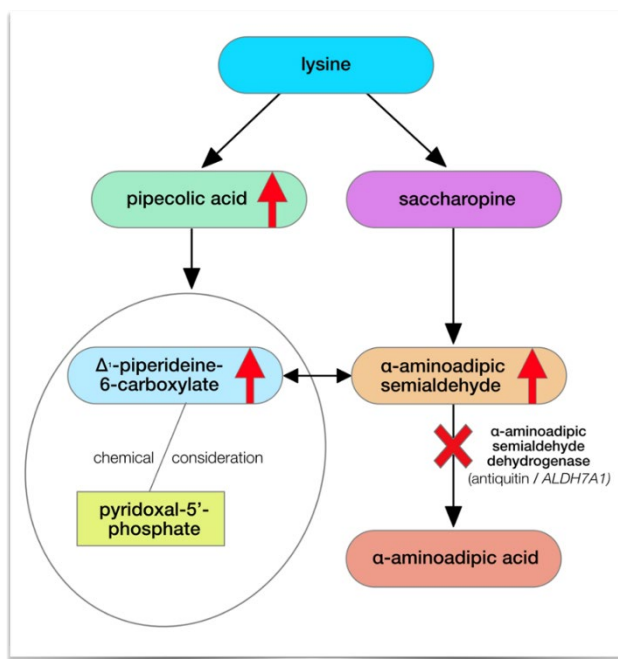
Prognose

De prognose hangt grotendeels af van het tijdstip van het stellen van een diagnose en het starten van therapie. Indien vanaf de eerste presentatie behandeld wordt met vitamine B6, dan is de epilepsie meestal goed onder controle. Bij 75% van de patiënten wordt echter ondanks vitamine B6 een globale ontwikkelingsachterstand c.q. verstandelijke beperking beschreven. Deze uitkomst kan worden verbeterd middels het (vroeg) starten van een lysinebeperking en/of argininesuppletie maar het is onbekend wat de uitkomsten zijn met deze zogenaamde tripeltherapie.

Presentatie

Hielprikscreening

Er is geen hielprikscreening voor PDE-ALDH7A1.



Figuur 1. Schematisch overzicht van de afbraakroute van lysine via saccharoparine en pipecolinezuur^[5]

Symptomen

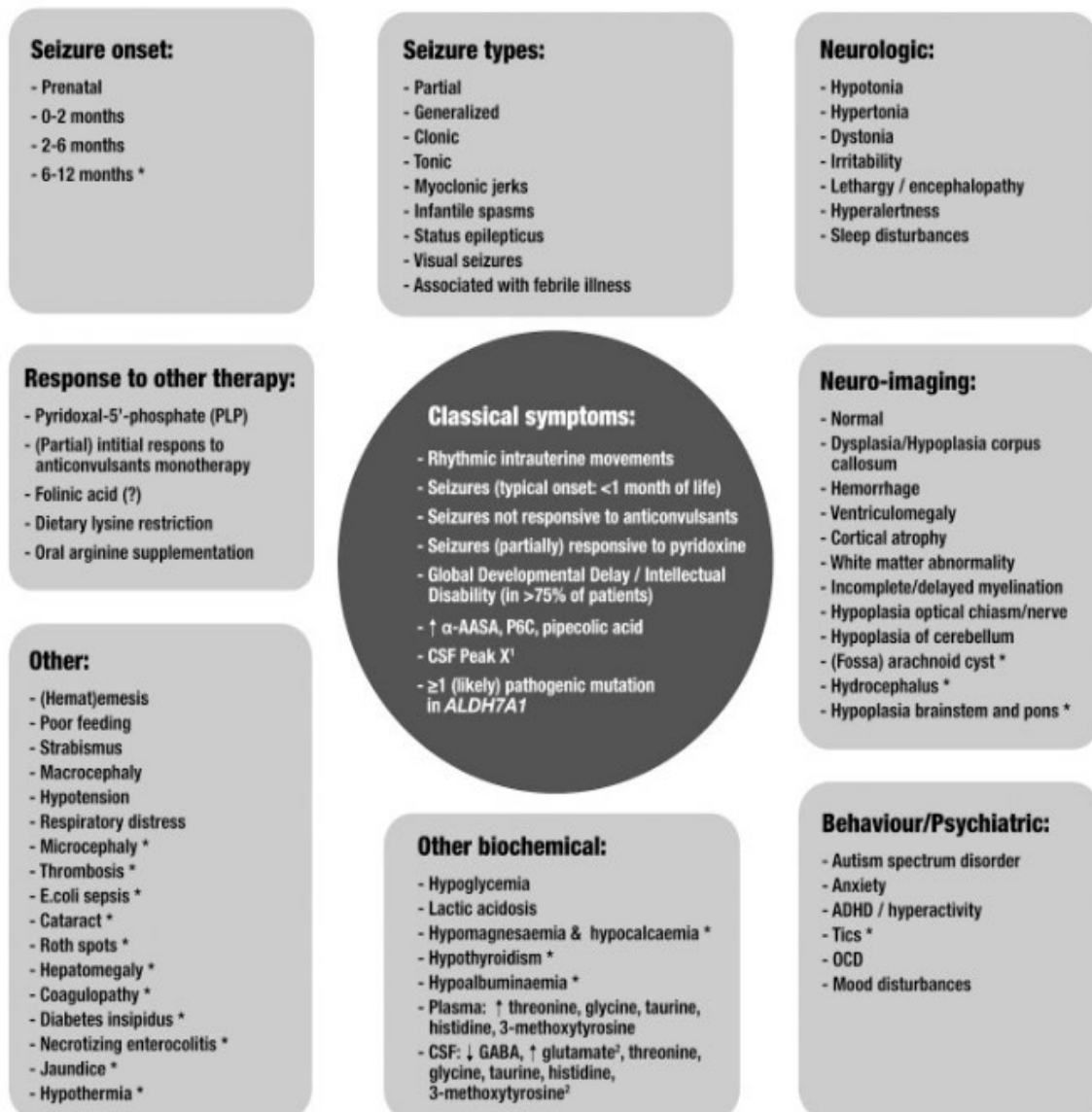
Kernsymptomen PDE-ALDH7A1 (voorkomend bij de overgrote meerderheid van patiënten)

- Ritmische intra-uteriene bewegingen
- Convulsies (typisch in neonatale periode)
- Convulsies die niet reageren op anti-epileptica (of alleen kortdurend)
- Convulsies die (deels) reageren op pyridoxine
- Algehele ontwikkelingsachterstand/cognitieve beperking.

Overige symptomen (zie figuur 2)

- Neurologische symptomatologie
- Gedragsproblemen/psychiatrische problemen
- Scala aan niet-specifieke symptomen

CLINICAL SPECTRUM OF PYRIDOXINE-DEPENDENT EPILEPSY DUE TO *ALDH7A1* DEFICIENCY



[Download high-res image \(1MB\)](#)

[Download full-size image](#)

Figure 2. Overview of the symptoms reported in the literature for patients with ATQ deficiency. Classical symptoms (center circle): clinical and biochemical symptoms observed in the vast majority patients. Spectrum symptoms (boxes): symptoms present in the minority of patients. *Ultra-rare symptoms, reported in less than five literature patients. ¹Unidentified peak in the HPLC chromatogram for CSF monoamine neurotransmitter analysis in ATQ deficiency patients. ²Potentially normalize on pyridoxine therapy. α-AASA, α-amino adipic semialdehyde; ADHD, attention deficit hyperactivity disorder; ATQ, antiquitin; CSF, cerebrospinal fluid; HPLC, high performance liquid chromatography; GABA, gamma-aminobutyric acid; OCD, obsessive-compulsive disorder; P6C, L-Δ¹-piperidine-6 carboxylate.

Figuur 2. Overzicht van symptomen vermeld in de literatuur voor patiënten met genetisch vastgestelde PDE-ALDH7A1^[5]

Diagnostiek

Vaststellen diagnose PDE-ALDH7A1

- Laboratoriumonderzoek vóór start pyridoxine:
 - Bloed (of liquor, zie 'aanvullend onderzoek bij presentatie'): α -AASA, P6C, PA, PLP, lysine, arginine, tryptofaan
 - Urine: α -AASA (en/of P6C)
- DNA-diagnostiek: ALDH7A1 mutatie-analyse

Differentiaaldiagnose

De differentiaaldiagnose omvat molybdeen-cofactordeficiëntie en sulfietoxidasedeficiëntie. Bij deze metabole aandoeningen is het α -AASA ook verhoogd. De differentiaaldiagnose van neonatale epilepsie is veel breder en wordt niet in dit zorgpad besproken.

Aanvullend onderzoek bij presentatie

Consulteer kinderneurologie en/of kinderarts metabole ziekten:

- MRI brein (minimaal 1,5 T-scan inclusief spectroscopie): let op ventriculomegalie, mega cisterna magna, wittestofafwijkingen, corpus callosumverdunding of hypoplasie
- EEG: let op achtergrondpatroon en met epilepsie geassocieerde afwijkingen
- Indien lumbaalpunctie wordt verricht, in liquor bepalen: α -AASA, P6C, PA, PLP, lysine, arginine, overige aminozuren, B6 vitameren, peak X, neurotransmitters (5HIAA, HVA, MTHF)
- Formeel ontwikkelingsneurologisch c.q. neuropsychologisch onderzoek, afhankelijk van leeftijd bij presentatie.

Behandeling

Het advies is om zo snel mogelijk met behandeling te starten. Iedere nieuw gediagnosticeerde patiënt komt in aanmerking voor tripeltherapie: behandeling met pyridoxine, een lysinebeperkt dieet en argininesuppletie. Onderstaand worden alle vormen van behandeling toegelicht.

Indien er om bepaalde redenen afgeweken moet worden van tripeltherapie heeft duotherapie in de vorm van pyridoxine + lysinebeperkt dieet of pyridoxine + argininesuppletie de voorkeur. Iedere patiënt moet ten minste met pyridoxine behandeld worden.

Prenatale behandeling: start zo vroeg mogelijk met pyridoxine 100 mg/dag indien moeder PDE-ALDH7A1 heeft. Voor meer informatie zie het kopje 'Zwangerschap' op pagina [33](#).

Medicatie en dieet

Pyridoxine monotherapie^[6]

- Pyridoxine compenseert voor het geïnactiverde PLP en leidt tot verdwijnen van convulsies in het overgrote deel van de patiënten.
- Start pyridoxine direct bij verdenking op PDE-ALDH7A1.
- Bij convulsies: eenmalig 50-100 mg iv of 30 mg/kg oraal met herhaling na 30 minuten indien de convulsies niet afnemen. Behandeling moet plaatsvinden met EEG of CFM en saturatie- en ademhalingsfrequentie monitoring met mogelijkheid tot kap- en ballonbeademing. Daarnaast moet een intensive care op de achtergrond aanwezig zijn in verband met kans op hypopnoe of apnoe.
- Onderhoudsdosering: 15-30 mg/kg/dag verdeeld in drie doses per dag, oraal (max. 200 mg/dag in neonaten, 500 mg/dag in volwassenen).
- Bijwerkingen: bij hogere doses dan maximaal aanbevolen, is (reversibele) sensorische en/of motorische neuropathie beschreven.

- Pyridoxine monotherapie heeft onvoldoende effect op de metabolieten α -AASA en P6C, wel op pipercolinezuur.

Niveau 1-2	Een patiënt met neonatale convulsies werd behandeld met pyridoxine, waarna de convulsies onder controle bleven. Oudere broer/zus met neonatale convulsies werd niet behandeld met pyridoxine en is overleden. ^[7, 8]
------------	---

Duotherapie: pyridoxine en lysinebeperkt/eiwitbeperkt dieet (aangepast o.b.v. [9])

Het lysinebeperkte dieet heeft de voorkeur boven het eiwitbeperkte dieet omdat de lysine-intake op deze manier nauwkeuriger kan worden vastgesteld.

Indien de voorkeursbehandeling met een lysinebeperkt dieet niet mogelijk c.q. uitvoerbaar is, kan het vereenvoudigd worden door een eiwitbeperkt dieet voor te schrijven. Instructies voor het dieet staan onder de kopjes *lysinebeperkt dieet* en *eiwitbeperkt dieet* hieronder.

- Het doel van het lysinebeperkte dan wel eiwitbeperkte dieet is om vorming van neurotoxische metabolieten tegen te gaan die ontstaan via de lysineafbraakroute.
- Ook wordt verbetering van ontwikkelingsachterstand en cognitieve beperking gezien.
- Lysine komt voor in alle eiwitbevattende voedingsmiddelen waardoor wordt aanbevolen om de totale hoeveelheid natuurlijk eiwit te beperken.
- Suppletie van de overige essentiële aminozuren vindt plaats d.m.v. een aminozuurpreparaat zonder lysine. De op dit moment gebruikte (GA-1) lysinevrije preparaten zitten ook laag in tryptofaan. Het dieet moet geëvalueerd worden op voldoende tryptofaanintake en, indien onvoldoende, gesuppleerd worden. Bij verdenking op serotoninedeficiëntie kan overwogen worden een lumbaalpunctie te verrichten ter controle van 5HIAA.
- Een te geringe eiwitname leidt tot een katabole voedingstoestand met *failure to thrive*, gewichtsverlies, huidafwijkingen en een verhoogde kans op ontregeling van het metabolisme. Soms is het noodzakelijk om met behulp van sondevoeding een acceptabele voedingsstatus te bereiken. De tolerantie voor natuurlijk eiwit is afhankelijk van de leeftijd en de gezondheidsstatus van de patiënt.
- De benodigde hoeveelheid eiwit (natuurlijk eiwit en eventueel aminozuursuppletie) wordt bepaald aan de hand van de totale eiwitbehoefte voor de leeftijd en het gewicht. Dit wordt gecontroleerd aan de hand van de groei (gewicht, lengte en hoofdometrek) en laboratoriumonderzoek.^[10]
- Bij patiënten met een eiwitbeperkt dieet worden regelmatig lage waarden van essentiële vetzuren gezien. Suppletie van omega-3, docosahexaeenzuur (DHA) en omega-6 vetzuren kan worden overwogen.^[10]

Niveau 4	In een cohort van 7 patiënten op pyridoxine en een lysinebeperkt dieet werd afname van plasma PA, α -AASA, P6C en urine α -AASA gemeten. In 4 uit 5 kinderen verbeterde de reeds bestaande ontwikkelingsachterstand en in 6 uit 7 kinderen werd epilepsiecontrole gehandhaafd of verbeterd. Eén patiënt liet klinische achteruitgang zien bij onderbreken van dieet, waarbij wel CSF PA en α -AASA met \pm 80% waren afgenomen. ^[11]
Niveau 2	Bij patiënten met eiwitbeperkte voeding worden lagere serumwaarden van essentiële vetzuren vastgesteld (omega-3) dan bij mensen met een normaal dieet. ^[12]
Niveau 4	In een patiënt is een milde serotoninedeficiëntie (in liquor) beschreven na 12 maanden pyridoxine en lysinebeperkt dieet zonder klinische symptomen. ^[13]

Lysinebeperkt dieet

Hierbij moeten de volgende stappen worden gevolgd:

1. Goede uitleg over het doel van het dieet en algemene principes is noodzakelijk voor compliantie van ouders en patiënt
2. Bepaal voedingsstatus en groeiparameters van de patiënt
3. Bepaal baseline laboratoriumparameters (zie tabel 4 en tabel 6. Aanbevolen bepalingen voor biochemische en routine follow-up bij duo- en tripeltherapie)

4. Bepaal de huidige lysine-intake van de patiënt met behulp van onderstaande tabel.

Tabel 1. Lysine in voedingsmiddelen		
Voedingsmiddel	% lysine	mg lysine/gram eiwit
Vis	9%	90 mg
Noten	8,5%	85 mg
Vlees	8%	80 mg
Melk en melkproducten	7%	70 mg
Eieren	6%	60 mg
Aardappelen	6%	60 mg
Soja en sojaproducten	6%	60 mg
Groenten	5%	50 mg
Brood/pasta/ontbijtgranen/koek (met ei of melk)	5%	50 mg
Rijst/gerst- of haverproducten	4%	40 mg
Fruit	4%	40 mg
Brood/pasta/ontbijtgranen/koek (zonder ei of melk)	3%	30 mg

5. Bepaal gewenste lysine-intake gebaseerd op leeftijd van patiënt

Streven naar:

0-<½ jaar:	70-100 mg lysine/kg lichaamsgewicht
½-<1 jaar:	55-70 mg lysine/kg lichaamsgewicht
1-<4 jaar:	50-80 mg lysine/kg lichaamsgewicht
4-<7 jaar:	40-70 mg lysine/kg lichaamsgewicht
7-<11 jaar:	35-65 mg lysine/kg lichaamsgewicht
11-<15 jaar:	35-40 mg lysine/kg lichaamsgewicht
15-<19 jaar:	33-40 mg lysine/kg lichaamsgewicht
>19 jaar:	30-40 mg lysine/kg lichaamsgewicht

6. Garandeer adequate eiwitintake

Totale eiwitbehoefte^[10]:

0-2 maanden:	2,5 g eiwit/kg
2-12 maanden:	2,0 g eiwit/kg
1-4 jaar:	1,5 g eiwit/kg
4-10 jaar:	1,2 g eiwit/kg
10-14 jaar:	1,1 g eiwit/kg
14-18 jaar:	1,0 g eiwit/kg
>18 jaar:	0,8 g eiwit/kg

Eiwitten/aminozuren aanvullen tot totale eiwitbehoefte met, bij voorkeur (indien beschikbaar), een lysinevrij en tryptofaanbevattend aminozuurpreparaat.

7. Garandeer adequate tryptofaanintake

PDE-ALDH7A1. Het dieet van de patiënt moet geëvalueerd worden op voldoende tryptofaan en, indien onvoldoende, gesuppleerd worden.

Tabel 2. WHO/FAO/UNU (1985) aanbevolen dagelijkse hoeveelheid tryptofaan^[14]	
Leeftijd	Tryptofaan (mg/kg/dag)
0-1 jaar	9,5
1-2 jaar	6,4
3-10 jaar	4,8
11-14 jaar	4,8
15-18 jaar	4,5

>18 jaar	4,0
----------	-----

Tabel 3. Schatting tryptofaanintake van zuigelingen met exclusief borstvoeding ^[15]	
Leeftijd	Tryptofaan (mg/kg/dag)
1 maand	29
2 maanden	21
3 maanden	19
4-5 maanden	17
6 maanden	16

8. Monitor het dieet op adequate levels van vitamines, mineralen, essentiële vetzuren en calorieën.
9. Follow-upmonitoring van nutritionele status van een individuele patiënt op lysinebeperkt dieet moet ten minste het volgende inhouden:
 - Monitoren van groei (gewicht, lengte, gewicht voor lengte, BMI, hoofdomtrek)
 - Monitoren van plasma lysine
 - Monitoren van behandeltargets (zie tabel 4 (kinderen) en tabel 6 (volwassenen))
 - Monitoren van nutritionele status (zie tabel 4 (kinderen) en tabel 6 (volwassenen))

Bij ziekte: noodprotocol, zie p. 40:

- 50% van de individuele/voor de patiënt gebruikelijke eiwit- of lysine-intake
- Individuele/voor de patiënt gebruikelijke hoeveelheid aminozuurpreparaat
- Waarborgen voldoende calorische/koolhydraatintake en vochtintake

10. Overig

Vetten: Leeftijdsadequate inname
 Koolhydraten: Leeftijdsadequate inname
 Vitaminen/mineralen: Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheden per leeftijdscategorie volgens Voedingsnormen van de Gezondheidsraad
 Vocht: Leeftijdsadequaet

11. Handige links

- www.eiwitkenner.nl
- Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheden van de Gezondheidsraad (www.voedingscentrum.nl)

Eiwitbeperkt dieet

Indien de voorkeursbehandeling met een lysinebeperkt dieet niet mogelijk c.q. uitvoerbaar is, kan het vereenvoudigd worden door een eiwitbeperkt dieet voor te schrijven.

Richtlijn eiwitbeperking:	0-2 maanden:	1,8 g eiwit/kg
	2-12 maanden:	1,4 g eiwit/kg
	1-4 jaar:	1,0 g eiwit/kg
	4-10 jaar:	0,8 g eiwit/kg
	10-14 jaar:	0,8 g eiwit/kg
	>14 jaar:	0,8 g eiwit/kg

Bij een dergelijke eiwitbeperking mag maximaal de helft van de hoeveelheid eiwit afkomstig zijn uit 'hoog lysinebevattende producten'.¹

¹ Definiëring: - 'laag lysinebevattend product' (<60 mg lysine/gram eiwit) betreft m.n. groente, fruit, brood en graanproducten
 - 'hoog lysinebevattend product' (≥60 mg lysine/gram eiwit) betreft m.n. dierlijke producten (melk en melkproducten, vlees, vis, kip, kaas, noten, peulvruchten).

Ter variatie kan ½ gram eiwit uit een hoog lysinebevattend product vervangen worden door 1 gram eiwit uit een laag lysinebevattend product.

Overige aanbevelingen conform voorkeursbehandeling met lysinebeperkt dieet (inclusief advies ten aanzien van gebruik van een aminozuurpreparaat).

Vanaf nu zal de dieetbehandeling verdergaan onder de noemer lysinebeperkt dieet, omdat dit de voorkeur heeft in de behandeling. Indien er gebruik wordt gemaakt van het eiwitbeperkte dieet, zal daar waar 'lysinebeperkt dieet' staat, gelezen moeten worden als 'eiwitbeperkt dieet'.

Duotherapie: pyridoxine en arginine^[16, 17]

- Arginine en lysine concurreren middels een kation (CAT1-)transporter voor opname in de cel. Door arginine te suppleren vermindert de lysineopname en daarmee de ophoping van neurotoxische metabolieten.
- Arginine is een additionele vorm van behandeling en geen substituuut voor pyridoxine.
- Levenslange suppletie met arginine wordt geadviseerd.
- Compliantie kan een rol spelen wegens de vieze smaak van argininesupplementen.
- Dosering: 250-400 mg/kg/dag indien naast arginine alleen pyridoxine wordt gebruikt. Indien tripeltherapie, dan 150 mg/kg/dag (zie hieronder).

Niveau 4	In een cohort van 11 patiënten met PDE-ALDH7A1 waarvan 4 patiënten met duotherapie middels pyridoxine en argininesuppletie werden behandeld, liet één patiënt verbetering in algemene vaardigheden zien en afgenomen CSF α-AASA; de andere 3 lieten geen verbetering zien en een lichte afname in CSF α-AASA. ^[18]
----------	---

Tripeltherapie: pyridoxine, lysinebeperkt dieet en argininesuppletie^[17]

- Behandeling met pyridoxine, lysinebeperkt dieet en argininesuppletie.
- Iedere nieuw gediagnosticeerde patiënt komt in aanmerking voor tripeltherapie.
- Iedere patiënt met PDE-ALDH7A1 bij wie de epilepsie nog niet onder controle is en/of gedrags-, concentratie- of andere leerproblematiek en/of psychiatrische problemen en/of een ontwikkelingsachterstand c.q. een cognitieve beperking voorkomt, komt in aanmerking voor tripeltherapie.
- Advies is zo snel mogelijk te starten met tripeltherapie.
- Dosering:
 - Pyridoxine: 15-30 mg/kg/dag verdeeld in drie doses per dag, oraal (max. 200 mg/dag in neonaten, 500 mg/dag in volwassenen)
 - Lysinebeperkt dieet volgens afspraken diëtist
 - Argininesuppletie: 150 mg/kg/dag
- Doel is om door combinatie van de drie vormen van therapie de neurotoxische metabolieten nog verder te laten dalen.
- Verbetering van neurocognitieve ontwikkeling en psychiatrische comorbiditeit.

Niveau 4	In een cohort van 6 patiënten met PDE-ALDH7A1 werd een significante daling van 30% van α-AASA en P6C in plasma gezien bij behandeling met tripeltherapie vergeleken met behandeling met duotherapie met pyridoxine en een lysinebeperkt dieet. Daarnaast werd verbetering van de cognitieve ontwikkeling gezien in de meeste patiënten. ^[19]
Niveau 4	In een cohort van 11 patiënten met PDE-ALDH7A1 waarvan 5 patiënten op een lysinebeperkt dieet en arginine, hadden alle patiënten die binnen 7 maanden na de geboorte waren gestart met een lysinebeperkt dieet een mild fenotype met normale cognitieve en/of ontwikkeling (N=3). Bij een patiënt die op latere leeftijd was gestart, verbeterden de cognitieve functies (vocaliseren, omrollen). ^[18]

Pyridoxalfosfaat (PLP)^[6]

- Wordt voorgeschreven voor PNPO-deficiëntie, maar kan ook als therapie gebruikt worden voor PDE-ALDH7A1, als alternatief voor pyridoxine. Indien er in de acute setting sprake is van persisterende epileptische aanvallen en pyridoxine niet werkt, kan pyridoxalfosfaat overwogen worden.
- Dosering: 30 mg/kg/dag
- Nadelen: risico op leverfunctiestoornissen; duurder en moeilijker verkrijgbaar, kan alleen p.o. worden gegeven; heeft daarom niet de voorkeur in de standaardbehandeling van PDE-ALDH7A1.

Folinezuur^[6]

- Er is weinig bewijs voor de werking van folinezuur in de behandeling van PDE-ALDH7A1. Daarom wordt het gebruik van folinezuur niet aangeraden.
- Alleen indien de epilepsie niet voldoende onder controle is en er een serinedeficiëntie in liquor bestaat, kan suppletie met folinezuur overwogen worden.
- Dosis: 3-5 mg/kg/dag verdeeld in 3 doses, maximaal 10-30 mg/dag voor neonaten en oudere kinderen.
- Cave: folinezuur-responsieve epilepsie is allelisch, d.w.z. wordt ook door ALDH7A1-mutaties veroorzaakt; effect en mechanisme niet volledig bekend; hoge dosis kan convulsies uitlokken. Klinisch effect voldoende monitoren.

Niveau 4-5	In 2 patiënten waarbij de epilepsie niet volledig onder controle was met pyridoxine leidde toevoegen van folinezuur tot controle van de epilepsie. ^[20]
------------	--

Anti-epileptica

- Indien er ondanks bovenstaande therapie nog belastende aanvallen optreden, kan een anti-epilepticum worden gestart.
- Anti-epileptica zijn door de kinderneuroloog voor te schrijven; de kinderneuroloog is de hoofdbehandelaar.

Vaccinaties

Patiënten met PDE-ALDH7A1 krijgen de vaccinaties volgens het schema van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). Rondom het vaccineren is extra waakzaamheid voor katabole situaties aanbevolen en preventief gebruik van een paracetamolonderhoudsdosering wordt geadviseerd.

Te vermijden genees- en voedingsmiddelen

Het gebruik van Vigabatrine (anti-epilepticum) is gecontra-indiceerd. Vigabatrine kan ervoor zorgen dat α -aminoadipinezuur (α -aminoadipic acid; AAA, zie figuur 1), de stap na α -AASA, verhoogt.^[21] Aangezien er geen goed onderzoek is gedaan naar het effect hiervan op α -AASA, wordt afgeraden dit anti-epilepticum te gebruiken.

Noodprotocol

In het noodprotocol wordt voor iedere individuele patiënt beschreven wat te doen bij ziek zijn (braken, diarree, koorts). Voor extra toelichting over het noodprotocol, zie verderop in de hoofdstukken 'Begeleiding kinderen' op pagina [27](#) en 'Begeleiding volwassenen' op pagina [33](#).

Complicaties

Door langdurig (hoge doses) pyridoxine kan er sensomotore neuropathie ontstaan. Bij toepassen van het dieet kan de voedingsstatus uit balans raken.

Behandelteam

Patiënt en/of ouders

- Is/zijn verantwoordelijk voor het aan de behandelend arts(en) doorgeven van informatie waarvan de patiënt en/of ouders zelf denken dat het van belang is voor het ziekte- of zorgproces.
- Is/zijn medeverantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject.

Casemanager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is de coördinator van het hele zorgtraject voor de patiënt, ouders en medebehandelaren.
- Houdt overzicht over het hele behandelproces.
- Ziet erop toe dat afspraken zoveel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zoveel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Zorgt voor een actuele en schriftelijke versie van het noodprotocol voor de medische status, de patiënt/ouders en hulpverleners, inclusief contactgegevens voor overleg.

De kinderarts/internist, een (gespecialiseerd) verpleegkundige of een andere zorgverlener kan de rol van casemanager vervullen.

Kinderarts/Internist Metabole Ziekten

Indien de epilepsie volledig onder controle is, kan ervoor worden gekozen om de kinderarts/internist metabole ziekten als hoofdbehandelaar aan te wijzen. Indien dit niet het geval is, zal de (kinder)neuroloog de hoofdbehandelaar zijn.

- Is verantwoordelijk voor het geven van relevante informatie over de aandoening en de patiënt aan de andere behandelaren.
- Is verantwoordelijk voor terugkoppeling aan de ouders/aan de patiënt of aan de mentor van de patiënt van de bevindingen van de andere behandelaren en neemt deze zo nodig op in de behandeling en begeleiding.
- Informeert ongeveer één keer per jaar de huisarts en eventuele andere behandelaren van de patiënt over de gezondheid en het ziektebeloop van de patiënt.
- Informeert patiënt en ouders over beschikbare patiënteninformatie en patiëntenvereniging:
 - Patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS).
 - Patiënten informatie over PDE-ALDH7A1 via de website van VKS (www.stofwisselingsziekten.nl)
 - Ondersteuning in volgen en bijhouden van het dieet en informatie (www.eiwitkenner.nl).
- Is op de achtergrond betrokken als ziekenhuisopname nodig is in verband met een andere aandoening, ingreep of onderzoek. Hij geeft dan advies over de behandeling van PDE-ALDH7A1 en de te nemen voorzorgsmaatregelen. De kinderarts/internist wordt op de hoogte gebracht van een (geplande) ziekenhuisopname door de arts die de patiënt opneemt en/of door de patiënt/ouders.

Een dienstdoend kinderarts/internist metabole ziekten of (kinder)neuroloog is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar, buiten kantooruren via de dienstdoend arts van de algemene kindergeneeskunde/de dienstdoend algemeen internist.

De kinderarts metabole ziekten of kinderneuroloog is voor patiënten tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en in principe de casemanager, tenzij anders afgesproken.

De internist metabole ziekten of neuroloog is doorgaans voor patiënten vanaf 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en in principe de casemanager, tenzij anders afgesproken.

PDE-ALDH7A1 vereist gespecialiseerde zorg op een daarvoor ingerichte polikliniek erfelijke stofwisselingsziekten voor volwassenen. Indien er geen internist metabole ziekten in het UMC

aanwezig is, kan de zorg alleen worden overgenomen door een andere internist die gespecialiseerd is in de zorg voor volwassenen met erfelijke stofwisselingsziekten.

Rond de leeftijd van 18 jaar vindt transitie plaats van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde of van de kinderneurologie naar de volwassen neurologie. De kinderarts is verantwoordelijk voor de begeleiding van patiënt en ouders bij deze overgang. Hij zorgt ook voor een volledige en overzichtelijke overdracht waar de medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden in staan beschreven.

(Kinder)neuroloog

- Is hoofdbehandelaar indien epilepsie niet onder controle is (zie hierboven onder het kopje Kinderarts/Internist metabole ziekten).
- Is medebehandelaar indien epilepsie voldoende onder controle is.
- Is geïnformeerd door de kinderarts/internist metabole ziekten over PDE-ALDH7A1 en de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Is verantwoordelijk voor het geven van relevante informatie over de aandoening en de patiënt aan de andere behandelaren.

Medebehandelaren

Patiënten met PDE-ALDH7A1 worden door de kinderarts/internist metabole ziekten of de (kinder)neuroloog behandeld. Andere medebehandelaren worden op basis van klachten en symptomen in consult gevraagd. Omdat het vaak om specifieke problemen gaat, gerelateerd aan PDE-ALDH7A1, worden die behandelaren hieronder genoemd.

Diëtist

- Is gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten.
- Is verantwoordelijk om, in overleg met de hoofdbehandelaar, een goed en up-to-date dieetplan te maken en de patiënt hierin te scholen.
- Is geïnformeerd door de kinderarts/internist metabole ziekten over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts/internist.

(Kinder)psycholoog

- Is geïnformeerd door de hoofdbehandelaar over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de hoofdbehandelaar.
- Betreft een lokale psycholoog en/of gedragsdeskundige indien nodig.
- Betreft een kinder- en jeugdpsychiater indien nodig.

Overige betrokken zorgverleners

Huisarts

- De behandeling van PDE-ALDH7A1 vindt primair plaats in een UMC.
- Nadat de diagnose is gesteld, wordt de huisarts hierover geïnformeerd door de kinderarts/internist.
- De huisarts kan ondersteuning en begeleiding bieden aan patiënten (en hun ouders):
 - Bij alledaagse lichamelijke klachten en psychosociale problematiek (zoals compliantieproblemen);
 - Bij de eerste beoordeling van acute problemen, zoals ziek zijn en infecties.
- De huisarts wordt jaarlijks door de kinderarts/internist op de hoogte gebracht over de gezondheidstoestand van de patiënt en de ontwikkelingen met betrekking tot PDE-ALDH7A1.
- De huisarts kan informatie inwinnen bij de kinderarts/internist metabole ziekten (of het expertisecentrum) als er klachten zijn die mogelijk verband kunnen houden met PDE-ALDH7A1.
- De huisarts informeert de kinderarts/internist bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op PDE-ALDH7A1.

Arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG)

- Is geïnformeerd door de hoofdbehandelaar over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de hoofdbehandelaar.
- De AVG is betrokken bij het zorgtraject voor regionale, handicap-gerelateerde zorg. Tevens kan de AVG o.a. worden geconsulteerd bij uitsluiten van lichamelijke oorzaken van psychische klachten of probleemgedrag; behandeling van psychische klachten of probleemgedrag; behandeling van epilepsie; menstruatieregulatie, anticonceptie en kindervens; palliatieve zorg; en beoordelen van wilsbekwaamheid.

Kinderarts/Internist in een niet-academisch ziekenhuis

- De behandeling van PDE-ALDH7A1 vindt primair plaats in een UMC.
- In overleg kan ervoor worden gekozen dat een kinderarts/internist in een niet-academisch ziekenhuis, in samenwerking met de hoofdbehandelaar, een deel van de zorg overneemt.
- De kinderarts/internist in een niet-academisch ziekenhuis heeft een directe rol bij:
 - De behandeling van acute situaties met betrekking tot PDE-ALDH7A1. Behandeling vindt dan plaats volgens het noodprotocol, waarbij laagdrempelig overleg kan plaatsvinden met de hoofdbehandelaar.
 - De begeleiding en behandeling van klachten die niet specifiek gerelateerd zijn aan PDE-ALDH7A1.
- Indien er is gekozen voor contact met een algemeen kinderarts/internist in een niet-academisch ziekenhuis dan is de informatieoverdracht als volgt:
 - De hoofdbehandelaar informeert de algemeen kinderarts/internist over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld en de actuele gezondheidstoestand;
 - De hoofdbehandelaar zorgt voor een jaarlijkse overdracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en PDE-ALDH7A1;
 - De hoofdbehandelaar zorgt ervoor dat de algemeen kinderarts/internist op de hoogte is van het actueel noodprotocol;
 - De algemeen kinderarts/internist stelt de hoofdbehandelaar op de hoogte bij opname en informeert hem na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname.

Diëtist in een niet-academisch ziekenhuis

- De dieetbehandeling van patiënten met PDE-ALDH7A1 vindt primair plaats in een UMC onder begeleiding van een diëtist.
- In specifieke situaties kan ervoor worden gekozen om een deel van de dieetbegeleiding in een niet-academisch ziekenhuis plaats te laten vinden, zoals:
 - Dieetbegeleiding bij opname voor klachten of situaties die niet gerelateerd zijn aan PDE-ALDH7A1;
 - Langdurige dieetbegeleiding, bijvoorbeeld om van over- of ondergewicht af te komen.
- Indien er is gekozen voor contact met een diëtist in een niet-academisch ziekenhuis dan is de informatieoverdracht als volgt:
 - De diëtist in het UMC informeert de diëtist in het niet-academische ziekenhuis over het ziektebeeld, het dieet en andere relevante aspecten;
 - De diëtist in het niet-academische ziekenhuis rapporteert na afloop van de begeleiding over het dieet en andere relevante aspecten aan de diëtist in het UMC.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

- Indien de patiënt door een andere specialist in het academisch ziekenhuis wordt opgenomen, wordt de hoofdbehandelaar hierover door de betreffende arts op de hoogte gesteld.
- De hoofdbehandelaar is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op PDE-ALDH7A1.
- De betreffende specialist rapporteert na ontslag over het beloop en de bevindingen tijdens opname aan de hoofdbehandelaar.

Verpleegkundigen

Verpleegkundigen zijn betrokken bij:

- De dagelijkse persoonlijke verzorging van de patiënt tijdens klinische opname;
- Verpleegtechnische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of katheter;
- Het verlenen van medische zorg, zoals observatie van patiënten en toedienen van medicatie;
- Het begeleiden van patiënten, zoals bij de omgang van de patiënt met zijn ziekte en behandeling en het bevorderen of aanleren van zelfredzaamheid.

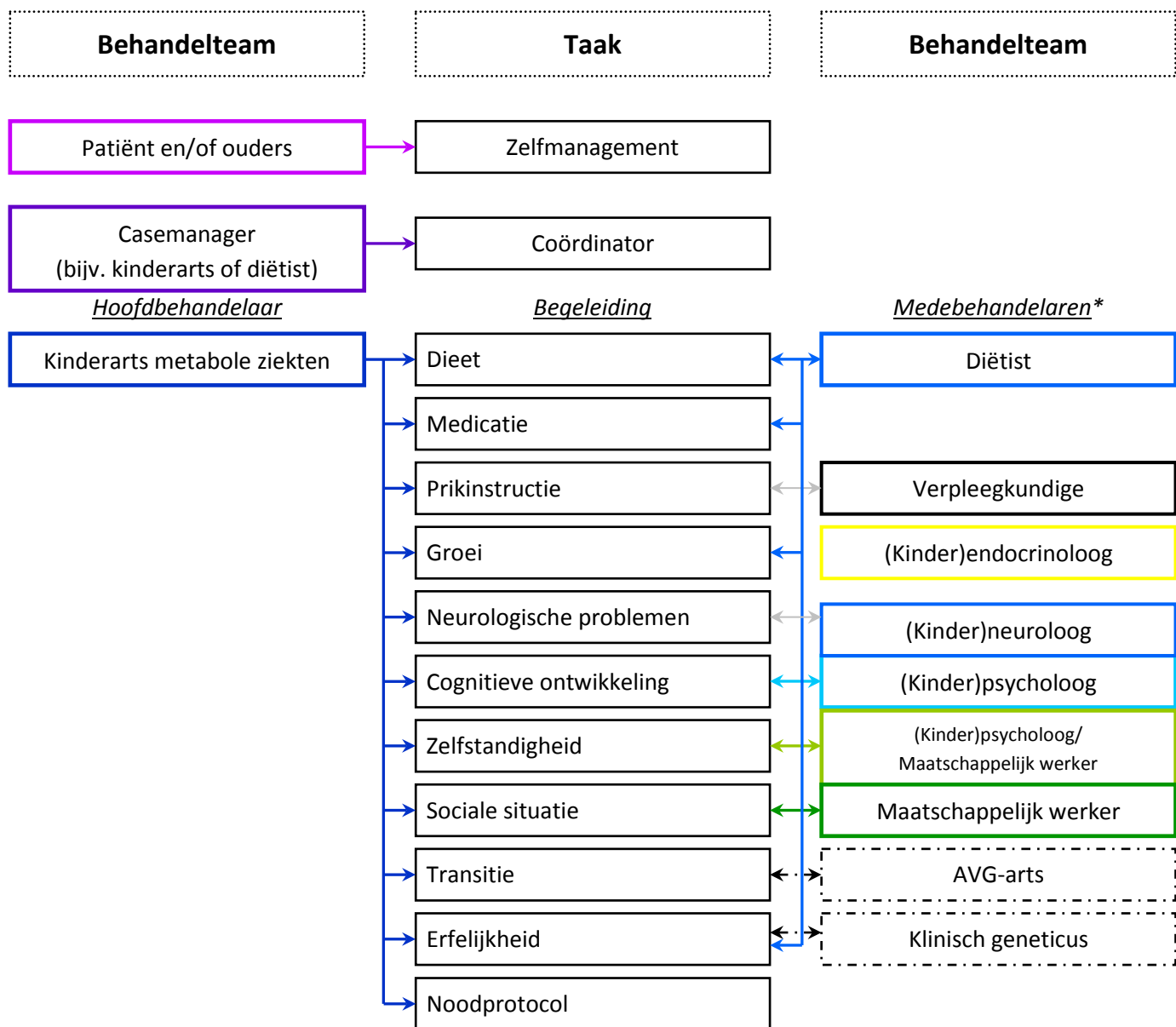
Apotheker

- De apotheker verstrekt de voorgeschreven en zelfzorgmedicijnen aan de patiënt.
- De apotheker adviseert de patiënt over de wijze van gebruik van het medicijn. De apotheker informeert de patiënt ook over mogelijke interacties, bijwerkingen en contra-indicaties.
- De apotheker geeft desgevraagd advies aan de hoofdbehandelaar over eventuele alternatieven voor de voorgeschreven medicatie.

Laboratoriumspecialist

- Is geïnformeerd door de hoofdbehandelaar over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de hoofdbehandelaar.

Begeleiding – Kinderen



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

Poliklinische controles

Multidisciplinaire neurometabole poliklinische controles verdienen de voorkeur. De frequentie is mede afhankelijk van de leeftijd, de problematiek, de vorm van behandeling en de omstandigheden van de patiënt en zijn ouders. Over het algemeen zijn de controles kort na diagnose zeer frequent. Daarna vinden poliklinische controles globaal volgens het onderstaande schema plaats.

<u>Leeftijd</u>	<u>Frequentie</u>
Na diagnose	maandelijks en afhankelijk van epilepsiecontrole
0 - 12 jaar	2 - 4x per jaar
12 - 18 jaar	2x per jaar

De hoofdbehandelaar stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten van belang:

Dieet

De controles worden vaak gecombineerd met controle bij de hoofdbehandelaar en worden verder op de individuele behoefte afgestemd. Over het algemeen zal in de eerste jaren na diagnose veel contact zijn met de diëtist. Op latere kinderleeftijd wordt de frequentie van controles afgebouwd. Als tussen de controles door nog vragen zijn met betrekking tot het dieet kan telefonisch of via e-mailcontact worden opgenomen met de diëtist.

- Doelstelling:
 - Op (langetermijn) epileptische aanvallen controleren en neuropsychologische profielen normaliseren en voorkómen van schade en achteruitgang
 - Accumulatie α -AASA, piperidine-6-carboxylaat minimaliseren/normaliseren
 - Plasmaconcentratie essentiële aminozuren binnen streefwaarden houden
 - Goede voedingstoestand handhaven of bereiken
 - Optimale groei volgens (eigen) curve handhaven of bereiken
 - Katabolisme voorkómen of zo snel mogelijk opheffen.

Dieetmaatregelen

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet of eetproblemen.
 - Bespreken van knelpunten of moeilijkheden binnen het dieet.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en dieet.
 - Begeleiden van de patiënt en/of ouders bij het volgen van het dieet bij PDE-ALDH7A1.
 - Aanpassen van dieetadvies op basis van leeftijd en gewicht en andere veranderingen.
 - Adviseren van de patiënt en/of ouders bij het zoeken van toegestane voedingsmiddelen en alternatieven.
- Monitoring:
 - Follow-up middels klinische en telefonische afspraken gericht op o.a. het voorkómen van epileptische aanvallen en het controleren van ontwikkeling, groei en verandering in gezondheid of medicatie
 - Follow-upbezoeken ten minste: initiële afspraak 1 maand na start dieet, vervolgens elke 3 maanden gedurende eerste jaar en daarna elke 6 maanden. Zie tabel 4 voor aanbevolen laboratoriumbepalingen.
 - Bloed- en urineafname vóór start dieet.

- Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, antropometrische maten (lengte, gewicht, hoofdomtrek) en voedingsintake.
- Globaal wordt het onderstaande schema aangehouden. Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieetveranderingen, zullen frequentere controles soms nodig zijn.

<u>Leeftijd</u>	<u>Follow-up</u>
Start dieet	na 1 maand, na 3 maanden
0 - 3 jaar	4x per jaar
Vanaf 3 jaar	2x per jaar

Overige aandachtspunten

- Groei en voedingstoestand:
 - Probleem: gewichtsproblemen of groeiachterstand als gevolg van afwijkend voedingspatroon.
 - Beleid: Dieet aanpassen bij afwijkende voedingstoestand.
- Laboratoriumuitslagen:
 - Methode: Bespreken van laboratoriumuitslagen m.b.t. het dieet en bespreken van de effecten en gevolgen van het dieet op deze uitslagen.
 - Beleid: Adviezen geven met betrekking tot eventuele dieetaanpassingen.
- Voedingsstatus:
 - Methode: Beoordelen van volledigheid van het dieet.
 - Beleid: Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele toepassingen van voedingsmiddelen, dieetpreparaten en/of supplementen.
- Noodprotocol:
 - Methode: Uitleg geven over het dieetgedeelte van het noodprotocol.
 - Beleid: Bijstellen van het dieetgedeelte van het noodprotocol bij veranderingen.
- Zelfstandigheid van de patiënt:
 - Begeleiden van de patiënt bij het nemen van eigen verantwoordelijkheid voor het dieet door uitleg te geven en de patiënt actief te betrekken tijdens controle.
 - Begeleiden van ouders bij het uit handen geven van de verantwoordelijkheid voor het dieet door dit te bespreken en met patiënt en ouders afspraken hierover te maken.
- Psychosociale kwesties:
 - Methode: Vragen naar problemen bij de omgang met het dieet.
 - Beleid: Geven van adviezen over omgang met het dieet (bijvoorbeeld door het geven van extra informatie over het ziektebeeld en het dieet en door het aanbieden van keuzemogelijkheden binnen het dieet).
 - Begeleiden van de patiënt bij psychosociale kwesties m.b.t. het dieet. Bij eetproblemen doorverwijzing naar (kinder)psycholoog, orthopedagoog of maatschappelijk werker overwegen voor verdere begeleiding.

Medicatie

Pyridoxine monotherapie^[6]

- Methode:
 - Bespreken van knelpunten en eventuele bijwerkingen van pyridoxine.
- Beleid:
 - Evalueren van dosering van pyridoxine en zo nodig bijstellen.
 - Laboratoriumonderzoek: α -AASA (urine), PA, aminozuren (bloedspots); P6C wordt niet bepaald indien er geen venapunctie verricht hoeft te worden.

- Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, antropometrische maten (lengte, gewicht, hoofdomtrek), voedingsintake, gedrag, slapen en ouderlijke stress.
- Op indicatie: EMG-zenuwgeleidingsonderzoek.
- Monitoring
 - Globaal wordt het onderstaande schema aangehouden. Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieetveranderingen, zullen frequentere controles soms nodig zijn.

<u>Leeftijd</u>	<u>Frequentie</u>
Na diagnose	maandelijks en afhankelijk van epilepsiecontrole
0 - 12 jaar	2-4 x per jaar
12 - 18 jaar	2x per jaar

Duotherapie: pyridoxine en lysinebeperkt dieet^[9]

- Methode:
 - Bespreken van knelpunten of moeilijkheden binnen het dieet.
- Beleid:
 - Geven van adviezen binnen het dieet.
 - Standaard begeleiding door diëtist.
- Monitoring:
 - Follow-up middels klinische en telefonische afspraken gericht op o.a. voorkómen van epileptische aanvallen en het controleren van ontwikkeling, groei en verandering in gezondheid of medicatie
 - Follow-upbezoeken ten minste: initiële afspraak, 1 maand na start dieet, vervolgens elke 3 maanden gedurende eerste jaar en daarna elke 6 maanden. Zie tabel 4 voor aanbevolen laboratoriumbepalingen.
 - Bloed- en urineafname voor start dieet.
 - Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, antropometrische maten (lengte, gewicht, hoofdomtrek), voedingsintake, gedrag, slapen en ouderlijke stress.
 - Globaal wordt het onderstaande schema aangehouden. Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieet veranderingen, zullen frequentere controles soms nodig zijn.

<u>Leeftijd</u>	<u>Follow-up</u>
Start dieet	na 1 maand, na 3 maanden
0 - 3 jaar	4x per jaar
Vanaf 3 jaar	2x per jaar

Duotherapie: pyridoxine en argininesuppletie^[16, 17]

- Methode:
 - Bespreken van knelpunten en eventuele bijwerkingen van de arginine
- Beleid:
 - Evalueren van dosering van arginine en zo nodig bijstellen
- Monitoring:
 - Follow-up middels klinische en telefonische afspraken gericht op o.a. voorkómen van epileptische aanvallen en het controleren van ontwikkeling, groei en verandering in gezondheid of medicatie
 - Follow-upbezoeken ten minste: initiële afspraak, 1 maand na start arginine, vervolgens elke 3 maanden gedurende eerste jaar en daarna elke 6 maanden. Zie tabel 4 voor aanbevolen laboratoriumbepalingen.
 - Bloed- en urineafname vóór start arginine.

- Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, antropometrische maten (lengte, gewicht, hoofdomtrek), voedingsintake, gedrag, slapen en ouderlijke stress.
- Globaal wordt het onderstaande schema aangehouden. Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieetveranderingen, zullen frequentere controles soms nodig zijn.

Leeftijd	Follow-up
Start arginine	na 1 maand, na 3 maanden
0 - 3 jaar	4x per jaar
Vanaf 3 jaar	2x per jaar

Tripeltherapie: pyridoxine, lysinebeperkt dieet en argininesuppletie (aangepast o.b.v. [9]), [17]

- Methode:
 - Bespreken van knelpunten en eventuele bijwerkingen van het dieet en argininesuppletie.
- Beleid:
 - Geven van informatie omtrent dieet.
 - Evalueren van dosering van arginine en zo nodig bijstellen.
 - Standaard begeleiding door diëtist.
- Monitoring:
 - Follow-up middels klinische en telefonische afspraken gericht op o.a. voorkómen van epileptische aanvallen en het controleren van ontwikkeling, groei, gedrag en verandering in gezondheid of medicatie.
 - Follow-upbezoeken ten minste: initiële afspraak, 1 maand na start dieet, vervolgens elke 3 maanden gedurende eerste jaar en daarna elke 6 maanden. Zie tabel 4 voor aanbevolen laboratoriumbepalingen.
 - Bloed- en urineafname vóór start tripeltherapie.
 - Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, antropometrische maten (lengte, gewicht, hoofdomtrek), voedingsintake, gedrag, slapen en ouderlijke stress.
 - Globaal wordt onderstaand schema aangehouden. Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieetveranderingen, zullen frequentere controles soms nodig zijn.

Leeftijd	Follow-up
Start dieet	na 1 maand, na 3 maanden
0 - 3 jaar	4x per jaar
Vanaf 3 jaar	2x per jaar

Laboratoriumonderzoek

Parameter	Rationale	Na start dieet	Follow-up	
			0-3 jaar	Vanaf 3 jaar
α-AASA (urine), PA (bloedspots), P6C indien venapunctie	effect op metaboliëten lysinedegradatie	1 maand, 3 maanden	elke 3 maanden	elke 6 maanden
Lysine, overige aminozuren (plasma of bloedspots), tryptofaan, 5HIAA (plasma)	controle deficiënties, compliantie	1 maand, 3 maanden	maandelijks (0-1 jaar) elke 3 maanden (1-3 jaar)	elke 6 maanden

Albumine, pre-albumine, ijzerparameters, calcium, fosfaat, 25-OH-vitamine D3, zink, selenium, volledig bloedbeeld, foliumzuur, vitamine B12 (serum of plasma)	controle deficiënties	1 maand, 3 maanden	elke 6 maanden	elke 6 maanden
B6 vitameren, neurotransmitters: HVA, 5HIAA, 5-MTHF, Peak X indien neurotransmitters bepaald worden, aminozuren (CSF)	risico serotonine-deficiëntie en <i>large neutral amino acid deficiency</i> (o.a. tryptofaan)	bij verdenking serotoninedeficiëntie of <i>large neutral amino acid deficiency</i> of indien patiënt om andere redenen onder narcose moet worden gebracht.		

Prikinstructie

- Beleid:
 - Instructie aan patiënt en ouders over het maken van een bloedspotkaartje door een (gespecialiseerd) verpleegkundige of doktersassistent.
 - Bij prikangst: extra begeleiding door pedagogisch medewerker.

Groei

- Problemen:
 - Afbuigende groeicurve
- Methode:
 - Meten van schedelomtrek, lengte, gewicht bij poliklinische controle
 - Groeicurve bijhouden
- Beleid:
 - Bij afwijkende groeicurve:
 - Groei vervolgen
 - Eventuele oorzaak achterhalen (tekort aminozuren, rachitis?)
 - Bij tekort lysinedieet aanpassen
 - Bij persisterende groeiachterstand zonder duidelijke oorzaak doorverwijzing (kinder)endocrinoloog overwegen.

Neurologische problemen

- Problemen:
 - Bij 20% van de patiënten met PDE-ALDH7A1 is epilepsie niet volledig onder controle met pyridoxine monotherapie
- Methode:
 - Anamnese omtrent epilepsie, andere neurologische klachten
 - Neurologisch onderzoek
- Beleid:
 - Indien nodig aanpassen dosering pyridoxine.
 - Starten met tripeltherapie indien nog op mono- of duotherapie
 - Indien epilepsie niet onder controle is, kan ervoor worden gekozen om de kinderneuroloog als hoofdbehandelaar aan te stellen.
 - EEG op indicatie.
 - MRI op indicatie; onder andere micro- of macrocefalie, neurologische afwijkingen, onvoldoende controle epilepsie.

Cognitieve ontwikkeling

- Problemen:
 - Bij 75% van de patiënten met PDE-ALDH7A1 wordt een cognitieve achterstand vastgesteld onder behandeling met pyridoxine (zelfs wanneer de epilepsie volledig onder controle is).
- Methode:
 - Anamnese van patiënt en ouders en observatie van gedrag
 - Eventueel informatie inwinnen bij school
- Beleid:
 - Standaard doorverwijzing naar kinderpsycholoog
 - Vanaf leeftijd 18 maanden: ontwikkelingsonderzoek en/of neuropsychologisch onderzoek en cognitieve testen, afhankelijk van leeftijdscategorie en niveau (zie tabel 5)
 - Indien monotherapie: test op leeftijd 2 jaar, 5 jaar, 12 jaar, 16 jaar, max. 1 uur per keer.
 - Indien duo- of tripeltherapie: elke 2 jaar
 - Bij therapiewijziging: vóór de wijziging een neuropsychologisch onderzoek afnemen en deze na twee jaar herhalen.

Niveau 4	75% van 14 patiënten heeft een ontwikkelingsachterstand/cognitieve beperking. ^[1]
----------	--

Tabel 5. Cognitieve testen naar leeftijd		
Leeftijd vanaf	Ontwikkelings-/IQ-test	Gedragsvragenlijst
Neonataal	Geen	Geen
18 maanden	Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Bayley-III)	Geen
3 jaar	Bayley of WPPSI-IV (<i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – 4th Edition</i>)	Geen
6 jaar	WPPSI-IV of WISC-III/-IV (<i>Wechsler Intelligence Scale for Children 3rd /4th Edition</i>)	<i>Child Behaviour Checklist</i> 6-18 jaar (CBCL) of <i>Developmental Behaviour Checklist</i> (4-18 jaar met verstandelijke beperking) en <i>Teacher Report Form</i> 6-18 jaar (TRF)
10 jaar	WISC-III/-IV	<i>Child Behaviour Checklist</i> 6-18 jaar (CBCL) of <i>Developmental Behaviour Checklist</i> (4-18 jaar met verstandelijke beperking) en <i>Teacher Report Form</i> 6-18 jaar (TRF)
16 jaar	WISC-III/-IV	<i>Child Behaviour Checklist</i> 6-18 jaar (CBCL) of <i>Developmental Behaviour Checklist</i> (4-18 jaar met verstandelijke beperking) en <i>Teacher Report Form</i> 6-18 jaar (TRF) en/of <i>Youth Self-Report</i> 11-18 jaar (YSR)
>18 jaar	WAIS (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd Edition / 4th Edition</i>) (WAIS-III/-IV)	<i>Adult Behaviour Checklist</i> >18 jaar (ABCL) en/of <i>Adult Self-Report >18</i> (ASR) of <i>Vineland Adaptive Behaviour Scales (2nd Edition)</i> (VABS-II) bij verstandelijke beperking)

Zelfstandigheid

- Doelstelling:
 - Begeleiding van patiënt en ouders bij de overgang van de verantwoordelijkheid voor ziekte en behandeling van ouders naar kind.
- Methode:

- Begeleiding van het kind bij het nemen van eigen verantwoordelijkheid door middel van informatieverstrekking over het ziektebeeld.
- Begeleiding van ouders bij het loslaten van de verantwoordelijkheid door het bespreekbaar te maken bij poliklinische controle.
- Doorverwijzing:
 - Indien extra begeleiding voor ouders of kind gewenst is: overweeg doorverwijzing naar psycholoog of maatschappelijk werker.

Sociale situatie

- Methode:
 - Anamnese van patiënt en/of ouders
 - Tijdens poliklinische controle aandacht besteden aan zaken waar een patiënt met PDE-ALDH7A1 en/of ouders tegenaan kunnen lopen, zoals opleiding, werk en vrije tijd, opvoeding, omgang met chronische ziekte, voorlichting aan derden en problemen binnen gezin of familie en voorbereidingen op vakanties.
- Beleid:
 - Patiënt en/of ouders attenderen op tips en adviezen vanuit VKS.
 - Patiënt en/of ouders attenderen op eventuele cursussen voor omgang met chronische ziekten, indien deze binnen het UMC worden aangeboden.
- Doorverwijzing:
 - Bij behoefte aan extra steun of begeleiding doorverwijzen naar maatschappelijk werker.

Transitie

- Doelstelling:
 - Patiënten zo goed mogelijk voorbereiden op overgang van kindergeneeskunde naar volwassen geneeskunde.
- Beleid:
 - Alle patiënten worden overgedragen naar internist metabole ziekten/neuroloog op de leeftijd van 18 jaar, bij voorkeur door middel van een gezamenlijk consult.
 - Alle behandelaren die op volwassen leeftijd niet betrokken kunnen blijven, zoeken een andere behandelaar en voorzien deze van de nodige schriftelijke en mondelinge informatie. Bij voorkeur vindt dit plaats met een gezamenlijk consult, en anders met een schriftelijke en mondelinge overdracht.
 - Kinderen met een zwakbegaafdheid of een verstandelijke beperking kunnen worden verwezen naar een arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG) voor lokale, integrale, handicap-gerelateerde zorg. Bij voorkeur vindt introductie van een AVG plaats voordat de overige transitie van zorg plaatsvindt, zodat deze kan assisteren bij implementatie van een passend (regionaal) zorgnetwerk. AVGs zijn te vinden via www.nvavg.nl. Tevens kan de 'Handreiking transitie van zorg bij adolescenten met een verstandelijke beperking' worden gebruikt.^[22]
 - Cave 'lost to follow-up' met name bij mild aangedane patiënten en patiënten uit een complexe gezinssituatie.

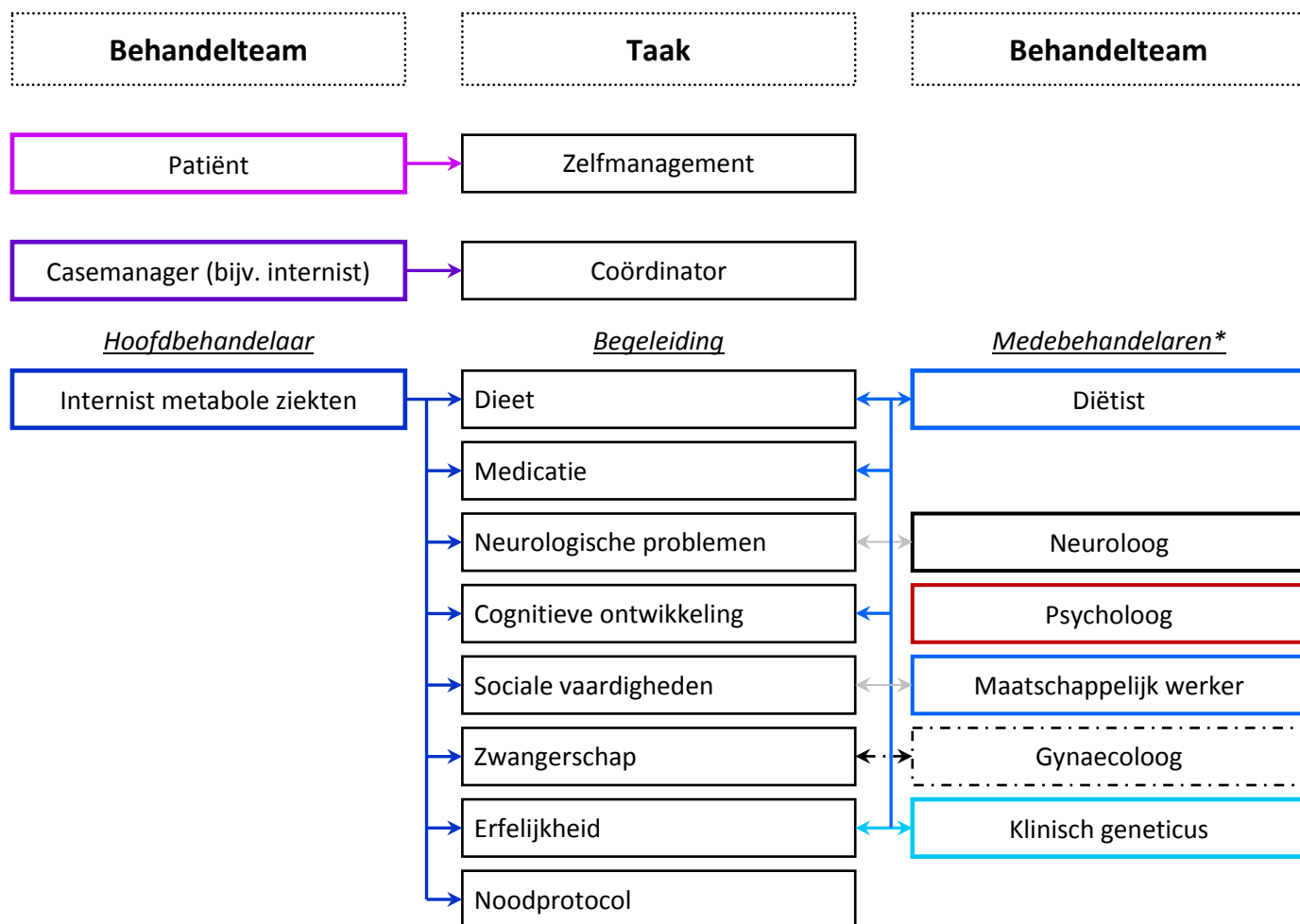
Erfelijkheid

- Beleid:
 - Geven van informatie over erfelijkheid van PDE-ALDH7A1.
 - Indien ouders behoefte hebben aan aanvullende uitleg over de erfelijkheid met betrekking tot de gezins- of familiesituatie, overweeg doorverwijzing naar klinisch geneticus.

Noodprotocol bij koorts

- Uitgangspunt:
 - Opsporen en snel behandelen van de onderliggende oorzaak van een (dreigende) katabole situatie.
- Patiënt en/of ouders moeten duidelijk geïnstrueerd zijn over/om:
 - De noodzaak van het noodprotocol.
 - De inhoud van het noodprotocol.
 - Wanneer zij contact moeten opnemen met hun behandelaar.
 - Het protocol te allen tijde beschikbaar te hebben.
- Voor elke patiënt wordt een individueel noodprotocol opgesteld. Hierin staat:
 - Welke acties een patiënt thuis kan ondernemen indien hij katabool dreigt te worden (ongeacht de oorzaak).
 - Wanneer een patiënt contact op moet nemen met de behandelend arts of diens waarnemer, en hoe de patiënt deze 24/7 kan bereiken.
 - Duidelijke instructies voor behandelaar bij dreigende ontregeling:
 - Welke maatregelen er genomen kunnen worden.
 - Welke parameters van belang zijn.
 - Welke behandeling wanneer moet worden ingesteld.

Begeleiding – Volwassenen



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

Poliklinische controles

Globaal vinden 1-4 poliklinische controles per jaar plaats. Bij veranderingen, zoals zwangerschap, zullen vaker controles nodig zijn.

De internist of neuroloog stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten van belang:

Dieet

Globaal vindt één keer per jaar poliklinische controle plaats. De frequentie is mede afhankelijk van de problematiek en omstandigheden van de patiënt. De controles worden vaak gecombineerd met controle bij de internist en worden verder op de individuele behoefte afgestemd.

Over het algemeen is in de eerste jaren na diagnose veel contact met de diëtist. Op latere leeftijd wordt de frequentie van de controles afgebouwd. Als er tussen de controles door nog vragen zijn met betrekking tot het dieet – bijvoorbeeld omdat de levenssituatie duidelijk verandert – kan er telefonisch of (in de meeste centra) via e-mail contact worden opgenomen met de diëtist.

- Doelstelling:
 - Op (langetermijn) epileptische aanvallen controleren en neuropsychologische profielen normaliseren en voorkómen van schade en achteruitgang
 - Accumulatie α -AASA, P6C minimaliseren/normaliseren
 - Plasmaconcentratie essentiële aminozuren binnen streefwaarden handhaven of bereiken
 - Goede voedingstoestand handhaven of bereiken
 - Katabolisme voorkómen of zo snel mogelijk opheffen.

Dieetmaatregelen

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en het dieet.
 - Begeleiden van de patiënt bij het volgen van het dieet.
 - Aanpassen van dieet aan eventuele veranderingen (bijv. gewichtsveranderingen).
 - Adviseren van de patiënt bij het zoeken van toegestane voedingsmiddelen en alternatieven.

Overige aandachtspunten

- Groei en voedingstoestand:
 - Probleem: Gewichtsproblemen als gevolg van afwijkend dieet.
 - Beleid: Bij afwijkend gewicht dieet hierop aanpassen.
- Laboratoriumuitslagen:
 - Methode: Bespreken van laboratoriumuitslagen en bespreken van de effecten en gevolgen van het dieet op deze uitslagen.
 - Beleid: Adviezen geven met betrekking tot eventuele dieetaanpassingen.
- Voedingsstatus:
 - Problemen:
 - Gewichtsproblemen als gevolg van afwijkend dieet.
 - Voedingsdeficiënties ten gevolge van het aangepaste dieet.
 - Methode:
 - Beoordelen van volledigheid van het dieet.
 - Bepalen van BMI tijdens poliklinische controle.
 - Op indicatie laboratoriumonderzoek op voedingsdeficiënties.
 - Beleid:
 - Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele toepassingen van voedingsmiddelen.

- Bij gewichtsproblemen of voedingsdeficiënties begeleiding door diëtist intensiveren, bij voedingsdeficiënties deze suppleren.
- Noodprotocol:
 - Methode: Uitleg geven over het dieetgedeelte van het noodprotocol.
 - Beleid: Zo nodig bijstellen van noodprotocol.

Medicatie

Pyridoxine monotherapie^[6]

- Methode:
 - Bespreken van knelpunten en eventuele bijwerkingen van pyridoxine
- Beleid:
 - Evalueren van dosering van pyridoxine en zo nodig bijstellen
 - Laboratoriumonderzoek: α -AASA (urine) 1-2 x per jaar
 - Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, antropometrische maten (lengte, gewicht, hoofdomtrek) en voedingsintake.
 - Op indicatie: EMG-zenuwgeleidingsonderzoek

Duotherapie: pyridoxine en lysinebeperkt dieet (aangepast o.b.v. [9])

- Methode:
 - Bespreken van knelpunten of moeilijkheden binnen het dieet
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het dieet
 - Standaard begeleiding door diëtist
- Monitoring:
 - Follow-up middels klinische en telefonische afspraken gericht op o.a. voorkómen van epileptische aanvallen en het controleren van ontwikkeling, psychische gesteldheid en verandering in gezondheid of medicatie.
 - Follow-upbezoeken ten minste: initiële afspraak (labafname vóór start dieet), 3 maanden na start dieet, daarna elke 6 maanden. Indien lang stabiel, 1 keer per 12 maanden. Zie tabel 6 voor aanbevolen laboratoriumbepalingen.
 - Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, lengte, gewicht, voedingsintake en psychische klachten.
 - Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieetveranderingen, kunnen frequentere controles soms nodig zijn.

Duotherapie: pyridoxine en argininesuppletie^[16, 17]

- Methode:
 - Bespreken van knelpunten en eventuele bijwerkingen van de arginine
- Beleid:
 - Evalueren van dosering van arginine en zo nodig bijstellen
- Monitoring:
 - Follow-up middels klinische en telefonische afspraken gericht op o.a. voorkómen van epileptische aanvallen en het controleren van ontwikkeling, psychische gesteldheid en verandering in gezondheid of medicatie.
 - Follow-upbezoeken ten minste: initiële afspraak (labafname vóór start arginine), 3 maanden na start arginine, daarna elke 6 maanden, indien lang stabiel, 1 keer per 12 maanden. Zie tabel 6 voor aanbevolen laboratoriumbepalingen.
 - Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, lengte, gewicht, voedingsintake en psychische klachten.

- Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieetveranderingen, kunnen frequentere controles soms nodig zijn.

Tripeltherapie: pyridoxine, lysinebeperkt dieet en argininesuppletie ^{[17]; aangepast o.b.v. [9]}

- Methode:
 - Bespreken van knelpunten en eventuele bijwerkingen van het dieet en argininesuppletie
- Beleid:
 - Geven van informatie omtrent dieet
 - Evalueren van dosering van arginine en zo nodig bijstellen
 - Standaard begeleiding door diëtist
- Monitoring
 - Follow-up middels klinische en telefonische afspraken gericht op o.a. voorkómen van epileptische aanvallen en het controleren van ontwikkeling, psychische gesteldheid en verandering in gezondheid of medicatie
 - Follow-upbezoeken ten minste: initiële afspraak (labafname vóór start tripeltherapie), 3 maanden na start dieet, daarna elke 6 maanden, indien lang stabiel, 1 keer per 12 maanden. Zie tabel 6 voor aanbevolen laboratoriumbepalingen.
 - Tijdens afspraak ten minste aandacht besteden aan: vitale parameters, lichamelijk en neurologisch onderzoek, antropometrische maten (lengte, gewicht, hoofdomtrek), voedingsintake en psychische klachten.
 - Op sleutelmomenten, zoals bij ziek zijn en dieetveranderingen, zullen frequentere controles soms nodig zijn.

Laboratoriumonderzoek

Tabel 6. Aanbevolen bepalingen voor biochemische en routine follow-up bij volwassenen met duo- of tripeltherapie ^(aangepast o.b.v. [9])			
Parameter	Rationale	Na start dieet	Follow-up
α-AASA (urine), PA (bloedspots), P6C indien venapunctie	effect op metabolieten lysinedegradatie	3 maanden, elke 6 maanden, indien stabiel elke 12 maanden	elke 6 maanden
Lysine, overige aminozuren (plasma of bloedspots), tryptofaan, 5HIAA (plasma)	controle deficiënties, compliantie	3 maanden, elke 6 maanden, indien stabiel elke 12 maanden	elke 6 maanden
Albumine, pre-albumine, ijzerparameters, calcium, fosfaat, 25-OH-vitamine D3, zink, selenium, volledig bloedbeeld, foliumzuur, vitamine B12 (serum of plasma)	controle deficiënties	3 maanden, elke 6 maanden, indien stabiel elke 12 maanden	elke 6 maanden
B6 vitameren, neurotransmitters HVA, 5HIAA, 5-MTHF, Peak X indien neurotransmitters bepaald worden, aminozuren (CSF)	risico serotonine-deficiëntie en <i>large neutral amino acid deficiency</i> (o.a. tryptofaan)	bij verdenking serotoninedeficiëntie of <i>large neutral amino acid deficiency</i> of indien patiënt voor andere onderzoeken onder narcose moet worden gebracht.	

Neurologische problemen

- Problemen:
 - Bij 20% is epilepsie niet volledig onder controle met pyridoxine monotherapie.
- Methode:
 - Anamnese omtrent epilepsie, andere neurologische klachten.
 - Neurologisch onderzoek volgens Hadders-Algra (filmen).

- **Beleid:**
 - Indien nodig aanpassen dosering pyridoxine.
 - Starten met tripeltherapie indien nog op mono- of duotherapie
 - Indien epilepsie niet onder controle is, wordt neuroloog hoofdbehandelaar.
 - EEG op indicatie.
 - MRI op indicatie.

Cognitieve ontwikkeling

- **Problemen:**
 - Bij 75% van de patiënten met PDE-ALDH7A1 wordt een cognitieve achterstand vastgesteld.
- **Methode:**
 - Anamnese van patiënt en observatie van gedrag.
- **Beleid:**
 - IQ-test: *Wechsler Adult Intelligence Scale III/IV* (WAIS III/IV).
 - Gedragsvragenlijst: *Adult Behaviour Checklist* (ABCL) en *Adult Self-Report >18 jaar* (ASR) of *Vineland Adaptive Behaviour Scales* bij verstandelijke beperking.

Sociale vaardigheden

- Patiënt attenderen op tips en adviezen van VKS (www.stofwisselingsziekten.nl).
- Bij behoefte aan extra steun of begeleiding overleg met eigen huisarts of verwijs door naar maatschappelijk werker of (neuro)psycholoog voor ondersteuning.

Zwangerschap

- **Problemen:**
 - Er is weinig bekend over zwangerschap in patiënten met PDE-ALDH7A1.
- **Beleid:**
 - Beleid en controle door internist metabole ziekten
 - Continueren pyridoxinebehandeling (i.p. 100 mg/dag) gedurende gehele zwangerschap als behandeling voor moeder
 - Verwijs naar klinische genetica voor dragerschapscreening bij partner
 - Indien dragerschapsstatus partner niet bekend: overweeg prenatale diagnostiek om ALDH7A1-mutaties aan te tonen dan wel uit te sluiten
 - Indien mutatiestatus pasgeborene niet bekend is: voer direct postpartum biochemisch en genetisch onderzoek uit en start laagdrempelig pyridoxine bij verdenking PDE-ALDH7A1.

Erfelijkheid

- Indien de patiënt behoefte heeft aan aanvullende uitleg over de erfelijkheid met betrekking tot de gezins- of familiesituatie, overweeg doorverwijzing naar klinisch geneticus.

Noodprotocol bij koorts

- **Uitgangspunt:**
 - Opsporen en snel behandelen van de onderliggende oorzaak van een (dreigende) katabole situatie.
- Patiënt moet duidelijk geïnstrueerd zijn over/om:
 - De noodzaak van het noodprotocol.
 - De inhoud van het noodprotocol.
 - Wanneer hij contact moet opnemen met de behandelaar.
 - Het protocol te allen tijde beschikbaar te hebben.
- Voor elke patiënt wordt een individueel noodprotocol opgesteld. Hierin staat:

- Welke acties een patiënt thuis kan ondernemen indien hij katabool dreigt te worden (ongeacht de oorzaak).
- Wanneer een patiënt contact op moet nemen met de behandelend arts of diens waarnemer, en hoe de patiënt deze 24/7 kan bereiken.
- Duidelijke instructies voor de behandelaar bij dreigende ontregeling:
 - Welke maatregelen er genomen kunnen worden.
 - Welke parameters van belang zijn.
 - Welke behandeling wanneer moet worden ingesteld.

Werkdocument poliklinische follow-up PDE-ALDH7A1 kinderen: pyridoxine monotherapie

Frequentie policonroles

Na diagnose	maandelijks en afhankelijk van epilepsiecontrole
0-12 jaar	2-4x per jaar
12-18 jaar	2x per jaar

Spreekkamer

	Anamnese	Lichamelijk onderzoek
<u>Altijd:</u>	Algemeen welzijn Voorkomen van epileptische aanvallen Ziekte-episodes Groei Ontwikkeling Voeding en dieet Medicatie Gedrag Psychosociale aspecten	Lengte Gewicht (+ BMI berekenen) Schedelomtrek (tot 3 jaar) Ontwikkeling (mijlpalen) Neurologisch onderzoek
<u>Jaarlijks:</u>	Kwaliteit van leven Welzijn gezin Noodprotocol	

Laboratoriumonderzoek

<u>Altijd:</u>	α -AASA in urine, PA, P6C, aminozuren bloed
----------------	--

Consulten andere specialisten

<u>1-2 jaarlijks:</u>	Kinderpsychologie (zie 'cognitieve ontwikkeling' voor follow-upschema bij pyridoxine monotherapie en tabel 5)
<u>Op indicatie:</u>	Kinderneurologie, AVG, ergotherapie, fysiotherapie, logopedie, maatschappelijk werk, revalidatiearts

Overig aanvullend onderzoek

<u>1-2 jaarlijks:</u>	Neuropsychologisch onderzoek (zie 'cognitieve ontwikkeling' voor follow-upschema bij pyridoxine monotherapie en tabel 5)
<u>Op indicatie:</u>	MRI, EEG, EMG-geleidingsonderzoek

Werkdocument poliklinische follow-up PDE-ALDH7A1 kinderen: duotherapieën en tripeltherapie

Frequentie policontroles

Start arginine en/of dieet	Na 1 maand, na 3 maanden
0 - 3 jaar	4x per jaar
vanaf 3 jaar	2x per jaar

Spreekkamer

	Anamnese	Lichamelijk onderzoek
<u>Altijd:</u>	Algemeen welzijn Voorkomen van epileptische aanvallen Ziekte-episodes Groei Ontwikkeling Voeding en dieet Medicatie Gedrag Psychosociale aspecten	Lengte Gewicht (+ BMI berekenen) Schedelomtrek (tot 3 jaar) Ontwikkeling (mijlpalen) Neurologisch onderzoek
<u>Jaarlijks:</u>	Kwaliteit van leven Welzijn gezin Noodprotocol	

Laboratoriumonderzoek

Tabel 4. Aanbevolen bepalingen voor biochemische en routine follow-up bij duo- en tripeltherapie ^(aangepast o.b.v. [9])				
Parameter	Rationale	Na start dieet	Follow-up	
			0-3 jaar	Vanaf 3 jaar
α-AASA (urine), PA (bloedspots), P6C indien venapunctie	effect op metaboliëten lysinedegradatie	1 maand, 3 maanden	elke 3 maanden	elke 6 maanden
Lysine, overige aminozuren (plasma of bloedspots), tryptofaan, 5HIAA (plasma)	controle deficiënties, compliance	1 maand, 3 maanden	maandlijks (0-1 jaar) elke 3 maanden (1-3 jaar)	elke 6 maanden
Albumine, pre-albumine, ijzerparameters, calcium, fosfaat, 25-OH-vitamine D3, zink, selenium, volledig bloedbeeld, foliumzuur, vitamine B12 (serum of plasma)	controle deficiënties	1 maand, 3 maanden	elke 6 maanden	elke 6 maanden
B6 vitameren, neurotransmitters HVA, 5HIAA, 5-MTHF, Peak X indien neurotransmitters bepaald worden, aminozuren (CSF)	risico serotonine-deficiëntie en <i>large neutral amino acid deficiency</i> (o.a. tryptofaan)	bij verdenking serotoninedeficiëntie of <i>large neutral amino acid deficiency</i> of indien patiënt om andere redenen onder narcose moet worden gebracht.		

Consulten andere specialisten

<u>Altijd:</u>	Diëtetiek indien dieet
<u>Jaarlijks:</u>	Kinderpsychologie (zie 'cognitieve ontwikkeling' voor follow-upschema bij duo- en/of tripeltherapie en tabel 5)
<u>Op indicatie:</u>	Kinderneurologie, AVG, ergotherapie, fysiotherapie, logopedie, maatschappelijk werker, revalidatiearts

Overig aanvullend onderzoek

<u>Jaarlijks:</u>	Neuropsychologisch onderzoek (zie 'cognitieve ontwikkeling' voor follow-upschema bij duo- en/of tripeltherapie en tabel 5)
<u>Op indicatie:</u>	MRI, EEG, EMG-geleidingsonderzoek

Werkdocument poliklinische follow-up PDE-ALDH7A1 volwassenen: pyridoxine monotherapie

Frequentie policontroles:

>18 jaar

1-2 x per jaar

Spreekkamer

	Anamnese	Lichamelijk onderzoek
<u>Altijd:</u>	Algemeen welzijn Voorkomen van epileptische aanvallen Ziekte-episodes Voeding en dieet Medicatie Psychosociale aspecten	Lengte Gewicht (+ BMI berekenen) Neurologisch onderzoek
<u>Jaarlijks:</u>	Kwaliteit van leven Welzijn gezin Noodprotocol	

Laboratoriumonderzoek

<u>Altijd:</u>	α-AASA in urine
----------------	-----------------

Consulten andere specialisten

<u>Op indicatie:</u>	Neurologie, psychologie, gynaecologie, klinisch geneticus, maatschappelijk werker, revalidatiearts
----------------------	--

Overig aanvullend onderzoek

<u>Op indicatie:</u>	MRI, EEG, EMG-geleidingsonderzoek, neuropsychologisch onderzoek (zie 'cognitieve ontwikkeling' voor follow-upschema bij pyridoxine monotherapie en tabel 5)
----------------------	---

Werkdocument poliklinische follow-up PDE-ALDH7A1 volwassenen: duotherapieën en tripeltherapie

Frequentie policonroles

>18 jaar

3 maanden na start dieet en/of arginine, daarna elke 6 maanden.
Indien lang stabiel, 1 keer per 12 maanden.

Spreekkamer

	Anamnese	Lichamelijk onderzoek
<u>Altijd:</u>	Algemeen welzijn Voorkomen van epileptische aanvallen Ziekte-episodes Voeding en dieet Medicatie Psychosociale aspecten	Lengte Gewicht (+ BMI berekenen) Neurologisch onderzoek
<u>Jaarlijks:</u>	Kwaliteit van leven Welzijn gezin Noodprotocol	

Laboratoriumonderzoek

Tabel 6. Aanbevolen bepalingen voor biochemische en routine follow-up bij volwassenen met duo- of tripeltherapie (aangepast o.b.v. [9])			
Parameter	Rationale	Na start dieet	Follow-up
α -AASA (urine), PA (bloedspots), P6C indien venapunctie	effect op metaboliëten lysinedegradatie	3 maanden, elke 6 maanden, indien stabiel elke 12 maanden	elke 6 maanden
Lysine, overige aminozuren (plasma, bloedspots), tryptofaan, 5HIAA (plasma)	controle deficiënties, compliance	3 maanden, elke 6 maanden, indien stabiel elke 12 maanden	elke 6 maanden
Albumine, pre-albumine, ijzerparameters, calcium, fosfaat, 25-OH-vitamine D3, zink, selenium, volledig bloedbeeld, foliumzuur, vitamine B12 (serum of plasma)	controle deficiënties	3 maanden, elke 6 maanden, indien stabiel elke 12 maanden	elke 6 maanden
B6 vitameren, Peak X, neurotransmitters HVA, 5HIAA, 5-MTHF, Peak X indien neurotransmitters bepaald worden, aminozuren (CSF)	risico serotonine-deficiëntie en <i>large neutral amino acid deficiency</i> (o.a. tryptofaan)	bij verdenking serotoninedeficiëntie of <i>large neutral amino acid deficiency</i> of indien patiënt voor andere onderzoeken onder narcose moet worden gebracht.	

Consulten andere specialisten

<u>Altijd:</u>	Diëtetiek
<u>Op indicatie:</u>	Neurologie, psychologie, gynaecologie, klinisch geneticus maatschappelijk werk, revalidatiearts

Overig aanvullend onderzoek

<u>Op indicatie:</u>	MRI, EEG, EMG-geleidingsonderzoek, neuropsychologisch onderzoek (zie 'cognitieve ontwikkeling' voor follow-upschema bij pyridoxine monotherapie en tabel 5)
----------------------	---

Template Noodprotocol kinderen met PDE-ALDH7A1

Naam: _____

Geboortedatum: _____

Deze richtlijn is uitsluitend bedoeld voor spoedsituaties. Lees dit protocol zorgvuldig. Snelle en adequate behandeling is noodzakelijk om levensbedreigende complicaties te voorkómen.

Disclaimer

Dit template noodprotocol is slechts een richtlijn en dient niet te worden gevolgd als het definitieve behandelvoorschrift zonder consult van een metabool specialist. Het is bedoeld als basis voor een nader te specificeren, persoonlijk noodprotocol.

Spoedacties

- Triageer de patiënt direct en met voorrang
- Start [dd/mm/jjjj, uu/mm]
- Neem contact op met de dienstdoend kinderarts metabole ziekten voor verder advies.

Contactgegevens:

- Intern: _____
- Extern, tijdens kantooruren: _____
- Extern, buiten kantooruren: _____

Achtergrond diagnose

_____ [Naam] is bekend bij _____

[Naam hoofdbehandelaar] in _____ [Academisch Centrum] vanwege de diagnose PDE-ALDH7A1.

Doel van behandeling

Voorkómen van epileptische aanvallen ten tijde van ziek zijn.

Maatregelen bij dreigende ontregeling – Thuis

- Pyridoxine verdubbelen tot max. 40 mg/kg/dag (of 500 mg in oudere kinderen en volwassenen) bij temperatuur >38,5 graden, spugen, diarree.
- Natuurlijke eiwitintake met 50% verminderen.
- Innemen van aminozuurmengsel ophogen. Bij gastro-intestinale of innameproblemen eventueel verdunnen, kleinere porties of lagere dosis.
- Innemen van voldoende energie (katabolisme voorkómen).
- Innemen van voldoende vocht.
- Bij koorts paracetamol evt. afgewisseld met NSAID als onderhoud met strikt interval tussen doseringen.
- Contact met huisarts of kinderarts zoals gebruikelijk.

Bij toename epilepsie/status epilepticus: neem contact op met dienstdoende kinderneuroloog en/of bel 112.

Behandeling

Voor uitgebreide behandeladviezen in de acute situatie, zie het zorgpad van de Vereniging voor Kinderen en Volwassenen met stofwisselingsziekten: www.stofwisselingsziekten.nl, Stofwisselingsziekten, Zorgpaden, PDE-ALDH7A1.

Template Noodprotocol volwassenen met PDE-ALDH7A1

Belangrijk

Patiënten met PDE-ALDH7A1 kunnen niet wachten op triage op de SEH maar moeten direct worden gezien en behandeld. Laagdrempelig overleg met de dienstdoend internist metabole ziekten wordt aanbevolen; deze is bereikbaar via de centrale van het ziekenhuis of via lokaal bekende dienstnummers. Indien uw ziekenhuis geen metabool internist heeft, raden we aan te overleggen met een dienstdoend metabool internist van een ander ziekenhuis. Controleer altijd eerst of de patiënt een persoonlijk noodprotocol bij zich heeft. Indien dit niet het geval is: start direct met onderstaande maatregelen, maar controleer tevens z.s.m. of een persoonlijk noodprotocol aanwezig is bij zijn/haar hoofdbehandelaar. Een persoonlijk noodprotocol gaat **ALTIJD** voor onderstaand algemeen noodprotocol. Onderstaand protocol kan worden gevolgd indien op korte termijn geen persoonlijk protocol voorhanden is.

Doel van behandeling

Voorkómen van epileptische aanvallen ten tijde van ziek zijn.

Maatregelen bij dreigende ontregeling – Thuis

- Pyridoxine verdubbelen tot max. 500 mg/dag bij temperatuur >38,5 graden, braken, diarree.
- Natuurlijke eiwitintake met 50% verminderen (neem contact op met diëtist erfelijke stofwisselingsziekten voor gerichte adviezen).
- Innemen van voldoende energie (katabolisme voorkómen, specifieke adviezen via diëtist erfelijke stofwisselingsziekten).
- Innemen van voldoende vocht.
- Bij koorts paracetamol met vaste intervallen (4dd 1000 mg indien geen leverproblemen).
- Neem contact op met de behandelend internist metabole ziekten.

Bij toename epilepsie/status epilepticus neem contact op met de dienstdoend neuroloog van het ziekenhuis waar u onder behandeling bent en/of bel 112.

Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad wordt gebruikt om de best mogelijke zorg te leveren. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang om de kwaliteit van de geleverde zorg te bepalen en te kunnen garanderen:

- Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen is de hoofdbehandelaar ook de casemanager.
- Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts metabole ziekten of kinderneuroloog, of internist metabole ziekten of neuroloog, afhankelijk van wie de hoofdbehandelaar is.
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten of kinderneuroloog is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar voor spoedeisende problemen die gerelateerd zijn aan PDE-ALDH7A1. De bereikbaarheid kan eventueel worden geregeld via de dienstdoend algemeen kinderarts of internist.
- Voor iedere patiënt is er een schriftelijk noodprotocol beschikbaar voor de patiënt en/of ouders en andere personen die bij de zorg voor de patiënt betrokken zijn (o.a. kinderdagverblijf, huisarts en niet-academisch ziekenhuis).
- De leden van het multidisciplinaire behandelteam zijn aanwezig in of beschikbaar voor het UMC.
- De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts/internist metabole ziekten
 - (Kinder)neuroloog
 - (Kinder)psycholoog
 - Diëtist
- De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - Ergotherapeut
 - Fysiotherapeut
 - Gynaecoloog
 - Klinisch geneticus
 - Arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG)
 - Logopedist
 - Maatschappelijk werker
 - Revalidatiearts
 - Laboratoriumspecialist
- De medebehandelaren binnen het behandelteam worden goed geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten en rapporteren actief terug aan deze hoofdbehandelaar.
- Er is schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de kinderarts metabole ziekten en internist metabole ziekten voor optimale overdracht tijdens de transitie van kinderarts naar internist.

- Er is ongeveer één keer per jaar schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten en de huisarts over de huidige situatie van de patiënt.
- U bespreekt met de patiënt en/of ouders op welke termijn de uitslagen van het onderzoek bekend zijn en worden besproken. Als dit niet mogelijk is, worden de patiënt en/of ouders hierover geïnformeerd.
- In opdracht van VKS wordt dit zorgpad iedere drie tot vijf jaar herzien zodat de beschreven zorg aan de nieuwste inzichten voldoet.

Consensus zorgpad Pyridoxine-afhankelijke epilepsie (PDE-ALDH7A1)

Er werd consensus bereikt over dit zorgpad door de afdelingen metabole ziekten van de volgende UMC's:

Datum: [datum]

Kinderartsen:

Amsterdam Universitair Medische Centra
Maastricht Universitair Medisch Centrum
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Universitair Medisch Centrum Groningen
Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
Universitair Medisch Centrum Utrecht

Internisten:

Amsterdam Universitair Medische Centra
Maastricht Universitair Medisch Centrum
Universitair Medisch Centrum Groningen
Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen

Disclaimer

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

In dit zorgpad is op basis van de huidige kennis de optimale begeleiding en behandeling vastgesteld. Dankzij wetenschappelijk onderzoek komt men steeds tot nieuwe inzichten en kan de informatie in dit zorgpad dus verouderen. Daarom wordt dit zorgpad, in opdracht van VKS, iedere 3 tot 5 jaar aangepast aan de meest recente inzichten.

Dit zorgpad is een afspraak tussen behandelaren en patiënten over hoe de optimale zorg bij Pyridoxine-afhankelijke epilepsie eruit moet zien. Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om in overleg bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Naast deze behandelarenversie bestaat er een patiëntenversie van dit zorgpad.

De in dit zorgpad geboden informatie kan niet worden beschouwd als vervanging van een consult of behandeling bij een arts.

Referenties

1. Bok, L.A., et al., *Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy*. Dev Med Child Neurol, 2012. **54**(9): p. 849-54.
2. Mills, P.B., et al., *Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures*. Nat Med, 2006. **12**(3): p. 307-9.
3. Been, J.V., et al., *Epidemiology of pyridoxine dependent seizures in the Netherlands*. Arch Dis Child, 2005. **90**(12): p. 1293-6.
4. Coughlin, C.R., 2nd, et al., *The genotypic spectrum of ALDH7A1 mutations resulting in pyridoxine dependent epilepsy: A common epileptic encephalopathy*. J Inher Metab Dis, 2019. **42**(2): p. 353-361.
5. van Karnebeek, C.D., et al., *Pyridoxine-Dependent Epilepsy: An Expanding Clinical Spectrum*. Pediatr Neurol, 2016. **59**: p. 6-12.
6. Stockler, S., et al., *Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. Mol Genet Metab, 2011. **104**(1-2): p. 48-60.
7. Hunt, A.D., Jr., et al., *Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine*. Pediatrics, 1954. **13**(2): p. 140-5.
8. Marguet, F., et al., *Pyridoxine-dependent epilepsy: report on three families with neuropathology*. Metab Brain Dis, 2016. **31**(6): p. 1435-1443.
9. van Karnebeek, C.D., et al., *Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Consensus Recommendations*. JIMD Rep, 2014. **15**: p. 1-11.
10. Carbasius Weber E, v.V.M., and Visser G., *Dieet bij Metabole Ziekten*. 2011, Utrecht: WKZ/UMC Utrecht.
11. van Karnebeek, C.D., et al., *Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: first evidence and future trials*. Mol Genet Metab, 2012. **107**(3): p. 335-44.
12. Vlaardingbroek, H., et al., *Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism*. Mol Genet Metab, 2006. **88**(2): p. 159-65.
13. Mercimek-Mahmutoglu, S., et al., *Lysine-restricted diet and mild cerebral serotonin deficiency in a patient with pyridoxine-dependent epilepsy caused by ALDH7A1 genetic defect*. Mol Genet Metab Rep, 2014. **1**: p. 124-128.
14. Consultation, R.o.a.J.F.W.U.E., *Energy and protein requirements, in World Health Organization Technical Report Series no. 724*. 1985, reprinted 1987, 1991, WHO, Geneva.
15. Consultation, R.o.a.J.W.F.U.E., *Protein and amino acid requirements in human nutrition, in WHO Technical Report Series 935*. 2007, WHO Geneva.
16. van Karnebeek, C.D. and S. Jaggumantri, *Current treatment and management of pyridoxine-dependent epilepsy*. Curr Treat Options Neurol, 2015. **17**(2): p. 335.
17. Pena, I.A., A. MacKenzie, and C.D.M. Van Karnebeek, *Current knowledge for pyridoxine-dependent epilepsy: a 2016 update*. Expert Rev Endocrinol Metab, 2017. **12**(1): p. 5-20.
18. Al Teneiji, A., et al., *Phenotype, biochemical features, genotype and treatment outcome of pyridoxine-dependent epilepsy*. Metab Brain Dis, 2017. **32**(2): p. 443-451.
19. Coughlin, C.R., 2nd, et al., *Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: Neurodevelopmental outcome*. Mol Genet Metab, 2015. **116**(1-2): p. 35-43.
20. Gallagher, R.C., et al., *Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy*. Ann Neurol, 2009. **65**(5): p. 550-6.
21. Vallat, C., et al., *Treatment with vigabatrin may mimic alpha-aminoacidic aciduria*. Epilepsia, 1996. **37**(8): p. 803-5.

22. Transitie, L.W., et al., *Handreiking transitie van zorg bij adolescenten met een verstandelijke beperking*. 2013.

1. Gospe SM Jr. *Pyridoxine-dependent Epilepsy*. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle ;1993-2019. 2001 [updated 2017 Apr].