

In dit nummer onder andere:

Matched care bij de huisarts

Cognitieve veroudering bij epilepsie

Genetische obesitas

Zintuigproblematiek bij 22q11.2
deletiesyndroom

nvavg

nederlandse vereniging van artsen
voor verstandelijk gehandicapten

Tijdschrift voor Artsen voor
Verstandelijk Gehandicapten

Jaargang 38 - nr. 3
September 2020

tavag





Het TAVG is het verenigingsblad van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG). Deze vereniging, opgericht in 1981, stelt zich ten doel: het handhaven, c.q. verbeteren van de kwaliteit van de medische dienstverlening in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap, onder meer door:

- het bevorderen van de onderlinge gedachtewisseling en samenwerking van artsen in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap;
- het bevorderen van meningsvorming en standpuntbepaling t.a.v. onderwerpen die van belang kunnen zijn voor de organisatie en het functioneren van de medische dienst-verlening in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap.

De vereniging telt ongeveer 300 leden. Het lidmaatschap staat open voor artsen, werkzaam in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap.

Het TAVG streeft ernaar vier maal per jaar te verschijnen. De redactie stelt zich ten doel alle artsen, die werkzaam zijn in de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap, op de hoogte te stellen van ontwikkelingen binnen dit vakgebied. Daartoe maakt zij gebruik van verslagen van studiedagen, congressen, van oorspronkelijke artikelen, casuïstiek, boekbesprekingen, het aankondigen van nieuwe initiatieven, van ingezonden stukken en voorts van alles wat aan het bereiken van de doelstelling kan bijdragen.

Inhoudsopgave

Redactioneel	111
Met de kennis en technieken van nu	111
Oproep	112
De NVAVG schrijft geschiedenis	112
Artikelen	113
Bouwen aan kennisketens	113
Justin (Column)	116
Matched care bij de huisarts voor volwassenen met een lichte verstandelijke beperking (LVB) en psychische problemen	117
Expertisecentrum genetische syndromen van 's Heeren Loo	119
Zintuigproblematiek bij 22q11.2 deletiesyndroom	123
The power of 1: N-of-1 studies - Als alternatief voor grote trials bij mensen met zeldzame genetische syndromen	128
Vergeet mij niet - Cognitieve veroudering bij epilepsie en een verstandelijke beperking	131
Ontwikkeling van het 'Diagnostisch Instrument Adaptief Gedrag' (DIAG)	133
Gebruik van protonpompremmer bij reflux klachten in de verstandelijk gehandicaptenzorg	137
Genetische obesitas en syndromen: vanuit perspectief van de diëtist VG	140
An exploratory study on Smith Magenis syndrome: differences in weight and lipid profiles between patients with a 17p11.2 deletion and patients with a RAI1 gene mutation	145
Psychose en bewegingsstoornissen bij een adolescent met 22q11.2 deletiesyndroom (Psychosis and movement disorders in an adolescent with 22q11.2 deletion syndrome)	151
Progressieve intellectuele en neurologische achteruitgang bij kinderen met een erfelijke metabole ziekten	155
Diversen	159
Lockdown en autisme - Vloek of zegen?	159
Vacatures	162
Save the date - Lustrumfeest	171

Bestuur

Matijn Coret, voorzitter
Gerard Asma, penningmeester
Marijke Meijer, secretaris
Bas Castelein, lid
Miriam ter Horst, lid
Annefloor Mulder, lid
Nienke van der Schaaf, lid
Gerjanne Vlasveld, lid
Elke Baars, lid namens de VAAVG

Secretariaat

Petra Lubbers
E-mail: secretariaat@nvavg.nl
Tel.: 0878-759338 (parttime bezet)

Lidmaatschap NVAVG

Meer informatie over het lidmaatschap lees je op onze website.

Website

www.nvavg.nl

Met de kennis en technieken van nu



Erik Boot^{1,2,3}



Agnies van Eeghen^{1,4,5}

¹ Advisium, 's Heeren Loo, Amersfoort

² Afdeling psychiatrie en neuropsychologie, Universiteit Maastricht, Maastricht

³ The Dalglish Family 22q Clinic, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

⁴ Afdeling kindergeneeskunde, Amsterdam UMC

⁵ ENCORE expertisecentrum voor erfelijke neurocognitieve aandoeningen en afdeling geneeskunde voor verstandelijk gehandicapten, Erasmus MC, Rotterdam

De kern van het werk van de AVG is 'gericht op het voorkomen, behandelen en beperken van (handicapgebonden) somatische en psychische problematiek bij mensen met een verstandelijke beperking' (NVAVG Visiedocument 2020). Sinds de erkenning van het medisch specialisme geneeskunde voor verstandelijk gehandicapten twintig jaar geleden is hierin een grote kwaliteitsslag gemaakt. Met name is er een enorme toename in de kennis over prevalenties van gezondheidsproblemen en samenwerking met de eerste lijn, voor een belangrijk deel vergaard door de leerstoelen in Rotterdam en Nijmegen. Het grootste deel van deze kennis betreft echter de gehele populatie, een nogal heterogene groep. Toch zijn er nu al meer dan 1500 zeldzame genetische syndromen bekend. Met de komst van nieuwe technieken waaronder de microarray en next-generation sequencing kunnen we inmiddels bij meer dan 50% van de mensen met een matig tot ernstige verstandelijke beperking een etiologische diagnose stellen.¹ Wij pleiten ervoor dat in de multidisciplinaire zorg en het wetenschappelijk onderzoek veel explicieter rekening wordt gehouden met de etiologie van de verstandelijke beperking.

Bij mensen met genetische syndromen en hun omgeving is er een grote behoefte aan efficiënte en gepaste zorg en aan informatie over de prognose. Mede dankzij veel Nederlandse AVG's weten we steeds meer over manifestaties bij volwassenen. Deze kennis wordt vertaald in richtlijnen en is voor het handelen van de AVG en (inter)nationale collega's van groot belang. Er is echter nog een grote kloof tussen het fundamenteel onderzoek en de dagelijkse praktijk van de AVG. Omgekeerd hebben AVG's klinische vragen die door fundamenteel onderzoek zouden kunnen worden opgelost. Waarom bijvoorbeeld verloopt veroudering bij specifieke syndromen anders? En welke therapieën kunnen worden ingezet voor syndroom-specifieke problemen? De ontwikkelingen in genetica, fundamenteel- en klinisch onderzoek vragen om een hele andere vorm van samenwerking en multidisciplinair werken dan we als AVG meestal gewend zijn.

Het belang van syndroom-gerichte zorg en wetenschappelijk onderzoek is bij iedereen bekend, met Downsyndroom als voorbeeld van een genetische subpopulatie waar dit duidelijk heeft geleid tot betere multidisciplinaire zorg op alle levensdomeinen. Doordat we weten dat iemand met Downsyndroom een hoog risico heeft op het krijgen van Alzheimer dementie op jonge leeftijd kunnen we cliënten en hun families informeren over de gezondheidsrisico's (counseling), kunnen we een risico-inschatting maken met tijdige diagnostiek en preventie ('health watch'), kunnen we onderzoeken laten die we bij andere cliënten wel zouden doen (voorkomen van overdiagnostiek), kunnen we rekening houden met een ander bijwerkingenprofiel en/of effect van medicatie (optimaliseren medicatie-strategie) en op termijn hopelijk gebruik maken van interventies die het natuurlijk beloop van de aandoening verbeteren (disease-modifying treatments). Prachtig voorbeeld van 'personalised medicine' in de VG-zorg.

Maar wat willen we en wat is haalbaar?

Voor genetische diagnostiek zou het uitgangspunt zou moeten zijn 'ja, tenzij.' Niet alleen bij het bestaan van een hulpvraag, dysmorphe kenmerken en/of een positieve familie-anamnese. Multidisciplinaire beeldvorming en zorg begint bij de etiologische diagnose. Niet vrijblijvend dus. Bij een gestelde etiologische diagnose dient passende zorg gezocht te worden, zoals bij Downsyndroom. Een belangrijk deel kan op reguliere AVG-poli's worden geboden. Passende zorg houdt ook in dat we nieuwe kennis verwijzen naar centra waar expertise en kennis gebundeld worden, daar gerichte adviezen krijgen en gelijktijdig kennis vergaren. Zo zijn er door de Nederlandse Federatie van Universitair medische centra (NFU) erkende expertisecentra voor genetische syndromen (www.nfu.nl) welke periodiek advies geven op syndroom-specifieke zorg. Het nieuwe expertisecentrum genetische syndromen van 's Heeren Loo (zie elders in dit nummer) is een voorbeeld van hoe de VG-sector deze academische zorg kan aanvullen. Ook waar er geen NFU-

erkend expertisecentrum beschikbaar is. Van een aantal van deze (o.a. Tubereuze Sclerose Complex, Smith Magenis syndroom, 22q11.2 deletie syndroom) vindt u in dit nummer van het TAVG voorbeelden van recente initiatieven, gericht op verbetering van klinische zorg, wetenschappelijk onderzoek en scholing. Eén van de uitdagingen voor de AVG zal zijn om de razendsnelle ontwikkelingen en nieuwe kennis over genetische syndromen bij te houden. Daar ligt een belangrijke rol voor de AVG-opleiding. AVG's zullen goed moeten kunnen omgaan met wetenschappelijke literatuur en daar ook toegang toe hebben. En collega's zoals gedragswetenschappers en begeleiders syndroom-specifieke informatie verschaffen. Zo kan je als AVG goede zorg leveren afgestemd op het individu.

Parallel hieraan zou in wetenschappelijk onderzoek bij mensen met een verstandelijke beperking altijd melding moeten worden gemaakt van de genetische etiologie van de geïncludeerde proefpersonen. Afhankelijk van de onderzoeken zou de mate van specificering (bv. type mutatie) kunnen worden bepaald.

Natuurlijk kan niet elke AVG alles over alle genetische syndromen weten en wetenschappelijk onderzoek verrichten. Individuele AVG's kunnen ook bijdragen aan onderzoek door inbreng van gegevens. In samenwerking met NfU-erkende expertisecentra en andere partijen kunnen AVG's samenwerken met academische centra en zich specialiseren in specifieke aandoeningen. Adopteer een syndroom! Toegang tot literatuur kan via die centra worden geregeld. De kracht van de AVG is dat hij/zij dé aangewezen specialist is die het beloop goed kan volgen en de kliniek ziet.

Laten we de kennis en technieken van nu maximaal inzetten. Daarmee kunnen we, 'genes first', een nieuwe kwaliteitsslag maken in de geneeskunde voor mensen met een verstandelijke beperking.

Literatuur

1. Vissers LELM, Gilissen C, Veltman JA. Genetic Studies in Intellectual Disability and Related Disorders. *Nat Rev Genet.* 2016 Jan;17(1):9-18. ■

Oproep

De NVAVG schrijft geschiedenis

Wij, Willemijn Veraart-Schretlen en Frans Ewals, beschrijven momenteel de geschiedenis van de NVAVG. Vanaf eind 2020 verschijnt dit in delen in het TAVG.

Gezocht: materiaal uit de eerste jaren van de NVAVG

Uit de eerste jaren (de periode van 1980 tot 1990) hebben we maar weinig geschreven materiaal. Zo ontbreken de eerste en tweede jaargang van het TAVZ, de voorganger van het TAVG.

Kun je ons helpen?

Heb je als oud-bestuurslid nog bestuursstukken op zolder liggen? Of kon je het niet over je hart verkrijgen om die oude TAVZ'en weg te doen? Misschien heb je nog interessant fotomateriaal? We houden ons aanbevolen.

Mail naar wschretlen@gmail.com en frans.ewals@quicknet.nl als je ons kunt helpen de 'witte vlekken' in onze geschiedenis te dichten. ■

Bouwen aan kennisketens



Bas Bijl

*Programmaleider
Wetenschappelijk Onderzoek &
Kennismanagement,
's Heeren Loo, Amersfoort*

Kennis is een belangrijke brandstof voor professionele zorg. Goed onderbouwde kennis hebben we nodig om mensen met complexe en intensieve zorgvragen de best mogelijke zorg te bieden. Zorg die aansluit bij individuele vragen en behoeften van mensen met verstandelijke beperkingen, en hun naasten. 's Heeren Loo investeert in kennisbeleid en wetenschappelijk onderzoek. Daardoor beschikken we over een goede kennisinfrastructuur die kennisontwikkeling een stevige basis verschaft en tot zichtbare resultaten leidt. Maar om de verbinding tussen wetenschap en praktijk verder te versterken ontwikkelen we kennisketens, samen met externe partners.

Visie en besturingsfilosofie

Onze werkprocessen zijn erop gericht om de samenwerking tussen professional, cliënt en familie/naasten te ondersteunen. Die driehoek is het ankerpunt van 's Heeren Loo. We willen onze cliënten (en hun naasten) excellente zorg bieden en daarvoor 'doen wat werkt', evidence-based diagnostiek, begeleiding en behandeling bieden. Om die ambitie waar te maken is continue kennisontwikkeling en zorginnovatie nodig. In de visie van 's Heeren Loo zijn ontwikkeling en innovatie essentieel om als organisatie belangrijke beloftes waar te kunnen maken: een 'goed leven' voor cliënten en 'mooi werk' voor professionals (zie <https://www.sheerenloo.nl/>).

Kennisontwikkeling in netwerken

Met ons kennisbeleid willen wij bijdragen aan de professionalisering van de zorg en dienstverlening in de sector. Kennis ontwikkelen doen we in samenwerking en co-creatie met in- en externe kennispartners. Van oververeeniging tot universiteit, en van cliënt tot klinisch expert. Deze netwerken zijn gericht op specifieke cliëntgroepen of inhoudelijke vraagstukken. Ze opereren soms los van elkaar, soms zijn zij ook weer met elkaar verbonden; sommige netwerken zijn gestoeld op een structureel samenwerkingsverband, andere hebben een meer ad

hoc karakter. Bij elkaar bepalen deze netwerken voor een belangrijk deel en al langere tijd onze kennisinfrastructuur.

Zichtbare resultaten

In 2012 is het programma 'Wetenschappelijk Onderzoek & Kennismanagement' (WOK) gestart. In het programma worden initiatieven, processen en projecten voor kennisontwikkeling en kennisdeling gestimuleerd, gecoördineerd en begeleid. Terugkijkend kunnen we vaststellen dat het programma tot zichtbare resultaten heeft geleid.

Zo is voor de ontwikkeling van onze kennisinfrastructuur de oprichting van of aansluiting bij een aantal academische werkplaatsen (zie Box 1) van grote waarde gebleken. Academische werkplaatsen zijn structurele samenwerkingsverbanden tussen universiteiten/hogescholen en zorginstellingen, met als doel gefundeerde, voor de praktijk bruikbare kennis te ontwikkelen. In deze context hebben verschillende professionals van 's Heeren Loo een promotieonderzoek met succes afgerond.¹⁻⁴

Box 1. Academische werkplaatsen en 's Heeren Loo.

's Heeren Loo participeert in verschillende Academische werkplaatsen (AW).

- In 2012 hebben we samen met de Vrije Universiteit een AW opgericht die zich richt op de thema's 'Autonomie en vrijheid', 'Gezin, zorg en levensloop' en 'Ontwikkelingsbewust ondersteunen en zorgen'.
- Sinds 2013 werken we met de Rijksuniversiteit Groningen/Orthopedagogiek samen in de academische werkplaats 'Opvoeding en Ondersteuning van personen met (zeer) ernstige verstandelijke en meervoudige beperkingen'.
- Begin 2019 zijn Hanzehogeschool Groningen en Koninklijke Visio tot dit samenwerkingsverband toetreden.
- In 2015 zijn we toetreden tot de AW 'Sterker Op Eigen Benen', dat een consortium is van negen zorginstellingen in de VG-sector plus het Radboudumc (Eerstelijns Geneeskunde voor mensen met een verstandelijke beperking).
- De AW 'Verstandelijke Beperking en Geestelijke Gezondheid' hebben we in 2019 opgericht, samen met UMC Groningen (Huisartsgeneeskunde en Psychiatrie), Centrum VB & Psychiatrie, De Trans, Espria, GGZ Drenthe en Vanboeijen.

Mede onder invloed van deze werkplaatsen is een klimaat ontstaan waarin het doen van (wetenschappelijk) onderzoek (door klinische professionals) steeds vanzelfsprekender en aantrekkelijker is geworden. Dat moge blijken uit het groeiend aantal collega's dat bezig is met een promotieonderzoek (momenteel 8, inclusief de drie promovendi verbonden aan het Expertisecentrum Genetische Syndromen). Maar ook op andere manieren zijn er behandelaren die onderzoek doen, als post-doc (2 collega's), als scientist-practitioner (4 medewerkers), als 'praktijkonderzoeker' (7 keer). (Zie voor meer voorbeelden <https://www.sheerenloo.nl/expertise-behandeling/wetenschappelijk-onderzoek>).

Bij praktijkonderzoek, meestal kleinschalig van opzet, staat de eigen klinische praktijk van professionals in het middelpunt. De belangstelling hiervoor is de laatste jaren sterk toegenomen. Illustratief hiervoor is de overtekening van de introductiecursus 'De kracht van N=1-onderzoek', die door het WOK in 2019 werd aangeboden. De grote animo liet zien – door menig cursist bevestigd – dat veel professionals de behoefte hadden om de door hen uitgevoerde behandelingen op effectiviteit te onderzoeken (en in een groot aantal gevallen ook daadwerkelijk hebben onderzocht of daarmee nog bezig zijn). Vanuit het WOK stimuleren we dit type onderzoek van harte. Niet alleen omdat het bruikbare praktijkkennis oplevert, maar ook vanwege zijn potentiële bijdrage aan een vruchtbaar onderzoeksklimaat.

Vernieuwing van infrastructuur en doorstroming van verkeer

We zijn erg blij met alle positieve ontwikkelingen en resultaten die hieruit voortvloeien. Echter, we merkten ook dat ontwikkelde kennis niet altijd vanzelfsprekend in de praktijk landt, in de context van de 'driehoek'. En andersom vertalen praktijkvragen zich niet automatisch in nieuwe onderzoeks- of ontwikkelprojecten. Het 'verkeer' lijkt wel eens te verstoppelen en zulke congestie remt kwaliteitsverbetering.

Deze analyse was het startpunt voor de doorontwikkeling van de bestaande infrastructuur. Met als belangrijk oogmerk om het verkeer tussen ontwikkelaars en gebruikers heen en weer te laten stromen. Implementatie en kennisontwikkeling zijn hierbij gebaat.

Ontwikkeling van kennisketens

In de vernieuwde kennisinfrastructuur staan kennisketens centraal (geïnspireerd op de kenniswaardeketen van Weggeman, 2004, 2007).⁵⁻⁶ Een kennisketen bestaat uit verschillende schakels en elke schakel voegt waarde toe aan de processen van kennisontwikkeling en kennisbenutting. Immers, het doel is om de kennis te implementeren

om de zorg te verbeteren; dit is vaak nog een uitdaging. Tezamen vormen deze schakels een cyclisch proces van kennis ontwikkelen, kennis delen, kennis toepassen en kennis evalueren. De kennisketens die we tot stand brengen en versterken zijn verbonden met de cliëntgroepen die centraal staan in ons zorg- en kennisbeleid, te weten: Jeugd en Ouderen en cliënten met EMB, LVB, MVG en NAH.

Figuur 1 verbeeldt een kennisketen, waarbij een deel van de ketenactiviteiten vooral binnen onze organisatie te plaats en een deel voornamelijk extern gebeurt. We beseffen dat het proces van kennisontwikkeling tot kennisimplementatie geen lineair verloopend proces is, maar dat 'onderweg' er ook feedback loops plaatsvinden en dat de getoonde schakels in wisselende gevallen een wisselend gewicht kunnen hebben.

Een sleutelrol voor expertisecentra

De expertisecentra hebben een sleutelpositie in de vernieuwde infrastructuur. Zij hebben een centrale rol bij het ontwikkelen van nieuwe kennis en innovatieve zorgvormen. Ook hebben de centra de taak om kennisvragen uit de praktijk te vertalen naar vraagstellingen voor (wetenschappelijk) onderzoek. Tegelijk zijn zij het scharnierpunt tussen de buitenwereld van universiteiten, kennisinstituten en belangen- en cliëntenorganisaties en de binnenwereld van kennisnetwerken, individuele professionals, ervaringsdeskundigen en cliënten van 's Heeren Loo.

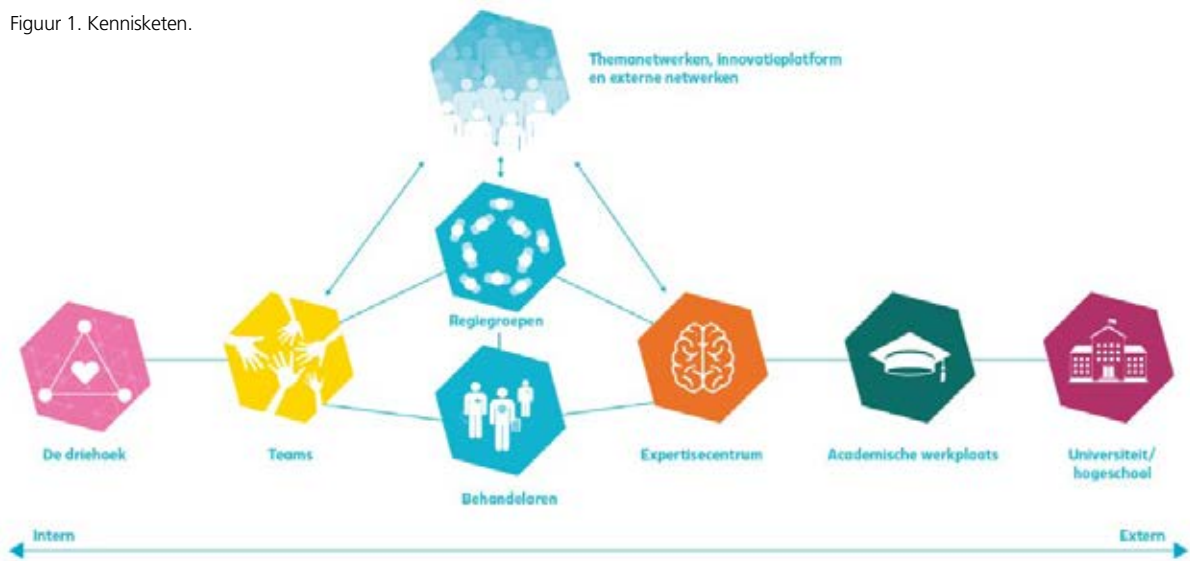
Een expertisecentrum bestaat uit een kleine kern van Advisium-professionals. Ze zijn wetenschappelijk geïnteresseerd, werken soms tevens bij een universiteit en gelden als experts voor hun specifieke cliëntgroep.

Academische werkplaatsen en andere onderzoeksinstituten

In academische werkplaatsen werken wetenschappelijke onderzoekers en klinische experts nauw samen. De synergie tussen disciplines en vakgebieden moet evidence-based kennis opleveren die toepasbaar is in de zorg voor mensen met verstandelijke beperkingen (en hun naasten). Naast de werkplaatsen werken we op projectbasis samen met andere universiteiten, hogescholen en kennisinstituten. Wat de context dan ook is, het doel van het onderzoek is telkens hetzelfde: verhoging van de kwaliteit van diagnostiek, behandeling en ondersteuning.

De professionals van 's Heeren Loo die wetenschappelijk onderzoek doen in de context van een Academische werkplaats zijn gedetacheerd bij een universiteit of hebben daar een gastaanstelling. Dit biedt hen de mogelijkheid gebruik te maken van de nodige diensten en voorzieningen (zoals bibliotheek, onderwijsprogramma's) en deel uit

Figuur 1. Kennisketen.



te maken van de academische community. Het onderzoek dat aan andere onderzoeksinstituten plaatsvindt wordt altijd door externe onderzoekers uitgevoerd, waarbij we er naar streven zoveel mogelijk een connectie te maken met een (groep van) professional(s) van 's Heeren Loo.

Vooralnog een buitenbeentje

Hoe past het Expertisecentrum Genetische Syndromen (EC GS) in onze kennisinfrastructuur?

Ongeveer gelijk met de doorontwikkeling van onze kennisinfrastructuur, startten Erik Boot en Agnies van Eeghen met de oprichting van het Expertisecentrum Genetische Syndromen in 's Heeren Loo. Dit expertisecentrum biedt specialistische zorg voor mensen met verstandelijke beperkingen én genetische syndromen (22q11.2 deletiesyndroom, Fragiele X syndroom, Smith Magenis syndroom en Tubereuze Sclerose Complex). In dat opzicht onderscheidt het zich van de centra die aan bovengenoemde kennisketens zijn verbonden, die geen behandelplan hebben. Bovendien gaat de behandeling in het EC GS gepaard met wetenschappelijk onderzoek naar het beloop van de syndromen en naar evidence-based behandelmethoden om de kwaliteit van leven voor deze cliënten (en dat van hun naasten) te vergroten.

Hoewel het EC GS formeel geen academische werkplaats is, heeft het een grotendeels gelijklopende visie op klinisch relevante kennisontwikkeling die ook aan bovengenoemde academische werkplaatsen ten grondslag ligt. En in het EC GS wordt eveneens synergie tussen universitaire onderzoekers en klinische experts nagestreefd die nieuwe, evidence-based kennis moet voortbrengen voor de zorg voor mensen met verstandelijke beperkingen.

Het EC GS opereert anders dan de expertisecentra in de kennisketens, heeft een behandelplan en heeft veel gemeen met de beschreven functie van de academische werkplaats. Zo bezien lijkt het EC GS een buitenbeentje in onze kennisinfrastructuur. Is dat ernstig of onwenselijk? Nou nee, want we ontmoeten elkaar als het gaat om de ontwikkeling van evidence-based kennis die in en voor de behandeling van mensen met verstandelijke beperkingen kan worden benut. In die zin dienen de ontplooidde activiteiten hetzelfde doel.

Referenties

1. Jansen, Suzanne (2015). *Shared responsibility: a load of your mind. Collaboration with parents in the support of children with Profound Intellectual and Multiple Disabilities*. Groningen/Amersfoort: Rijksuniversiteit Groningen/'s Heeren Loo. (proefschrift)
2. Kamstra, A. (2017). *Who cares? Research into maintaining and expanding the informal social networks of people with profound intellectual and multiple disabilities*. Groningen/Amersfoort: Rijksuniversiteit Groningen/'s Heeren Loo. (proefschrift)
3. Poppes, P. (2015). *Challenging practices Challenging behaviour in people with Profound Intellectual and Multiple Disabilities and its consequences for practice*. Groningen/Amersfoort: Rijksuniversiteit Groningen/'s Heeren Loo. (proefschrift)
4. Schippers, B. (2019). *Reduction of coercive measures: A multidisciplinary approach in care for people with intellectual disabilities*. Amsterdam/Amersfoort: Rijksuniversiteit Groningen/'s Heeren Loo. (proefschrift)
5. Weggeman, M. (2004). *Kennismanagement: de praktijk*. Schiedam: Scriptum Management (4e druk).
6. Weggeman, M. (2007). *Leidinggeven aan professionals: niet doen! Over kenniswerkers, vakmanschap en innovatie*. Schiedam: Scriptum Management. ■

Justin

Katrien Pouls, AVG.



Als Justin samen met zijn moeder voor de eerste keer op mijn poli komt, is hij 17 jaar. Een magere, ietwat slungelige jongen met een vlassig snorretje. Hij heeft duidelijk geen zin om met mij te praten, want een probleem heeft hij niet. Dat anderen zijn rituelen, fantasieën en zo nu en dan een jointje een probleem vinden, snapt hij niet. In de periode die volgt, blijven de problemen beheersbaar door de onvoorwaardelijke steun van zijn moeder en het zorgvuldig opgebouwde contact met zijn casemanager. Vertrouwen in en van de mensen om hem heen is niet gemakkelijk, maar het geeft Justin de veiligheid die hij nodig heeft om te kunnen zijn wie hij is.

Maar dan wordt hij 18 jaar. En valt alle steun in een keer weg. Einde school, einde jeugdwet, einde casemanager. Wat overblijft zijn geen indicatie, geen passende ondersteuning en geen perspectief. Het zorgvuldig opgebouw-

de vertrouwen en gevoel van veiligheid brokkelt langzaam af. Het gaat steeds slechter met Justin. Zijn dag- en nachtritme draait hij om, zijn medicatie weigert hij. Hij verliest zich in zijn fantasieën en zijn middelengebruik neemt toe.

Justin ziet het probleem niet, maar moeder voelt hem tussen haar vingers wegglijden. Een gevoel dat ik met haar deel. Meerdere psychotische ontregelingen en suicidale uitingen volgen, net als vele belletjes, overleggen, verwijzingen, verslagen en frustraties. Bij de meer dan twintig geraadpleegde instanties wordt hij afgewezen. Afwijzingen die worden genomen op basis van de voor de geconsulteerde instanties geldende kaders, die zowel een financiële als inhoudelijke grond hebben. Maar het eindresultaat voor Justin is dat passende zorg en ondersteuning niet van de grond komt.

Een puber, een autist, een ADHD-er, een gebruiker van middelen. Te slim voor de verstandelijk gehandicaptenzorg, te beperkt voor de reguliere psychiatrie. Maar eigenlijk gewoon een jongen die houdt van Fantasy en BMX-en en gewoon zichzelf is. Net voor zijn 19e verjaardag maakt hij tijdens een psychose een einde aan zijn leven.

Hoewel zijn overlijden niet geheel onverwacht is, is de ontredde bij alle betrokkenen groot. Bij mij overheerst boosheid en frustratie. Hoe kan dit gebeuren in een land, waar gepersonaliseerde zorg één van de kernpunten is van goede zorg? Hoe kan het dan, dat we in ons zorglandschap zo in kaders denken en dat we als zorgverleners hierin mee gaan? Hoe kan het, dat we een 18-jarige jongen en zijn moeder zo in de kou laten staan?

Als ik van zijn overlijden een melding bij de IGJ wil doen, wordt deze in eerste instantie geweigerd. Hij past namelijk niet in het meldingskader van de IGJ. Ik weet even niet of ik moet lachen of huilen. Zelfs na zijn dood hoort hij nergens thuis. De belletjes, overleggen en verslagen over Justin duren voort, want loslaten kan en wil ik niet. Niet voor Justin en niet voor al die andere jongeren die door te zijn wie ze zijn, nergens echt thuishoren.

Laten we zorgen dat we als zorgprofessionals ook buiten de kaders kunnen blijven denken en werken, zodat we jongeren als Justin in de toekomst wel de juiste zorg, ondersteuning en perspectief kunnen bieden.

Geplaatst met toestemming van de moeder van Justin. ■

Matched care bij de huisarts voor volwassenen met een lichte verstandelijke beperking (LVB) en psychische problemen



Dr. Katrien P.M. Pouls

*Arts Verstandelijk Gehandicapten 's Heeren Loo Locatie Apeldoorn
Promovendus bij eerstelijns geneeskunde sectie Geneeskunde voor Mensen met Verstandelijke Beperkingen, Radboudumc Nijmegen.
Katrien.pouls@radboudumc.nl*

In 2019 ben ik aan het Radboudumc te Nijmegen gestart met mijn promotieonderzoek, dat zich richt op het verbeteren van de zorg bij de huisarts voor volwassenen met een lichte verstandelijke beperking (LVB) en psychische problemen. In deze beschrijving van dit onderzoek wil ik de lezer graag meenemen in wat mij heeft gemotiveerd dit onderzoek te starten, gevolgd door een kort overzicht van de literatuur, het doel en de inhoud mijn promotietraject en ik zal eindigen met mijn ervaringen tot nu toe als klinische onderzoeker.

In mijn werk als Arts Verstandelijk Gehandicapten (AVG) bij 's Heeren Loo zie ik op de AVG-poli vaak patiënten met een LVB en psychische klachten, al dan niet gecombineerd met middelengebruik. Men spreekt in die gevallen ook wel over patiënten met dubbel- of tripelproblematiek. Dit is een kwetsbare groep patiënten die veel problemen ervaart op het lichamelijk, psychisch en/of sociaal vlak met negatieve effecten op het totaal functioneren en daarmee op hun kwaliteit van leven. Ook voor familie, mantelzorgers, (ambulante) begeleiders en behandelaren in alle sectoren is deze groep patiënten vaak een uitdaging. Op het moment dat ik deze patiënten zie op de poli, hebben ze vaak al een hele reeks aan zorg- en hulpverleners gezien, de meeste vanaf hun vroege jeugd. Denk hierbij aan medewerkers van jeugdzorg, leerkrachten al dan niet op het speciaal onderwijs, artsen, psychologen, gemeenteamtensoren, politie etc. Toch hebben al deze zorg- en hulpverleners niet kunnen voorkomen dat psychische klachten persisteren of toenemen in ernst of complexiteit. En ook ik, als AVG, kan niet altijd de zorg bieden die de patiënt op dat moment nodig heeft. Dit kan komen door

dat de verslavingsproblemen voorop staan of dat de klachten en de gevolgen daarvan zo complex zijn geworden dat er eerst een aantal randvoorwaarden op orde moeten zijn voordat we aan een zinvolle behandeling kunnen denken. Denk hierbij aan adequate huisvesting of schuldsanering. Hoewel iedere patiënt een uniek verhaal heeft en er vele factoren een rol hebben gespeeld in de reden dat deze op een bepaald moment op mijn poli is gekomen, zie ik ook overeenkomsten. De verstandelijke beperking (VB) is vaak pas laat onderkend, de (L)VB was wel bekend maar de ondersteuning en behandeling is er onvoldoende op afgestemd of de psychische stoornis is niet erkend. De vragen die dan bij me opkomen zijn: waren deze problemen of de ernst van de problemen te voorkomen geweest als we eerder passende hulp hadden geboden? Zou de huisarts, als poortwachter van de zorgketen, hier een rol in kunnen spelen?

Deze overdenkingen zijn voor mij de motivatie geworden voor het opzetten van een promotieonderzoek aan het Radboudumc. Ik doe dit onder begeleiding van Dr. Monique Koks-Leensen (postdoc), Dr. Mathilde Mastebroek (AVG), Prof. Pim Assendelft (Hoogleraar Preventie in de zorg) en Prof. Geraline Leusink (Hoogleraar Geneeskunde voor mensen met een verstandelijke beperking). Mijn onderzoek heeft als doel de zorg voor mensen met een LVB en psychische problemen te verbeteren beginnende bij de huisarts.

Uit de literatuur blijkt dat onder mensen met een VB vaker psychische stoornissen voorkomen dan in de algemene bevolking.^{1,2} Er is vaker sprake van problematisch middelengebruik met grotere kans op afhankelijkheid, compli-

caties en gebruik van meerdere middelen tegelijkertijd.³ Ook komen ze vaker in de huisartspraktijk met psychische klachten en gebruiken vaker (chronisch) psychofarmaca.⁴ Dit heeft onder andere te maken met de toenemende complexiteit van de maatschappij, met overvraging en psychische problemen tot gevolg.⁵ In de hulpverlening aan patiënten met een VB en psychische problemen doen zich een viertal knelpunten voor:

Ten eerste wordt de LVB in de huisartsenzorg, de GGZ en de verslavingszorg vaak niet herkend en/of geregistreerd.^{4,6-7} Het behandel aanbod en de benadering zijn hierdoor onvoldoende aangepast op de LVB.⁸ Als gevolg hiervan worden patiënten minder vaak adequaat behandeld voor hun psychische stoornis en/of verslaving en wordt deze eerder chronisch van aard.⁹

Ten tweede, andersom, worden de psychische klachten of het problematisch middelengebruik bij patiënten met een LVB onvoldoende herkend. Dit kan komen door een atypische presentatie van de klachten of door 'diagnostic overshadowing', waarbij bepaald gedrag door de hulpverlener gezien wordt als passende bij de verstandelijke beperking in plaats van bij een psychiatrisch ziektebeeld.¹⁰

Ten derde blijkt, dat naast dat hulpverleners moeite hebben om de psychische klachten te herkennen, dit inzicht vaak ook bij de patiënt zelf ontbreekt. Patiënten met een LVB hebben vaker dan mensen zonder VB een beperkt ziekte-inzicht, zijn weinig oplossingsgericht, hebben moeite met het verwoorden van hun klachten en het opbouwen van een therapeutische relatie. Daarnaast zijn ze zich niet altijd bewust van hun verstandelijke beperking en hebben ze van jongs af aangeleerd zich sociaal wenselijk te gedragen en zijn ze goed geworden in het verbergen van zaken die zij niet begrijpen.¹¹

Ten vierde stelt de behandeling van mensen met dubbel- of tripelproblematiek speciale eisen aan kennis en vaardigheden van alle betrokken hulpverleners. In het recente Interdepartementaal Beleidsonderzoek Mensen met een Licht verstandelijke beperking werd wederom geconcludeerd dat professionals de LVB onvoldoende herkennen en verkeerde inschattingen maken van de problematiek.¹² Ook door de beroepsgroepen zelf wordt dit erkend.¹³ Hoewel er toenemende aandacht is voor uitbreiding van deze kennis en vaardigheden binnen de geestelijke gezondheidszorg (GGZ), verslavingszorg en zorg voor mensen met een verstandelijke beperking, gebeurt dit slechts op kleine schaal en wordt deze beweging opvallend genoeg niet binnen de huisartsenzorg gezien. Dit terwijl ook huisartsen aangeven te weinig kennis te hebben over en knelpunten te ervaren bij psychische problemen en middelenmisbruik bij mensen met een verstandelijke beperking.¹⁴⁻¹⁵ Praktische instrumenten en ondersteuning voor huisartsen hiervoor ontbreken.

Mede door deze knelpunten zijn patiënten met een LVB en psychische problemen verspreid over verschillende

zorgsectoren en ontvangen zij niet altijd passende zorg en ondersteuning.^{12,16} Klachten nemen hierdoor toe in ernst en complexiteit,¹⁷ de zorg wordt minder doelmatig, inefficiënt en duurder en de tevredenheid over de geboden zorg van zowel de patiënt als zorgverlener neemt af. Het is van belang dat de aanwezigheid van een mogelijke LVB en/of psychische problemen zo vroeg mogelijk in het proces onderkend wordt en dat de behandeling en de ondersteuning is afgestemd op kenmerken van de patiënt, zoals de ernst van de problematiek, omgevingsfactoren en zijn mentale en sociale vaardigheden, wensen en behoeften. In de literatuur wordt hiervoor de term 'matched care' gehanteerd: zo snel mogelijk de best passende zorg bij de juiste hulpverlener. Het Zorginstituut Nederland (voorheen College voor Zorgverzekeringen) hanteert matched care als uitgangspunt voor goede zorg.¹⁸ Huisartsen, veelal ondersteund door praktijkondersteuners (POH) GGZ, staan als zorgverleners vooraan in de zorgketen en hebben dan ook een essentiële rol in het verlenen van matched care aan patiënten met dubbelproblematiek: ze hebben een belangrijke taak in de vroege signalering van de LVB, het in kaart brengen en behandelen van de psychische klachten, en het gericht doorverwijzen naar passende ketenpartners. Hoe zij hierin optimaal ondersteund kunnen worden is echter onbekend.

Het doel van mijn promotieonderzoek is vast te stellen hoe we de huisarts beter kunnen ondersteunen in de zorg voor mensen met LVB en psychische problemen. Momenteel ben ik bezig met het eerste deel van mijn promotietraject. Doormiddel van een scoping review zijn we in kaart aan het brengen wat er in de literatuur bekend is over de zorg voor deze patiëntengroep bij de huisarts.

Tevens zijn we bezig met de opzet van een retrospectief cohortonderzoek; In routinematig verzamelde, landelijke huisartsendata gaan we kijken wat de verschillen zijn in de zorgprocessen bij mensen met en zonder een LVB die bij de huisarts komen met psychische klachten. Op basis hiervan krijgen we een beeld van de hiaten in wetenschappelijke kennis, mogelijke knelpunten en aanknopingspunten voor verbetering. In het tweede deel van het promotietraject gaan we door middel van semigestructureerd interviews en focusgroepen in gesprek met patiënten, huisartsen, POH's GGZ en behandelaren in de tweede lijn. Dit heeft als doel een beeld te krijgen hoe zij de zorg ervaren en welke verbeteringen vanuit ieders perspectief zouden kunnen zorgen voor betere ondersteuning van de huisarts en daarmee verbetering van de zorg voor mensen met een LVB en psychische problemen. Deze ideeën gaan we vervolgens uitwerken en toetsen bij een grote groep huisartsen door middel van een landelijke survey.

Het doen van wetenschappelijk onderzoek naast mijn reguliere werk als AVG heeft mij als zorgprofessional maar ook als persoon veel gebracht. Je bent op een hele andere manier met je vak bezig, leert nieuwe vaardigheden en daagt je zelf op een nieuwe manier uit. Ook heb ik nog meer de

meerwaarde en het belang van goed wetenschappelijk onderzoek leren waarderen, zeker in onze doelgroep waar veel onderzoek ontbreekt. Door ook klinisch te blijven werken kan ik opgedane kennis direct toetsen en toepassen in de praktijk. Maar het zorgt er ook voor dat ik focus blijf houden en me blijf realiseren waar ik het voor doe, namelijk het verbeteren van de kwaliteit van leven van mijn patiënten.

Referenties

1. Sheehan R, Hassiotis A, Walters K, Osborn D, Strydom A, Horsfall L. Mental illness, challenging behaviour, and psychotropic drug prescribing in people with intellectual disability: UK population based cohort study. *Bmj*. 2015;351:h4326.
2. Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L. Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *Br J Psychiatry*. 2007;190:27-35.
3. van Duijvenbode N, VanDerNagel JE, Didden R, Engels RC, Buitelaar JK, Kiewik M, et al. Substance use disorders in individuals with mild to borderline intellectual disability: current status and future directions. *Res Dev Disabil*. 2015;38:319-28.
4. Straetmans JM, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Schellevis FG, Dinant GJ. Health problems of people with intellectual disabilities: the impact for general practice. *Br J Gen Pract*. 2007;57(534):64-6.
5. Woittiez I, Eggink E, Ras M. Het aantal mensen met een lichte verstandelijke beperking: een schatting. Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau 2019.
6. Carey IM, Shah SM, Hosking FJ, DeWilde S, Harris T, Beighton C, et al. Health characteristics and consultation patterns of people with intellectual disability: a cross-sectional database study in English general practice. *Br J Gen Pract*. 2016;66(645):e264-70.
7. Seelen-de Lang BL, Smits HJH, Penterman BJM, Noorthoorn EO, Nieuwenhuis JG, Nijman HLI. Screening for intellectual disabilities and borderline intelligence in Dutch outpatients with severe mental illness. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2019.
8. Neijmeijer L. ML, Veneberg G., Muuse, C. Licht verstandelijk gehandicapten in de GGZ. Een verkennend onderzoek. Utrecht: Trimbos Instituut; 2010.
9. Hassiotis A, Strydom A, Hall I, Ali A, Lawrence-Smith G, Meltzer H, et al. Psychiatric morbidity and social functioning among adults with borderline intelligence living in private households. *J Intellect Disabil Res*. 2008;52(Pt 2):95-106.
10. Manohar H, Subramanian K, Kandasamy P, Penchilaiya V, Arun A. Diagnostic Masking and Overshadowing in Intellectual Disability-How Structured Evaluation Helps. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2016;29(4):171-6.
11. Wieland J AE, Van den Brink A. Behandeling van patiënten met een laag IQ in de GGZ beperkt begrepen. . Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2017.
12. Interdepartementaal Beleidsonderzoek. Mensen met een licht verstandelijke beperking. Ministerie van Financiën. September 2019.
13. Wieland JatD, M. Awareness and accessibility of the Dutch mental health care system for people with borderline intellectual functioning or mild intellectual disabilities *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities*. 2018;12(3/4):114-20.
14. Bekkema N, De Veer A, Francke A. Zorgen over patiënten met verstandelijke beperking. *Huisarts en wetenschap*. 2014;57(5):259.
15. Fredheim T, Haavet OR, Danbolt LJ, Kjongsberg K, Lien L. Intellectual disability and mental health problems: A qualitative study of general practitioners' views. *BMJ Open*. 2013;3(2283).
16. VanDerNagel JE, Kiewik M, Postel MG, van Dijk M, Didden R, Buitelaar JK, et al. Capture recapture estimation of the prevalence of mild intellectual disability and substance use disorder. *Research in Developmental Disabilities*. 2014;35(4):808-13.
17. de Girolamo G, Dagani J, Purcell R, Cocchi A, McGorry PD. Age of onset of mental disorders and use of mental health services: needs, opportunities and obstacles. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2012;21(1):47-57.
18. van Diggelen H KM, de Wit J. Geneeskundige GGZ (deel 1). Wat is nu verzekerde zorg en wat niet? Diemen: College voor zorgverzekeringen (Zorginstituut Nederland); 2012. ■

Expertisecentrum genetische syndromen van 's Heeren Loo



Cathelijne Linders
(gedragwetenschapper)¹



Zinzi Vink
(gedragwetenschapper)²



Esther de Rooij-Askes
(AVG)¹

1. Polikliniek genetische syndromen, locatie Wekerom
2. Polikliniek genetische syndromen, locatie Hoofddorp/Apeldoorn

Een topklinisch centrum waar klinische zorg, wetenschappelijk onderzoek en kennisimplementatie over specifieke genetische syndromen samenkomen om zo de zorg voor deze doelgroep te verbeteren. Dat was de gedeelde ambitie van AVG's Erik Boot en Agnies van Eeghen toen zij in juni 2018 bij 's Heeren Loo in dienst kwamen. In het

laatste kwartaal van 2019 was het eindelijk zover: de start van een landelijk expertisecentrum genetische syndromen, bestaande uit meerdere poliklinieken op verschillende locaties, in samenwerking met universitair medische centra (UMC's). Het team van een nieuwe polikliniek genetische syndromen voor Hoofddorp werd gevormd en

werd samengevoegd met het team van de al bestaande Smith Magen (SMs)poli in Wekerom met als betrokken AVG Esther de Rooij-Askes. In maart 2020 werd de nieuwe locatie in het Spaarne Gasthuis in Hoofddorp in gebruik genomen. Vanaf mei 2020 kunnen ook cliënten worden gezien op de locatie in Apeldoorn, met betrokkenheid van AVG Barber Tinselboer. Zie voor een overzicht van het expertisecentrum Tabel 1.

Klinische zorg

De poliklinieken genetische syndromen zijn gericht op mensen met SMs, het Fragiele X syndroom (FXS), Tubereuze Sclerose Complex (TSC) en 22q11.2 deletie- en 22q11.2 duplicatiesyndroom (22q11.2DS en 22q11.2DUP). Op de polikliniek zien wij cliënten van alle leeftijden en denken wij multidisciplinair mee in mogelijk helpende factoren. Ondersteuning van cliënt en het cliëntstelsel is vaak levenslang nodig. Wij streven ernaar om, samen met de cliënt en/of het cliëntstelsel, een 'lokaal netwerk' van disciplines om de cliënt heen te creëren waar direct een beroep op kan worden gedaan. Zo kan er pro-

actief met de cliënt en het systeem meegedacht worden om probleemgedrag te voorkomen.

De teams van de poliklinieken bestaan uit meerdere disciplines. In principe vindt een consult altijd plaats onder leiding van een AVG en een gedragswetenschapper. Afhankelijk van de manifestaties van het syndroom en de hulpvraag van de cliënt en/of het cliëntstelsel wordt een (kinder-)psychiater, diëtist, logopedist, ergotherapeut en/of SI-therapeut aan het consultatieteam toegevoegd. In het consult worden de meest voorkomende problemen per syndroom uitgevraagd en onderzoeks- en/of behandeladviezen voor lokale behandelaren geformuleerd. Door middel van follow-up consulten worden de cliënt en het cliëntstelsel in de tijd gevolgd.

Wanneer geadviseerd kan ook (neuro)psychologisch onderzoek worden uitgevoerd. Dit gaat altijd in overleg met de cliënt en/of het systeem.

De financiering van consulten en/of psychodiagnostiek gaat via de zorgverzekeringswet, Wet Langdurige Zorg, Jeugdwet of op offertebasis.

Tabel 1. Overzicht expertisecentrum genetische syndromen 's Heeren Loo.

Klinische zorg		
Locaties poliklinieken Wekerom	SMs	Behandelaren Esther de Rooij-Askes (AVG) Cathelijne Linders (GW) Reggy Gargosky (GW) Sandra Kruithof (logopedist) Gigi Diks-Hulshof (ergo/SI-therapeut) Evelien Dijkstra (logopedist) Jiske van der Meulen (MSc en diëtist VG) Erik Boot (AVG) Agnies van Eeghen (AVG) Claudia Vingerhoets (GW) Zinzi Vink (GW) Barber Tinselboer (AVG) Zinzi Vink (GW)
Hoofddorp	SMs, FXS, 22q11.2	
Apeldoorn	TSC, FXS	
Wetenschappelijk onderzoek		
Promotietrajecten Annelieke Müller Emma von Scheibler Malu van Schaijk	Onderwerp N-of-1 studies: Op naar Personalised Care Late manifestaties van 22q11.2DS	Samenwerking met UMC Amsterdam UMC Universiteit Maastricht
Onderzoeksstage Sterre Tromp	Weight and lipid profiles in SMs	
Overig onderzoek Cathelijne Linders Barber Tinselboer	SMs: Naar wetenschappelijke onderbouwing van complexe zorg Opzetten onderzoeksagenda SATB2	
Kennisimplementatie		
Presentaties Publicaties Scholingen B.v. de SMs-masterclass in samenwerking met het SMs-Platform Opleiden professionals		UMC Utrecht

SMS

SMS komt voor bij 1:15.000-25.000 levendgeborenen waarvan 90% een interstitiële deletie van chromosoom 17p11.2 heeft en 10% een pathogene mutatie in het RAI1-gen. Mensen met SMS hebben vaak dysmorfe kenmerken, een verstandelijke beperking (en vaak een nog lager emotioneel ontwikkelingsniveau), ernstige slaapproblematiek (door een genetisch verstoord biologisch dag- nachtritme), somatische problemen (onder andere schildklier- en bijnierafwijkingen en diabetes), afweerstoornissen, overgewicht en vetzucht en spraak- en taalproblemen. Daarnaast worden problemen in de executieve functies (aandachtsproblemen, afleidbaarheid, hyperactiviteit en impulsiviteit), sensorische problemen, stereotiep gedrag, angstig gedrag en zindelijkheidsproblematiek vaak gezien. De combinatie van voorgaande maakt dat driftbuien, aandacht zoekend gedrag, oppositioeneel gedrag, agressie en zelfverwonding regelmatig voorkomen. Dit alles vormt een zeer grote belasting voor de cliënt en ouders en verzorgers.

Fragiele X syndroom

FXS is de meest voorkomende erfelijke oorzaak van een verstandelijke beperking. Naast de dysmorfe kenmerken zien we qua intelligentie een brede spreiding van normaal begaafd tot een zeer ernstige verstandelijke beperking. Naast autistische kenmerken en ADHD komen er vaak taal- en spraakafwijkingen voor en mentale problemen zoals angst en depressies. In onze polikliniek richten wij ons voornamelijk op cliënten die zich in de transitieleeftijd bevinden en volwassenen. Er is nog weinig bekend over de klachten en zorgbehoeftes van deze (jong)volwassen doelgroep en richtlijnen ontbreken grotendeels. Cliënten en hun verwanten stuiten vaak op een gebrek aan kennis over het syndroom binnen de volwassenenzorg.

Tubereuze sclerose complex

TSC is een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een afwijking in één van de twee TSC-genen, namelijk TSC1 (9q34.1) of TSC2 (16q13.3). Deze aandoening zorgt voor tumorgroei in hersenen, longen, nieren en/of huid. Binnen onze polikliniek richten wij ons op de TAND: TSC-geassocieerde neuropsychiatrische aandoeningen, aangezien de cliënten voor de medische kant (zoals de tumorgroei) reeds onder behandeling in het ziekenhuis staan. TSC kan samen gaan met een verstandelijke beperking, epilepsie, psychiatrische en gedragsproblemen.

22q11.2 deletie- en 22q11.2 duplicatie syndroom

Ongeveer 1 op de 3000 kinderen wordt geboren met 22q11.2DS, een typische multisysteemaandoening. De manier waarop 22q11.2DS en 22q11.2DUP zich manifesteren zijn sterk variabel. Zowel wat betreft het aantal als de ernst van de manifestaties. Vaak is er sprake van een verstandelijke beperking, aangeboren structurele afwijkingen en endocriene afwijkingen. Zo worden hypoparathyreoïdie, hypocalciëmie, hypothyreoïdie, hypomagnesiëmie en diabetes vaker gezien dan in de algemene bevolking. Daarnaast komen neuropsychiatrische stoornissen vaak voor. Op de kindereleeftijd gaat het om autismespectrumstoornissen en AD(H)D. Bij volwassenen worden met name angststoornissen gezien. Het hebben van een 22q11.2 deletie is een belangrijke genetische oorzaak van schizofrenie. Zintuigproblemen worden ook veel gezien. Echter, wetenschappelijk onderzoek is vooral bij volwassenen relatief beperkt verricht.

Wetenschappelijk onderzoek

Naast derdelijns poliklinische zorg staat het doen van wetenschappelijk onderzoek centraal binnen het expertisecentrum, met als nadrukkelijk doel het vergroten van de kennis over de syndromen om de klinische zorg te verbeteren. Inmiddels zijn verschillende onderzoeken van start gegaan.

In 2019 is met hulp van Stichting Smith Magenis Nederland en in samenwerking met de afdeling klinische genetica van het UMC Utrecht een subsidie van ZonMw, naar bestaande data binnen de gehandicaptenzorg, aangevraagd en toegekend. Dit maakt dat orthopedagoog Cathelijne Linders in 2020 is gestart met een onderzoek binnen de polikliniek naar data van tenminste 70 cliënten met SMS die de afgelopen 10 jaar zijn verzameld. Deze unieke dataset gaat zij ordenen in een database en analyseren. De focus zal liggen op het verschil tussen de deletie van chromosoom 17p11.2 en mutatie van het RAI1-gen binnen dit chromosoom bij onder andere een aantal medische variabelen, IQ, de hulpvragen van kinderen en volwassenen met SMS, de vastgestelde (gedrags-)problematiek en communicatieniveau. Dit zal nieuwe inzichten verschaffen die ingezet kunnen worden in de dagelijkse praktijk en aanknopingspunten bieden voor meer gericht internationaal wetenschappelijk onderzoek.

PhD-student Emma von Scheibler doet promotieonderzoek naar het effect van stijgen van de leeftijd bij mensen met het 22q11.2DS. Zij kijkt daarin met name naar medische problemen bij volwassenen, waaronder oogaandoeningen en visusbeperking, KNO-aandoeningen en gehoorver-

lies en trombocytenfunctie en bloedingsrisico. Hiernaast schrijft zij een systematische review over parkinsonisme bij zeldzame genetische neuro-ontwikkelingsstoornissen.

Het tweede promotieonderzoek binnen ons expertisecentrum wordt uitgevoerd door PhD-student Annelieke Muller. Zij doet door middel van meerdere N-of-1 studies onderzoek naar de interventies en uitkomstmaten bij zeldzame genetische syndromen, waaronder de toepassing van methylfenidaat voor ADHD bij SMS en patient-reported outcome measures voor onder andere TSC.

Barber Tinselboer, AVG, is bezig om, aan de hand van een Delphi studie, een onderzoeksagenda op te stellen voor het SATB2 geassocieerd syndroom (SAS). Dit syndroom is relatief nieuw en gaat gepaard met veel co-morbiditeit, waardoor er veel potentiële onderzoeksgebieden zijn. Ouders en verwanten, behandelaars en onderzoekers uit verschillende landen worden betrokken om de onderzoeksagenda een goede onderbouwing te geven. Dit kan richting geven aan nieuwe onderzoeksprojecten op het gebied van SAS de komende jaren.

Samenwerking en kennisimplementatie

Samenwerkingen vinden onder andere plaats met:

- Stichting Smith Magenis Syndroom Nederland, Centrum voor Consultatie en Expertise (CCE) en UMC Utrecht,
- de Fragiele X Vereniging Nederland en het expertisecentrum van het Erasmus MC in Rotterdam ENCORE

(Erfelijke Neuro-cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus MC),

- het TSC-expertise team van het CCE,
- de TSC-expertisecentra van het UMC Utrecht en het Erasmus MC in Rotterdam,
- de 22q11.2 poli van het Maastricht UMC.

In samenwerking met Stichting Smith Magenis Nederland en het CCE worden bijvoorbeeld vanaf 2019 Masterclass bijeenkomsten georganiseerd, waarbij experts met verschillende achtergronden kennis hebben gedeeld. Naar aanleiding hiervan is een SMS-intervisie groep ontstaan met deelnemers van de Masterclass, waarin casuoverleg plaatsvindt. Door samenwerking tussen het de stichting en onze polikliniek wordt jaarlijks een tweedaagse cursus voor (ambulant) begeleiders aangeboden, waarbij onze teamleden een onderdeel van de scholing verzorgen.

De expertise over de betreffende syndromen waar wij over beschikken, delen wij graag in den lande met collega's. Wij bieden scholing op locatie en hopen via publicaties en presentaties de meest actuele kennis over de genetische syndromen toegankelijk te maken en te verspreiden.

Contact en aanmelding/verwijzing

Voor meer informatie over het expertisecentrum of als u uzelf of een cliënt wilt aanmelden of verwijzen, kunt u contact opnemen via ons emailadres syndromenpoli@sheerenloo.nl of op het telefoonnummer 088-0372424. ■

V.l.n.r.: Cathelijne Linders, Claudia Vingerhoets, Zinzi Vink, Emma von Scheibler, Annelieke Müller, Agnies van Eeghen, Erik Boot, Barber Tinselboer, Bas Bijl en Jiske van der Meulen.



Zintuigproblematiek bij 22q11.2 deletiesyndroom



Emma von Scheibler^{1,2}

Agnies van Eeghen^{1,3,4}

Tos Berendschot⁵

Denise van Barneveld⁶

Josine Widdershoven⁶

Thérèse van Amelsvoort²

Erik Boot^{1,2,7}

¹. Advisium, 's Heeren Loo, Amersfoort

². Afdeling psychiatrie en neuropsychologie, Universiteit Maastricht, Maastricht

³. Afdeling kindergeneeskunde, Amsterdam UMC, Amsterdam

⁴. Afdeling geneeskunde voor verstandelijk gehandicapten en ENCORE, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

⁵. Afdeling oogheelkunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁶. Afdeling keel-, neus-, oorheelkunde, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁷. The Dalglish Family 22q Clinic, University Health Network, Toronto, Ontario, Canada

Samenvatting

Achtergrond: 22q11.2 deletiesyndroom (22q11.2DS) is een multisysteemaandoening met een variabel fenotype, waarbij een verstandelijke beperking veel wordt gezien. Relatief weinig is bekend over zintuigproblematiek bij 22q11.2DS.

Doel: Met een scoping review onderzochten wij wat is beschreven over de zintuigen bij kinderen en volwassenen met 22q11.2DS.

Resultaten: Variabele prevalenties van gehoor-, visus- en reukverlies werden gerapporteerd, allen ruim boven die beschreven in de algemene bevolking. Zintuigonderzoek bij volwassenen is schaars. Verschillende KNO- en oogafwijkingen werden vaak gemeld, waaronder recidiverende en chronische otitis media en refractieafwijkingen. Vermeende onderliggende oorzaken zijn congenitale anatomische afwijkingen aan het midden- en binnenoor en de ogen, infecties en een verstoord dopaminemetabolisme.

Conclusie: Aandacht voor zintuigproblematiek bij 22q11.2DS is belangrijk voor optimale communicatie en om misinterpretaties van waarnemingen te voorkomen, en daarmee het risico op psychiatrische klachten zoals angst en psychose te verkleinen. Meer onderzoek is nodig om de huidige, mogelijk te terughoudende, richtlijnen en adviezen aan te scherpen.

Introductie

Zintuigen spelen een belangrijke rol in de communicatie en het onderhouden van sociale contacten, maar ook bij het signaleren van gevaar zoals in het verkeer. Bij mensen

met een verstandelijke beperking is er een grote kans dat op relatief jonge leeftijd gehoor- en/of visusverlies optreedt.¹ Echter, in deze heterogene groep als geheel zijn de kansen hierop bij specifieke genetische aandoeningen, behalve in een beperkt aantal condities zoals Downsyndroom,²⁻³ nog veelal onduidelijk.

22q11.2 deletie syndroom (22q11.2DS) is het meest voorkomende microdeletiesyndroom en komt bij ongeveer 1 op de 3000 levend geboren kinderen voor.⁴ Oude benamingen, gebaseerd op klinische kenmerken, zijn velocardiofaciaal syndroom (VCFS), DiGeorge syndroom en Shprintzen syndroom. 22q11.2DS is een multisysteemaandoening met een variabel fenotype. Veel voorkomende kenmerken zijn congenitale anatomische aandoeningen, verstandelijke beperking en neuropsychiatrische aandoeningen die zich op latere leeftijd kunnen voordoen, zoals angststoornissen, schizofrenie en de ziekte van Parkinson met vroege-onset.⁴⁻⁵

Om gerichte zorg te kunnen bieden met tijdige interventies, brengen we de huidige kennis over zintuigproblematiek bij mensen met 22q11.2DS in kaart door middel van een scoping review.⁶ De focus ligt hierbij op gehoor-, visus-, reuk- en evenwichtsverlies, en de relatie met het toenemen van de leeftijd. Oor-, oog- en neusaandoeningen zullen hierin ook worden meegenomen.

Methoden

Dertig april 2020 hebben we een zoekstrategie uitgevoerd in PubMed, waarbij een combinatie is gemaakt van synoniemen voor '22q11.2 deletion syndrome', 'sensation disorders', 'hearing loss', 'vision disorder', 'olfaction disorder'.

der' en verschillende specifieke oor- en oogaandoeningen. Titels en abstracts werden gescreend, waarna de volledige tekst van relevante artikelen werd doorgenomen. Alle artikelen werden geïnccludeerd die informatie gaven over de prevalentie en pathofysiologie van gehoor-, visus- en reukverlies en oor-, oog-, neus- en evenwichts-aandoeningen bij kinderen of volwassenen met 22q11.2DS.

Resultaten

Een overzicht van de prevalentie van functieverlies per zintuig en de adviezen van de huidige internationale richtlijnen voor 22q11.2DS en van de NVAVG zijn weergegeven in tabel 1.^{7,10}

Gehooverlies en aandoeningen van de oren

De meeste studies naar gehooverlies bij 22q11.2DS zijn gedaan bij kinderen, waarbij soms enkele volwassenen werden geïnccludeerd. Deze studies lieten een prevalentie zien van 28-65%.^{11,18} Meestal ging het om een conductief verlies (16-84%)^{12,16,18} en in een kleinere groep betrof het een perceptief (0-33%) of gemengd gehooverlies (3-28%).^{13,16,19} Bij ongeveer een kwart was er sprake van matig-ernstig gehooverlies (>40dB), en waar vermeld had 10-16% van de geïnccludeerde personen gehoorapparaten.¹⁴⁻¹⁶ Een studie waarin kinderen en volwassenen met 22q11.2DS (6-47 jaar) zijn vergeleken met mensen met een idiopathische neuro-ontwikkelingsstoornis (6-34 jaar) en gezonde controles (6-36 jaar), rapporteerde bij mensen met 22q11.2DS een ernstiger gehooverlies vergeleken met controlegroepen en een toename van de ernst van het gehooverlies in de hoge tonen, welke in beide andere groepen niet werd gezien.¹³ Daarnaast werd in deze studie een positieve relatie gezien tussen leeftijd en gehoover-

lies, en een hoger percentage perceptief dan conductief gehooverlies bij mensen met 22q11.2DS.¹³ In een studie met kinderen en jongvolwassenen van 6-36 jaar werd dit verband niet gezien, maar wel een afname van oto-akoestische emissies bij het stijgen van de leeftijd.²⁰ Slechts 2/10 studies rapporteerden alleen over volwassenen en lieten een prevalentie van gehooverlies zien van 28-41%.^{19,21} In deze studies werd een minder groot verschil gemeld tussen conductief (44%) en perceptief (33%) verlies dan bij kinderen, wat kan wijzen op vroegtijdig perceptief gehooverlies en afname van conductief verlies ten gevolge van het minder frequent voorkomen van otitis media en gehemelteafwijkingen bij volwassenen.¹⁹

Als oorzaken van het gehooverlies werden veelal otitis media en congenitale anatomische afwijkingen genoemd. Otitis media komt bij 50-80% van de kinderen met 22q11.2DS voor, en is vaak chronisch of recidiverend van aard.^{12,14,16} Dit hangt grotendeels samen met immunodeficiënties en dysfunctie van de buis van Eustachius ten gevolge van gehemelteafwijkingen.²² Deze ontstekingen kunnen leiden tot trommelvliesperforaties en tympanosclerose en daardoor bijdragen aan (permanent) conductief gehooverlies. Ook congenitale anatomische afwijkingen aan het middenoor, bijvoorbeeld de gehoorbeentjes, kunnen bijdragen aan conductief gehooverlies.^{20,23} Een recente studie laat zien dat er een hoger risico is op subluxatie van de stapes (stijgbeugel) bij operaties aan het middenoor, wat het risico op conductief gehooverlies verder vergroot.²⁴ In een andere studie toonde CT-scans bij 6 van de 11 kinderen en jongvolwassenen met 22q11.2DS een afwijkende structuur van de cochlea.²³ Congenitale en infectieuze cochleaire afwijkingen kunnen ervoor zorgen dat de cochlea vatbaarder wordt voor permanente schade, wat bijdraagt aan perceptief gehooverlies.^{20,22}

Tabel 1. Prevalenties van functieverlies per zintuig en de huidige aanbevelingen voor screening.

	Prevalenties functieverlies (%)	Internationale 22q11.2DS richtlijnen		NVAVG ^a
		Kinderen en volwassenen ^b	Volwassenen ^c	
Gehoer ^{11,19,21}	^b 28-65	1x bij <1 jaar 1x bij 1-5 jaar 1x bij ≥18 jaar	1x, hierna o.i.	Bij 5, 10 en 15 jaar Elke 5 jaar bij ≥40 jaar
Visus ^{28,30-31}	6-9	1x bij <18 jaar	o.i.	Bij 4.5, 10 en 15 jaar Elke 5 jaar bij ≥40 jaar
Reuk ^{50,52}	44-77	-	-	-
Evenwicht ⁴⁵	55	-	-	-

^a NVAVG handreiking 'Screening, diagnostiek en behandeling van slechthorendheid bij verstandelijk gehandicapten' (2019) en

'Multidisciplinaire richtlijn visuele beperkingen bij mensen met een verstandelijke beperking' (2019).

^b 28-41% bij volwassenen.

o.i. = op indicatie.

- = geen advies geformuleerd.

De afname van oto-akoestische emissies bij het stijgen van de leeftijd kan wijzen op schade aan de cochlea door otitis media met effusie, andere infecties of vasculaire schade.²⁰ Tenslotte is er mogelijk een relatie tussen gehoorverlies en een verstoorde dopamineregulatie bij 22q11.2DS.²⁵⁻²⁶ Dierstudies zijn suggestief voor een beschermend effect van dopamine wanneer er schade optreedt aan de gehoorzenuwen op basis van harde geluiden of cochleaire ischemie.²⁶⁻²⁷

Visusbeperking en andere oogaandoeningen

Ook studies naar oogaandoeningen bij 22q11.2DS betreffen voornamelijk kinderen.^{28,31} Uit deze studies komt naar voren dat vrijwel alle kinderen één of meerdere oogheelkundige bevinding(en) hebben, welke bij 6-9% van de kinderen leiden tot visusverlies.³⁰⁻³¹ Dit is meer dan de circa 1-2% bij kinderen in dezelfde leeftijdscategorie in de algemene bevolking.³² Over visusbeperking bij volwassenen is, op enkele casussen na, niets bekend.

Refractiefwijkingen hebben een hoge prevalentie (63-67%), waarbij hypermetropie het meest voorkomt.³⁰ Ondanks dat het overgrote deel een minimale refractiefwijking heeft, liet correctie veelal een verbetering zien in ruimtelijk inzicht en leesvaardigheid.^{28,31} In een studie met kinderen en volwassenen (0-37 jaar) bleek dat bijziendheid toenam en verziendheid afnam naarmate de leeftijd steeg, wat ook het geval is in de algemene bevolking.²⁸ Daarnaast nam astigmatisme toe in de oudere leeftijdsgroepen. Indien dit niet wordt gecorrigeerd, kan het leiden tot hoofdpijn en vermoeidheid.³³

Vaak gerapporteerde oogbevindingen bij 22q11.2DS zijn tortueuze (gekrnelde) retinale bloedvaten (24-78%) (figuur 1), posterieur embryotoxon (44-50%), strabismus (18-33%) en afwijkende oogleden.^{28,30-31} Minder vaak beschreven is amblyopie (3-4%). In verschillende cohortstudies en case series zijn meldingen gemaakt van persisterende pupil membranen, distichiasis (waarbij de oogwimpers tegen het oog aan groeien), prominente zenuwen in de cornea, glaucoom, Peters anomalie, cataract en sclerocornea.^{29-30,34-35} Posterieur embryotoxon, Peters anomalie en sclerocornea maken onderdeel uit van het voorste oogsegment. Een verstoorde ontwikkeling van het voorste oogsegment kan het risico op het ontstaan van glaucoom vergroten en periodieke controle wordt om die reden door de auteurs van deze studies aanbevolen op de kinderleeftijd.^{28,30} Niet alle gerapporteerde oogbevindingen leiden tot klinische problemen of zichtbeperking; tortueuze vaten en posterieur embryotoxon zijn bijvoorbeeld niet geassocieerd met visusafwijkingen.

Figuur 1. Tortueuze retinale vaten bij 22q11.2 deletie syndroom.



Fundoscopie: boven tortueuze retinale vaten bij iemand met 22q11.2 deletiesyndroom, onder bij iemand zonder de deletie.⁴⁹

Reukstoornissen

Een recente meta-analyse naar reukverlies bij 22q11.2DS toonde aan dat dit in grote mate aanwezig was op basis van verschillende testen (44-77%), waarbij significante verschillen werden gezien ten opzichte van gezonde controles.³⁶ Daarnaast lieten studies een relatie zien tussen reukverlies en psychotische symptomen bij 22q11.2DS.³⁶⁻³⁷

Het mechanisme achter dit reukverlies is nog niet volledig duidelijk. In onderzoek werd geen relatie gevonden met geslacht, leeftijd of anatomische afwijkingen.³⁶ Vermoedelijk spelen verstoringen in het dopaminesysteem een rol.^{38,40}

Aandoeningen bij 22q11.2DS met betrekking tot de neus zijn nog onvoldoende onderzocht. Vaak gerapporteerde aandoeningen zijn sinusitis (11-14%), wat de reuk beïnvloedt, en recidiverende epistaxis (9-25%).^{11,21,41-42}

Evenwichtsverlies

Zowel uit muizen- als humane studies is gebleken dat de aanleg van het evenwichtsorgaan in het binnenoor verstoord kan zijn bij 22q11.2DS.^{23,43-44} Een studie naar evenwichtsproblemen bij mensen met 22q11.2DS van 12 jaar en ouder liet zien dat bij 55% sprake was van een verminderde functie van het evenwichtsorgaan bij calorische testen. Bij 68% was er sprake van een afwijkend resultaat bij houding- en balanstesten, waarvan in 10-16% suggestief voor een visueel- of somatosensorische oorzaak en in 42% voor een vestibulaire oorzaak. Er werd geen verband gezien tussen de functie van het evenwichtsorgaan en het type gehoorverlies.⁴⁵

Bespreking

Uit verschillende studies komt naar voren dat gehoor-, visus-, reuk- en evenwichtsverlies een hoge prevalentie hebben bij 22q11.2DS. Ook specifieke oor- en oogandoeningen zoals chronische en recidiverende otitis media en refractieafwijkingen komen veel voor.

Het vroegtijdig vaststellen van zintuigproblemen is van belang aangezien het enerzijds kan leiden tot misinterpretaties bij waarnemingen, en zo het risico kan vergroten op psychotische belevingen en het verergeren van angstklachten, maar anderzijds ook tot somatische klachten zoals hoofdpijn en vermoeidheid.^{37,46-47} Daarnaast kunnen potentieel gevaarlijke situaties niet (snel genoeg) worden herkend. Te denken valt aan gehoor- en visusverlies bij deelname in het verkeer, reukverlies bij het niet signaleren van gaslucht of bedorven voedsel, en evenwichtsproblemen met valrisico.⁴⁵ Cliënten en hun families dienen actief te worden geïnformeerd over de mogelijk aanwezige zintuigproblemen en consequenties. Gehoor- en visusproblemen bij mensen met 22q11.2DS verdienen daarnaast extra aandacht omdat de communicatie vaak al wordt bemoeilijkt door spraakproblemen op basis van gehemelteafwijkingen.⁴⁸

Op basis van de tot nu toe uitgevoerde studies zouden de NVAVG-adviezen/-richtlijnen volstaan (tabel 1), die strenger zijn dan de huidige internationale richtlijnen voor 22q11.2DS.⁹⁻¹⁰ Hierbij is het belangrijk om te realiseren dat de studies naar gehoor- en met name visusverlies op volwassen leeftijd beperkt zijn, waardoor adviezen over de frequentie van screening bij volwassenen niet goed onderbouwd zijn. Wachten tot het 40e levensjaar tot het doen van gehoorscreening lijkt onverstandig omdat studies bij volwassenen, met een gemiddelde leeftijd van 30 jaar, relatief vaak gehoorverlies rapporteren. Meer onderzoek bij volwassenen met 22q11.2DS, inclusief het effect van interventies (zoals gehoorapparaten en briladvies), is nodig om de huidige richtlijnen te kunnen aanscherpen.

Bij de interpretatie van de resultaten van dit review moet er mee rekening worden gehouden dat het vergelijken van de prevalenties van visus-, gehoor- en reukverlies tussen verschillende studies moeilijk is vanwege verschillen in onderzoekdesigns, meetmethoden, leeftijden en definities. Daarnaast zijn veel studies gedaan vanuit een kinder- of tertiair ziekenhuis, waardoor er selectiebias kan zijn opgetreden. Tot slot zijn veel studies naar gehoorverlies bij 22q11.2DS uitgevoerd op basis van retrospectief dossieronderzoek met het risico op bias op basis van beschikbare gegevens.

Concluderend is zintuigproblematiek in hoge mate aanwezig bij mensen met 22q11.2DS, en is het voor hun deelname aan de maatschappij en vermindering van psychiatrische en somatische klachten van belang dat dit tijdig wordt erkend. Meer onderzoek is nodig om de huidige, mogelijk te terughoudende, richtlijnen en adviezen te kunnen aanscherpen.

Belangrijkste punten voor de praktijk

- Zintuigproblemen komen veel voor bij 22q11.2DS.
- Gehoor- en visusverlies kunnen leiden tot misinterpretaties en daardoor het risico vergroten op angsten en psychosen.
- Reukverlies is een symptoom in de prodromale fase van psychotische stoornissen en de ziekte van Parkinson en een bekende manifestatie van 22q11.2DS.
- Cliënten en hun families dienen actief te worden geïnformeerd over de kans op zintuigproblemen en de mogelijke consequenties.

Literatuur

- Carvill S. Sensory impairments, intellectual disability and psychiatry. *J Intellect Disabil Res.* 2001;45(Pt 6):467-83.
- Nightengale E, Yoon P, Wolter-Warmerdam K, Daniels D, Hickey F. Understanding Hearing and Hearing Loss in Children With Down Syndrome. *Am J Audiol.* 2017;26(3):301-8.
- da Cunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1996;122(2):236-44.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15071.
- Boot E, Bassett AS, Marras C. 22q11.2 Deletion Syndrome-Associated Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(1):11-6.
- Yoshinaga-Itano C. Early intervention after universal neonatal hearing screening: impact on outcomes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003;9(4):252-66.
- Fung WL, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EW, et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2015;17(8):599-609.
- Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A, et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr.* 2011;159(2):332-9.e1.
- NVAVG. Multidisciplinaire Richtlijn Visuele beperkingen bij mensen met een verstandelijke beperking. De Wit; 2019.
- NVAVG. Screening, diagnostiek en behandeling van slechthorendheid bij mensen met een verstandelijke beperking. 2019.
- Ford LC, Sulprizio SL, Rasgon BM. Otolaryngological manifestations of velocardiofacial syndrome: a retrospective review of 35 patients. *The Laryngoscope.* 2000;110(3 Pt 1):362-7.
- Reyes MR, LeBlanc EM, Bassila MK. Hearing loss and otitis media in velo-cardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;47(3):227-33.
- Zarchi O, Attias J, Raveh E, Basel-Vanagaite L, Saporta L, Gothelf D. A comparative study of hearing loss in two microdeletion syndromes: velocardiofacial (22q11.2 deletion) and Williams (7q11.23 deletion) syndromes. *J Pediatr.* 2011;158(2):301-6.
- Jiramongkolchai P, Kumar MS, Chinnadurai S, Wootten CT, Goudy SL. Prevalence of hearing loss in children with 22q11.2 deletion syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology.* 2016;87:130-3.
- Weir FW, Wallace SA, White DR, Hatch JL, Nguyen SA, Meyer TA. Otolologic and Audiologic Outcomes in Pediatric Patients With Velo-Cardio-Facial (22q11 Deletion) Syndrome. *Otol Neurotol.* 2017;38(1):73-8.
- Verheij E, Kist AL, Mink van der Molen AB, Stegeman I, van Zanten GA, Grolman W, et al. Otolologic and audiologic findings in 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(2):765-71.
- Solot CB, Knightly C, Handler SD, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Moss E, et al. Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord.* 2000;33(3):187-203; quiz -4.
- Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(12):1408-12.
- Persson C, Friman V, Oskarsdottir S, Jonsson R. Speech and hearing in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158a(12):3071-9.
- Van Eynde C, Swillen A, Lambeens E, Verhaert N, Desloovere C, Luts H, et al. Prevalence and Nature of Hearing Loss in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Speech Lang Hear Res.* 2016;59(3):583-9.
- Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;138(4):307-13.
- Verheij E, Derks LSM, Stegeman I, Thomeer H. Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A literature review. *Clin Otolaryngol.* 2017;42(6):1319-28.
- Loos E, Verhaert N, Willaert A, Devriendt K, Swillen A, Hermans R, et al. Malformations of the middle and inner ear on CT imaging in 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170(11):2975-83.
- Kennel CE, Cousins JP, Rivera AL. Easy Stapes Subluxation in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Clinical Capsule and Literature Review. *Otol Neurotol.* 2019;40(6):e606-e11.
- Boot E, Booiij J, Zinkstok J, Abeling N, de Haan L, Baas F, et al. Disrupted dopaminergic neurotransmission in 22q11 deletion syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(6):1252-8.
- Lendvai B, Halmos GB, Polony G, Kapocsi J, Horváth T, Aller M, et al. Chemical neuroprotection in the cochlea: The modulation of dopamine release from lateral olivocochlear efferents. *Neurochemistry International.* 2011;59(2):150-8.
- Ruel J, Nouvian R, Gervais d'Aldin C, Pujol R, Eybalin M, Puel JL. Dopamine inhibition of auditory nerve activity in the adult mammalian cochlea. *Eur J Neurosci.* 2001;14(6):977-86.
- Forbes BJ, Binenbaum G, Edmond JC, DeLarato N, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Ocular findings in the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J aapos.* 2007;11(2):179-82.
- Binenbaum G, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Walker BM, Coleman K, Mach AM, et al. Sclerocornea associated with the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *American journal of medical genetics Part A.* 2008;146A(7):904-9.
- Gokturk B, Topcu-Yilmaz P, Bozkurt B, Yildirim MS, Guner SN, Sayar EH, et al. Ocular Findings in Children With 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2016;53(4):218-22.
- Casteels I, Casae P, Gewillig M, Swillen A, Devriendt K. Ocular findings in children with a microdeletion in chromosome 22q11.2. *Eur J Pediatr.* 2008;167(7):751-5.
- Atowa UC, Hansraj R, Wajuihian SO. Visual problems: a review of prevalence studies on visual impairment in school-age children. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(6):1037-43.
- Y. van Leeuwen MvM, B.A.E. van der Pol, J. de Waard. Oogheekunde: Bohn Stafleu van Loghum; 2016.
- Casteels I, Devriendt K. Unilateral Peters' anomaly in a patient with DiGeorge syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2005;42(5):311-3.
- Reis LM, Tyler RC, Zori R, Burgess J, Mueller J, Semina EV. A case of 22q11.2 deletion syndrome with Peters anomaly, congenital glaucoma, and heterozygous mutation in CYP1B1. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(1):92-4.
- Moberg PJ, Turetsky BI, Moberg EA, Kohler CG, Tang SX, Gur RC, et al. Meta-analysis of olfactory dysfunction in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res.* 2020;285:112783.
- Tang SX, Moberg PJ, Yi JJ, Wiemken AS, Dress EM, Moore TM, et al. Olfactory deficits and psychosis-spectrum symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Schizophr Res.* 2018;202:113-9.
- Kates WR, Antshel KM, Faraone SV, Fremont WP, Higgins AM, Shprintzen RJ, et al. Neuroanatomic Predictors to Prodromal Psychosis in Velocardiofacial Syndrome (22q11.2 Deletion Syndrome): A Longitudinal Study. *Biological Psychiatry.* 2011;69(10):945-52.
- Schmitt JE, Vandekar S, Yi J, Calkins ME, Ruparel K, Roalf DR, et al. Aberrant Cortical Morphometry in the 22q11.2 Deletion Syndrome. *Biological Psychiatry.* 2015;78(2):135-43.
- Jalbrzikowski M, Jonas R, Senturk D, Patel A, Chow C, Green MF, et al. Structural abnormalities in cortical volume, thickness, and surface area in 22q11.2 microdeletion syndrome: Relationship with psychotic symptoms. *NeuroImage: Clinical.* 2013;3:405-15.
- Gokturk B, Guner SN, Kara R, Kirac M, Keles S, Artac H, et al. Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome? *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2016;34(2):166-73.
- Zwifelhofer NMI, Bercovitz RS, Weik LA, Moroi A, LaRose S, Newman PJ, et al. Hemizygosity for the gene encoding glycoprotein Ibbeta is not responsible for macrothrombocytopenia and bleeding in patients with 22q11 deletion syndrome. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):295-305.
- Vitelli F, Viola A, Morishima M, Pramparo T, Baldini A, Lindsay E. TBX1 is required for inner ear morphogenesis. *Hum Mol Genet.* 2003;12(16):2041-8.
- Jerome LA, Papaioannou VE. DiGeorge syndrome phenotype in mice mutant for the T-box gene, Tbx1. *Nat Genet.* 2001;27(3):286-91.
- Willaert A, Van Eynde C, Verhaert N, Desloovere C, Vander Poorten V, Devriendt K, et al. Vestibular dysfunction is a manifestation of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):448-54.
- Cosh S, Helmer C, Delcourt C, Robins TG, Tully PJ. Depression in elderly patients with hearing loss: current perspectives. *Clin Interv Aging.* 2019;14:1471-80.
- Linszen MM, Brouwer RM, Heringa SM, Sommer IE. Increased risk of psychosis in patients with hearing impairment: Review and meta-analyses. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;62:1-20.
- Solot CB, Sell D, Mayne A, Baylis AL, Persson C, Jackson O, et al. Speech-Language Disorders in 22q11.2 Deletion Syndrome: Best Practices for Diagnosis and Management. *Am J Speech Lang Pathol.* 2019;28(3):984-99.
- De Niro JE, Randhawa S, McDonald HR. Retinal vascular tortuosity in DiGeorge syndrome complicated by solar retinopathy. *Retin Cases Brief Rep.* 2013;7(4):343-6.
- Buckley E, Siddique A, McNeill A. Hyposmia, symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder, and parkinsonian motor signs suggest prodromal neurodegeneration in 22q11 deletion syndrome. *NeuroReport.* 2017;28(11).
- Butcher NJ, Marras C, Pondal M, Rusjan P, Boot E, Christopher L, et al. Neuroimaging and clinical features in adults with a 22q11.2 deletion at risk of Parkinson's disease. *Brain.* 2017;140(5):1371-83.
- Sobin C, Kiley-Brabeck K, Dale K, Monk SH, Khuri J, Karayiorgou M. Olfactory Disorder in Children With 22q11 Deletion Syndrome. *Pediatrics.* 2006;118(3):e697. ■

The power of 1: N-of-1 studies

Als alternatief voor grote trials bij mensen met zeldzame genetische syndromen



Annelieke Müller^{1,2}

Erik Boot^{1,3,4}

Agnies van Eeghen^{1,2,5}

¹ Advisium, 's Heeren Loo, Amersfoort

² Afdeling kindergeneeskunde, Amsterdam UMC, Amsterdam

³ Afdeling psychiatrie en neuropsychologie, Universiteit Maastricht, Maastricht

⁴ The Dalglish Family 22q Clinic, Toronto, Ontario, Canada

⁵ Afdeling geneeskunde voor verstandelijk gehandicapten en ENCORE, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

- Er is grote vraag naar wetenschappelijke onderbouwing van behandelingen voor mensen met een verstandelijke beperking. Door de heterogeniteit van de onderliggende aandoeningen en klinische complexiteit is onderzoek hiernaar echter ingewikkeld.
- Het is daarom nodig om gepersonaliseerde onderzoeksmethodes te ontwikkelen voor mensen met zeldzame aandoeningen en een verstandelijke beperking.
- Het 'N-of-1'-design is een experimentele onderzoeksmethode dat aansluit bij deze beweging naar patiëntgerichte zorg en het personaliseren van behandelingen en uitkomstmaten.
- Bij een N-of-1 studie is de individuele patiënt zijn/haar eigen controle, waarbij gedurende afgebakende periodes dubbelblind herhaaldelijk zowel een actieve behandeling als een niet-werkzame interventie wordt gegeven.
- Op individueel niveau is een N-of-1 studie de hoogste vorm van bewijs voor het bepalen van de effectiviteit van een behandeling. Bij het combineren van enkele N-of-1 trials kunnen uitspraken gedaan worden op populatieniveau.

N-of-1 terminologie

Blok: Een herhalende eenheid van een bepaald aantal (twee of meer) periodes. Als het twee periodes betreft, wordt het ook een 'paar' genoemd.

Comparator: Een periode (B) dat gebruikt wordt om het effect van de actieve periode (A) mee te vergelijken. Comparators kunnen placebo, de gebruikelijke zorg, een andere behandeling, andere doses of geen interventie zijn.

Cyclus: Elke herhalende eenheid van een aantal periodes binnen een sequentie (bijvoorbeeld ABA).

N-of-1 studie: Een prospectief geplande, gerandomiseerde, gecontroleerde veelvuldige crossover trial om de effectiviteit van een interventie in onderzoek (A) in een enkele deelnemer te bepalen. Een N-of-1 studie kan bestaan uit meerdere individuele trials met hetzelfde protocol. Dit wordt een N-of-1 serie genoemd.

N-of-1 trial: Een enkele N-of-1 studie toegepast in een klinische setting.

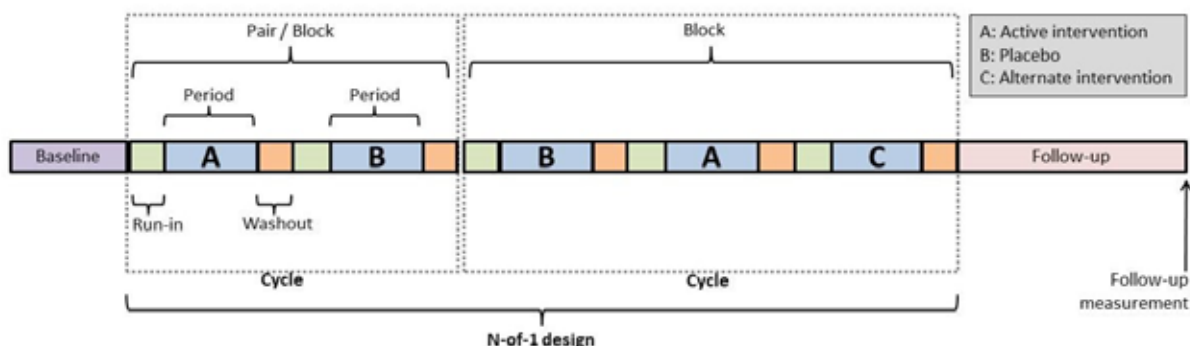
Paar: Een herhalende eenheid dat bestaat uit enkel twee periodes.

Periode: Duur van een interventie, comparator, washout of run-in.

Run-in: Tijd voorafgaand aan A of B om een plotselinge introductie van een vastgestelde dosis te voorkomen.

Washout: Tijd zonder een interventie gevolgd op A of B om de effecten van A of B uit te wassen.

Figuur 1. Schematische weergave van terminologie binnen een N-of-1 design.



Aanleiding

Een aandoening is zeldzaam wanneer het bij minder dan 1 op de 2000 mensen voorkomt. Wereldwijd lijden miljoenen mensen aan één van de bijna 8000 zeldzame aandoeningen, waarvan bijna 80% een bekende genetische oorzaak heeft.¹ Van de Nederlandse bevolking heeft 1-3% een zeldzaam genetisch syndroom wat vaak gepaard gaat met een neuro-ontwikkelingsstoornis met een verstandelijke beperking. Dit betekent dat, ondanks dat het individueel zeldzame aandoeningen betreft, het gezamenlijk om vele patiënten gaat.

Niet alleen de aangedane persoon, maar ook familie, zorgverleners en de maatschappij ervaren veelal een substantiële last door de vaak chronische, ernstige lichamelijke en neuropsychiatrische comorbiditeit. Veel mensen die lijden aan deze genetische syndromen hebben te maken met onzekerheid op gebied van toekomstperspectief en prognose. Bovendien is er een groot gebrek aan kennis over de effectiviteit van behandelingen.

Gouden standaard voldoet niet

Gerandomiseerde klinische studies op groepsniveau (Randomized Controlled Trials, RCT's) worden van oudsher beschouwd als de gouden standaard voor wetenschappelijke onderbouwing van behandelingen. Echter, bij genetische syndromen hebben we te maken met relatief kleine patiëntenpopulaties en grote verschillen in hoe een syndroom tot uiting komt. Door deze zeldzaamheid en heterogeniteit zijn RCT's moeilijk uitvoerbaar. Bovendien zeggen RCT's iets over het gemiddelde behandelingseffect, terwijl patiënten met dezelfde onderliggende aandoening anders kunnen reageren op eenzelfde behandeling. Daarnaast worden patiënten met comorbiditeit of gelijktijdig andere behandelingen vaak uitgesloten van RCT's. Er is daarom een grote vraag naar patiëntvriendelijke en betrouwbare ontwikkeling van onderzoeksmethoden gericht op het meten van effecten van behandelingen bij mensen met genetische syndromen.

Het N-of-1 design

Een geschikt alternatief onderzoeksdesign voor deze doelgroep is de zogenoemde N-of-1 studie. Hoewel het om een trial gaat binnen een enkele patiënt, ook vaak N=1 genoemd bij 'case reports', is de N-of-1 de officiële terminologie mits de juiste methodiek wordt gebruikt. Op individueel niveau biedt de N-of-1 studie de hoogste vorm van bewijs voor het bepalen van de effectiviteit van een behandeling.² N-of-1 designs zijn experimentele onderzoeksmethoden die de statistische nauwkeurigheid van de traditionele RCT's behouden én individuele therapeutische precisie bieden.³ Bij een N-of-1 trial doorloopt een individuele patiënt een aantal cycli die elk bestaat uit ten minste één periode met een interventie in onderzoek (A) en een periode met een comparator (B) (Figuur 1). De patiënt is dus zijn/haar eigen controle. De periodes vinden willekeurig (gerandomiseerd) plaats. De comparator kan een placebomiddel zijn, een periode zonder interventie, een andere behandeling of andere doses. Waar mogelijk vinden de periodes dubbelblind plaats. De actieve interventie kan zowel medicamenteus als niet-medicamenteus zijn. Bij het gebruik van een middel bestaat het risico dat psychologische en biologische effecten optreden die een volgende periode beïnvloeden. Om deze effecten letterlijk 'uit te wassen', kunnen washout periodes toegevoegd worden. Zo ook kunnen run-in periodes bij geneesmiddeleninterventies toegevoegd worden om te voorkomen dat patiënten opeens aan een hoge dosering blootgesteld worden.

De opkomst van de N-of-1

Ondanks dat N-of-1 trials gebruikelijk waren in de psychologie en onderwijs, kreeg het in de medische wereld pas aandacht na een publicatie in 1986.⁴ N-of-1 trial services zijn sindsdien opgericht in Canada, de Verenigde Staten en Australië.⁵ Wereldwijd worden N-of-1 studies toegepast voor verschillende aandoeningen, waaronder hersenletsel, taaislijmziekte, ADHD en chronische maag-, darm- en luchtwegziekten.⁶ Ook in de AVG-kliniek wordt het idee van de N-of-1 trial vaak al toegepast: klinici

proberen behandelingen uit en beoordelen de reactie van patiënten, zoals bijvoorbeeld bij de behandeling van ADHD-klachten met methylfenidaat. Deze trials of therapy zijn over het algemeen informeel en worden nauwelijks gerapporteerd. Dit heeft als gevolg dat er bias bestaat waarbij negatieve of onduidelijke resultaten niet worden gepubliceerd.⁷ In de medische literatuur wordt het N-of-1 design inmiddels steeds meer aangeprezen als de ideale onderzoeksopzet, maar het daadwerkelijke gebruik ervan blijft nihil.⁸ Experts hebben richtlijnen opgesteld en diverse handvatten geboden voor het opzetten en rapporteren van N-of-1 studies.⁹

Voordelen

Het N-of-1 design biedt vele voordelen:

- Combineert patiëntgerichte zorg en 'evidence-based medicine';
- Inzicht in individuele variatie voor behandel-effecten;
- Robuust, kleine veranderingen in tijd of patronen zijn waarneembaar, zelfs voor het gebruik in vele niet-ideale (onderzoeks)situaties;
- Bij series, uitspraken over effectiviteit behandeling op populatieniveau;
- Het kan gemakkelijk voorkeuren, doelen en uitkomstmaten van patiënten invoegen en vergroot zo gezamenlijke besluitvorming;
- Evaluatie mogelijk van effectiviteit van chronische behandelingen maar ook van afbouwen bij ineffectieve polyfarmacie.

Echter, het N-of-1 design brengt ook uitdagingen met zich mee:

- Tijdsintensief;
- De mate waarin de resultaten van de studie toepasbaar zijn voor andere patiënten of in andere situaties (generaliseerbaarheid);
- Complexiteit van toe te passen methodologie en bijbehorende statistiek;
- Niet geschikt voor elk type behandeling.

Praktische overwegingen

Om de geschiktheid te bepalen voor het toepassen van een N-of-1 design, zijn er aandachtspunten die in overweging genomen moeten worden. De behandeling zou bijvoorbeeld relatief snel in werking moeten treden met het oog op de duur van de trial. Een 'uit'-situatie moet hierbij mogelijk zijn. Voor medicamenteuze behandelingen kan dit bijvoorbeeld gebaseerd worden op de farmacodynamiek en -kinetiek.

Het bepalen van geschikte én relevante uitkomstmaten kan complex zijn, maar is extra belangrijk voor onze doelgroep met het oog op generaliseerbaarheid. Idealiter vinden er voor de primaire uitkomstmaat meerdere metingen plaats per periode. Niet elke uitkomstmaat is

hier geschikt voor (denk aan IQ-metingen, vragenlijsten die eens per jaar mogen worden afgenomen of invasieve metingen). Een N-of-1 trial blijkt bovendien zeer tijdsintensief voor onderzoekers en klinici op het gebied van het design, medisch-ethische goedkeuring en het uitvoeren van herhaaldelijke metingen en tevens voor deelnemers vanwege een relatief lange duur van de studie met periodes zonder actieve interventie en het nakomen van meerdere metingen. Voor een optimale behandelcompliance zou de trial zo veel mogelijk patiënt-gedreven moeten zijn en zou het doel van de behandeling relevant moeten zijn voor de patiënt.

Conclusie

Wereldwijd wordt de waarde van N-of-1 studies steeds meer erkend. Echter, op dit moment zijn er nog maar weinig N-of-1 studies uitgevoerd bij genetische syndromen. N-of-1 studies zijn bij uitstek geschikt voor het onderzoeken van behandelingen bij de doelgroep van de AVG gezien de zeldzaamheid en diversiteit van de onderliggende aandoeningen. N-of-1 studies maken het personaliseren van behandelingen en uitkomstmaten in onderzoekdesigns mogelijk wat aansluit bij de beweging naar 'personalised medicine' in zowel de algemene als de VG-zorg.

Inhoud promotietraject

De N-of-1 methodiek heeft veel potentie om de kwetsbare groep patiënten te helpen bij het onderzoeken van effectieve behandelingen. Mijn promotietraject richt zich daarom op uitkomstmaten en interventies bij genetische syndromen met het doel dat iedere patiënt onderbouwde zorg kan krijgen, ongeacht de zeldzaamheid van de aandoening.

Informatie over tekortkomingen bij N-of-1 studies is nodig om de kwaliteit van toekomstige N-of-1 studies te verhogen. Ook is het belangrijk voor ontwikkeling van behandelingen, voor het gebruik in de (AVG-)kliniek en voor registratie- en vergoedingsdoeleinden van behandelingen. Vanwege het gebrek aan wetenschappelijk bewezen behandelingen en de wens om voor deze kwetsbare doelgroep uitkomst te bieden, hebben wij een systematische review geschreven over N-of-1 studies in zeldzame genetische syndromen. Aanbevelingen die hieruit zijn voortgekomen, zullen gebruikt worden in de interventiestudies die wij tijdens mijn promotietraject gaan uitvoeren.

Verschillende studies hebben zich inmiddels gebogen over methodologische kwesties van het N-of-1 design om kliniek en wetenschap dichter bij elkaar te brengen. Nu moeten we het gaan doen! Wij zullen diverse single-case experimental designs (waaronder het N-of-1 design)

toepassen om de methodologie en effectiviteit te onderzoeken van behandelingen bij diverse genetische syndromen, zoals het Smith Magenis syndroom, het 22q11.2 deletiesyndroom, het Fragiele X syndroom en Tubereuze Sclerose complex. Wij hopen hier snel meer over te kunnen vertellen!

Heeft u zelf een idee voor een N-of-1 studie en wilt u ondersteuning of heeft u vragen? Neem contact op met Annelieke Muller of Agnies van Eeghen om de mogelijkheden te bespreken.

Referenties

1. De Vrueth, R., Baekelandt, E. R. F., & De Haan, J. M. H. (2013). Background paper 6.19 rare diseases. World Health Organization, Geneva.

2. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford Levels of Evidence 2. 2011 [05/10/2016]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Accessed 25 Jan 2017.
3. Aylward, B., Kaplan, H., Adler, J., Saeed, S., & Margolis, P. (2012). Developing an infrastructure to advance the use of N-of-1 trials in chronic pain conditions. *The Journal of Pain*, 13(4), S91.
4. Guyatt, G., Sackett, D., Taylor, D. W., Ghong, J., Roberts, R., & Pugsley, S. (1986). Determining optimal therapy—randomized trials in individual patients. *New England Journal of Medicine*, 314(14), 889-892.
5. Kravitz, R. L., Duan, N., Niedzinski, E. J., Hay, M. C., Subramanian, S. K., & Weisner, T. S. (2008). What Ever Happened to N-of-1 Trials? *Insiders' Perspectives and a Look to the Future*. *The Milbank Quarterly*, 86(4), 533-555.
6. Gabler, N. B., Duan, N., Vohra, S., & Kravitz, R. L. (2011). N-of-1 trials in the medical literature: a systematic review. *Medical care*, 761-768.
7. Mirza, R. D., Punja, S., Vohra, S., & Guyatt, G. (2017). The history and development of N-of-1 trials. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 110(8), 330-340.
8. Bradbury, J., Avila, C., & Grace, S. (2020, March). Practice-Based Research in Complementary Medicine: Could N-of-1 Trials Become the New Gold Standard? In *Healthcare (Vol. 8, No. 1, p. 15)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
9. Porcino, A. J., Shamseer, L., Chan, A. W., Kravitz, R. L., Orkin, A., Punja, S., ... & Vohra, S. (2020). SPIRIT extension and elaboration for n-of-1 trials: SPENT 2019 checklist. *bmj*, 368. ■

Vergeet mij niet

Cognitieve veroudering bij epilepsie en een verstandelijke beperking



M. van Schaijk, MSc.^{1,2}



Dr. A.M. van Eeghen^{1,2,3}

1. Expertisecentrum genetische syndromen, Advisium, 's Heeren Loo, Hoofddorp
2. ENCORE Erfelijke Neuro-cognitieve Ontwikkelingsstoornissen Rotterdam Erasmus MC, Rotterdam
3. Afdeling Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam UMC, Amsterdam

Recent dienden wij het projectvoorstel 'IDEA: Intellectual Disability and Epilepsy in Adults: cognitive trajectories and targets for care and interventions' in bij het Nederlands Epilepsie fonds. En het werd gehonoreerd! Het behelst een samenwerkingsverband tussen het Erasmus MC, Kempenhaeghe, Amerpoort, SEIN en 's Heeren Loo en wordt gesubsidieerd door het Nederlands Epilepsie Fonds met cofinanciering van de Amerpoort en 's Heeren Loo. Het onderzoek zal zich richten op het beloop van cognitief functioneren bij mensen met epilepsie en/of een verstandelijke beperking (VB), waarbij de genetische achtergrond ook wordt meegenomen.

Aanleiding

Recent interview-onderzoek heeft uitgewezen dat er bij patiënten en ouders veel vragen rondom de toekomst bestaan, onder andere over de prognose van niveau van functioneren, epilepsie en veroudering.¹ In de klinische praktijk en in onderzoek zijn er aanwijzingen voor relatief vroege achteruitgang in functioneren bij mensen met een VB en epilepsie,² maar dit is nog niet systematisch onderzocht. Zowel behandelaren als ouders en begeleiders voelen zich vaak machteloos door dit gebrek aan kennis en missen aanknopingspunten voor diagnostiek

en behandeling.¹ Alhoewel post-mortem hersenonderzoek veel informatie zou kunnen geven over veroudering van het brein bij een VB, wordt dit nog weinig aangevraagd. Ook is nog weinig bekend over de invloed van de ernst van de epilepsie, type medicatie, het eerdere niveau van functioneren en het onderliggende genetisch syndroom op hersenveroudering. De relatie tussen genetica en Alzheimer Dementie is bekend voor Down Syndroom³, maar kennis over cognitieve veroudering ontbreekt voor andere syndromen. Daarom worden in dit onderzoek ook patiënten met Tubereuze Sclerose Complex (TSC), Fragiele X Syndroom (FXS), Angelman Syndroom (AS) en SCN1A mutaties onderzocht. Bij achteruitgang in functioneren met verdenking dementie, worden doorgaans (neuro)psychologische testen, hersenscans en liquorbepalingen gebruikt voor diagnostiek. Recent zijn er aanwijzingen dat serumspiegels van neurofilament light chain en andere serum biomarkers geassocieerd zijn met neurodegeneratieve processen, zoals ook blijkt uit onderzoek bij Down Syndroom⁴. Als er valide serum biomarker blijken te zijn voor neurodegeneratie in onze doelgroep, zou dit mogelijk meer belastende diagnostiek kunnen vervangen.

Vraagstelling

De hierboven beschreven kennislacunes hebben geleid tot de volgende onderzoeksvragen (zie ook figuur 1);

1. Wat is het beloop van cognitief functioneren bij de gehele doelgroep van volwassenen met epilepsie en een VB?
2. Wat is het beloop van cognitief functioneren bij genetische syndromen waarbij een VB en epilepsie veel voorkomt, zoals Tubereuze Sclerose Complex (TSC), Angelman Syndroom (AS), Fragiele X Syndroom (FXS) en SCN1A mutaties?
3. Zijn serum neurofilament light (NfL) en andere serum biomarker waardes geassocieerd met cognitieve achteruitgang?
4. Hoe denken volwassen met een VB en hun ouders, begeleiders en behandelaren over post-mortem neuropathologisch onderzoek? Welke drempels bestaan er voor donatie of verwijzing voor autopsie?

Figuur 1. Overzicht van het project.



Methode

Voor dit onderzoek zullen deelnemers geworven worden via de samenwerkingspartners, bestaande uit zorgorganisaties en expertise centra. Het onderzoek zelf zal bestaan uit een neuropsychologisch onderzoek en vragenlijsten voor deelnemers, begeleiders en ouders. Waar mogelijk wordt bloed afgenomen om de serumspiegel van NfL te meten, dit wordt zoveel mogelijk gecombineerd met reguliere zorg en bloedafname. Daarnaast zal er een Delphi-studie plaatsvinden waarbij patiënten, begeleiders, ouders en behandelaren geïnterviewd worden over hun visie ten aanzien van post-mortem breinonderzoek.

Middels bovenstaand onderzoek hopen we in de toekomst beter antwoord te kunnen geven op de vragen in onze klinische praktijk. Met behulp van ons team met vele complementaire expertises (o.a. genetica, psychologie, neurologie, dementie, biomarkers en neuropathologie) gaan wij een beeld schetsen van cognitieve veroudering en wordt de samenwerking tussen zorg en onderzoek versterkt en verdiept.

Oproep

Patiënten met de aandoeningen TSC, FXS, AS en Dravet syndroom zijn vanzelfsprekend welkom bij de expertisecentra, dan kunnen zij ook meedoen met het onderzoek!

Referenties

1. Van Remmerden M, Hoogland L, Mous S, Dierckx B, Coesmans M, Moll H et al. Growing up with Fragile X Syndrome: Concerns and Care Needs of Young Adult Patients and Their Parents. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2019;50(6):2174-2187.
2. Breuer L, Boon P, Bergmans J, Mess W, Besseling R, de Louw A et al. Cognitive deterioration in adult epilepsy: Does accelerated cognitive ageing exist?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016;64:1-11.
3. Sheehan R, Sinai A, Bass N, Blatchford P, Bohnen I, Bonell S et al. Dementia diagnostic criteria in Down syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014;30(8):857-863.
4. Rafii M, Donohue M, Matthews D, Muranovic G, Ness S, O'Bryant S et al. Plasma Neurofilament Light and Alzheimer's Disease Biomarkers in Down Syndrome: Results from the Down Syndrome Biomarker Initiative (DSBI). *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;70(1):131-138. ■

Ontwikkeling van het 'Diagnostisch Instrument Adaptief Gedrag' (DIAG)



Drs. Hinke Drijver, psycholoog¹

¹. 's Heeren Loo Noord
Oost Nederland
(polikliniek Bedum)

In juni 2019 kwam het aanvraagformulier voor de stimuleringsprijs van het Noordelijk Platform Gehandicaptenzorg (NPGZ) mij onder ogen. Ik zag direct de noodzaak een voorstel in te dienen voor een project dat gedragen wordt door de dagelijkse praktijk. Een al lang aanwezig idee kon concreet worden gemaakt met een plan.

In de dagelijkse praktijk als gedragswetenschapper, met als taak het uitvoeren van psychodiagnostiek bij mensen met een verstandelijke beperking, ervoer ik samen met mijn collega gedragswetenschappers al langere tijd een hiaat in adequate middelen bij de beeldvorming. Enerzijds werd er binnen de diagnostische praktijk steeds meer gehamerd op het in beeld brengen van het adaptieve vermogen en het emotioneel niveau. Dit is nodig bij het kunnen bepalen van (de mate van) de verstandelijke beperking. Anderzijds waren er al jaren weinig tot geen ontwikkelingen op dit gebied. Het niet moderniseren en verder onderzoeken van middelen om het adaptieve- en emotioneel niveau in beeld te brengen, is een gemiste kans om een kwetsbare doelgroep met veel ontwikkelingsmogelijkheden, te voorzien van adequate beeldvorming. Met het winnen van de stimuleringsprijs van de NPGZ is er veel gebeurd in een jaar tijd. Het resultaat is een prototype van een nieuwe schaal voor adaptief gedrag en emotioneel niveau, de DIAG, waarmee verder onderzoek gedaan kan worden.

Instrumenten in de dagelijkse praktijk voldoen niet

De volgende casus is weliswaar fictief, maar soortgelijke situaties kom ik vaak tegen in mijn praktijk. Voor Klaas, een cliënt van 25 jaar, wordt een diagnostisch onderzoek aangevraagd. Het cognitieve niveau van functioneren is voor het laatst onderzocht binnen het speciaal onderwijs. Klaas was toen 15 jaar. Hij had destijds volgens een intelligentietest voor kinderen en jongeren, een Totaal IQ dat

tussen 59 en 67 lag. Er was geen sprake van bijkomende problematiek. Klaas wordt sindsdien benaderd als jongen met een lichte verstandelijke beperking: zelfstandig functionerend binnen begeleide kaders. Hij woont nog thuis met ambulante begeleiding en krijgt dagbesteding. In de nabije toekomst zien de betrokkenen rondom Klaas, zijn moeder, begeleiders van ambulant en dagbesteding, hem zelfstandig wonen met ambulante begeleiding. Aanleiding voor diagnostiek is dat Klaas regelmatig onbegrepen gedrag laat zien binnen de dagbesteding. Buiten het zicht van begeleiders vertoont hij af en toe (seksueel) grensoverschrijdend gedrag naar andere cliënten. Hier wordt na een dergelijk incident met hem over gesproken, waarbij Klaas begrip toont en met de begeleiding afsprekt dit niet weer te zullen doen. Begeleiding houdt een oogje in het zeil, maar dit is niet afdoende. Er wordt onderzoek gedaan naar het cognitieve en adaptieve functioneren. Ook wordt onderzoek gedaan naar socioseksuele kennis en attitudes. Het laatste onderzoek laten we hier buiten beschouwing.

Uit het onderzoek met een intelligentietest voor volwassenen komt nu een Totaal IQ tussen 45 en 55. Om volgens de DSM-5 vast te kunnen stellen wat de mate van de verstandelijke beperking is, is aanvullend onderzoek naar het adaptieve functioneren nodig. Zeker nu het IQ lager is dan eerder was vastgesteld en deze in een grensgebied zit tussen licht en matig verstandelijk beperkt niveau van functioneren. De keuze voor afname van een passende schaal is problematisch voor de gedragswetenschapper. De Vineland-Z schaal is een vrij lange vragenlijst, maar differentieert goed, is goed onderbouwd en heeft uitgebreide normen.¹ De normering kent echter een maximumleeftijd van 18 jaar en zowel items als normen zijn inmiddels verouderd. Vragen gaan onder andere nog over het gebruik van een munt- of kaarttelefoon. De veel gebruikte 'Sociale Redzaamheidsschaal voor Verstandelijk Gehandicaptten' (SRZ) is korter, maar differentieert minder goed.² Hiervoor gelden verder dezelfde voordelen en tekortkomingen als voor de Vineland-Z schaal. Er is bijvoorbeeld een vraag over het kunnen strikken van schoenveters, terwijl tegenwoordig vaak ook schoenen zonder veters worden gedragen. De zogenaamde Vineland-screener 0-12 is nog in experimenteel stadium.³ Uitslagen worden uitsluitend weergegeven in ontwikkelingsleeftijden, waarvan bekend is dat deze onvoldoende betrouwbaar zijn.

Er wordt dus gekozen voor de Vineland-Z door de betere differentiatie van vaardigheden. Klaas scoort op de domeinen 'communicatie' en 'dagelijkse vaardigheden'

gemiddeld wanneer wij hem vergelijken met 18-jarigen met een matige verstandelijke beperking. Op het domein 'socialisatie' laat hij een relatief lage score zien. Bovenstaande gegevens zijn zeer waardevol in de beeldvorming. We zouden hieruit kunnen vaststellen dat er bij Klaas sprake is van een matige verstandelijke beperking. De DSM-5 stelt namelijk dat het adaptieve niveau van functioneren leidend is bij de niveaubepaling. Dit zou verklaren waarom gesprekken over het ongewenste gedrag niet helpend zijn, en dat wellicht meer nabijheid nodig is. De verlaagde score op 'socialisatie', het begrip van de zogenaamde 'sociale regels', bevestigt dit. De gevonden scores roepen echter nog veel vragen op bij de diagnosticus. Zouden de uitkomsten dezelfde zijn met een gemoderniseerde schaal? Klaas kan zichzelf namelijk heel goed redden met zijn mobiele telefoon. Zouden de scores gelijk zijn aan de huidige met een recentelijk genormeerde schaal voor adaptief gedrag? Is de score verlaagd omdat Klaas niet scoort op verouderde items? Hij is namelijk niet zo handig wat betreft veters strikken en bed opmaken. Hij speelt bovendien nooit gezelschapsspelen. Er wordt niet gevraagd naar de computerspellen die hij samen met anderen speelt. Is daarom de score voor 'socialisatie' verlaagd? Het is nu niet geheel duidelijk of er inderdaad interventies passend bij personen met een matige verstandelijke beperking moeten worden ingezet, of dat er nog iets anders speelt.

Voordelen van de DIAG

De DIAG, die uit vijf verschillende domeinen bestaat, zal een actueel beeld geven van de mate van de verstandelijke beperking van Klaas. Met een korte extra tijdsinvestering wordt ook een beeld gegeven van het emotionele niveau en bijkomende motorische beperkingen. Kortom: een completer beeld met meer mogelijkheden tot het vormen van een functioneringsprofiel met sterke en zwakke kanten. Zo kan overvraging van de mogelijkheden van Klaas worden voorkómen. Er bestaat een kleinere kans op het ontwikkelen van bijkomende problematiek, veroorzaakt door een scheve verhouding van draaglast en draagkracht. Wanneer we dit breder trekken zal voor een grote groep personen met een verstandelijke beperking in Nederland, een doelgroep van zo'n 68.000 personen (met een matige tot zeer ernstige verstandelijke beperking), de ondersteuningsbehoefte effectiever in beeld kunnen worden gebracht.⁴ Dat wil zeggen: betrouwbaar en valide, vollediger en met een relatief korte tijdsinvestering.

Probleemstelling

Adaptieve vaardigheden, als typisch Nederlands begrip ook wel: sociale redzaamheid, werd door de Bildt en Kraijer uit het Engels vertaald als: "De vaardigheid in het uitvoeren van dagelijkse handelingen die nodig zijn voor het persoonlijk en sociaal functioneren van een per-

soon".¹⁵ In tegenstelling tot cognitieve vaardigheden gaat het hier niet om het potentieel, maar om de daadwerkelijke uitvoering van vaardigheden. Dat wil zeggen: het zich praktisch staande kunnen houden in de maatschappij door bijvoorbeeld zelfzorg of omgaan met geld.

Adaptief gedrag is een centraal begrip in de hedendaagse diagnostiek voor de bepaling van een verstandelijke beperking. Deze adaptieve vaardigheden, en niet langer vooral de cognitieve vaardigheden, zijn in deze context dus van groeiend belang.⁶

Er wordt dan ook veel gebruik gemaakt van zogenaamde 'redzaamheidsvragenlijsten', ook wel 'schalen' genoemd, die het adaptief niveau in beeld brengen. Deze schalen worden ingevuld door nauw betrokkenen en niet door de cliënt zelf, omdat het niveau van communicatieve en reflecterende vaardigheden hiervoor meestal niet toereikend is. Op dit moment zijn meerdere schalen in omloop waarmee het adaptief vermogen wordt gemeten. Deze komen onvoldoende tegemoet aan de kwaliteitseisen van de 'Commissie Testaangelegenheden Nederland' (COTAN) van het 'Nederlands Instituut van Psychologen'. Dit komt omdat deze zeer verouderd zijn, bedoeld zijn voor een beperkte doelgroep of normen hebben die gebaseerd zijn op normaal begaafden/een andere cultuur. De COTAN beoordeelt testen en schalen ten behoeve van het bevorderen van de kwaliteit van tests en testgebruik in Nederland.

Er zijn op dit moment veelbelovende ontwikkelingen gaande rondom de 'Adaptieve Vragenlijst Verstandelijke Beperking' (AVVB).⁷ Deze schaal is hoofdzakelijk ontwikkeld voor personen met een lichte verstandelijke beperking. Een groot normeringsonderzoek is nagenoeg afgerond. Helaas zijn dergelijke ontwikkelingen rondom de groep personen met een matige tot zeer ernstige verstandelijke beperking nog niet gaande.

De 'Sociale Redzaamheidsschaal voor Verstandelijk Gehandicapten' (SRZ) is bijvoorbeeld nog immer populair in gebruik. Ondanks het verouderde karakter, de schaal is uit 1972, spreekt de eenvoudige vraagstelling, korte afname-duur en afnamemogelijkheid door begeleiders, ouders of verwanten zelf, erg aan. Ook indicatieorganen maken nog steeds gebruik van deze schaal.

Vooral bij personen met een ernstige tot zeer ernstige verstandelijke beperking, is de afname van een test gericht op zijn of haar cognitieve niveau vaak niet haalbaar en zinvol. IQ testen zijn niet ontwikkeld voor deze doelgroep. Bij het vaststellen van de mate van de verstandelijke beperking en de zorgbehoefte van deze groep personen, blijft dan het in beeld brengen van het adaptieve vermogen als enige optie over. Dit stelt uiteraard hoge eisen aan validiteit en betrouwbaarheid. Er worden namelijk verregaande beslissingen genomen naar aanleiding van een classificatie (woonniveau, begeleidingsintensiteit, indicatie).

De DSM-5⁸ legt dus, in tegenstelling tot de DSM-IV-TR, in de classificatie criteria voor de 'verstandelijke beperking', te-

recht meer nadruk op de adaptieve vaardigheden, waarbij de rol van het Intelligentie Quotiënt (IQ) kleiner is geworden.^{5,9} Dat een dergelijk invloedrijk handboek dit stelt, maakt het des te meer opmerkelijk dat er momenteel geen actueel meetinstrument in Nederland beschikbaar is. Laat staan, een instrument dat zich richt op de specifieke domeinen binnen het adaptief gedrag, die volgens de DSM-5 in kaart moeten worden gebracht.

Naast de behoefte aan een adaptieve vragenlijst, wijst de grote populariteit van het gebruik van schalen voor emotionele ontwikkeling binnen het werkveld, op een groeiende behoefte aan het in beeld brengen van het emotioneel niveau.¹⁰ De 'Schaal voor Emotionele Ontwikkeling-Revised-2' (SEO-R2) en de 'Schaal voor het schatten van het sociaal-emotioneel ontwikkelingsniveau-Revisie' (ESSEON-R) worden veel gebruikt.¹¹⁻¹² Gedragswetenschappers raken er steeds meer van overtuigd dat het inschatten van het emotioneel niveau, de onderliggende begeleidingsbehoeften van de persoon in beeld brengt. Hierbij wordt het belang van het verschil tussen 'kunnen', de vaardigheid/taak praktisch gezien kunnen uitvoeren, en 'aankunnen', de taak emotioneel gezien aankunnen, steeds meer benadrukt.¹³ Wanneer de persoon een taak wel kan, maar niet aankan, is het risico op overvraging van zijn of haar mogelijkheden groot. Echter, de psychometrische kwaliteit van dergelijke schalen is beperkt.¹¹⁻¹² De SEO-R2 is door de auteurs bedoeld als discussie instrument, en wordt vaak ten onrechte gebruikt als diagnostisch classificatie middel.¹¹

De 'Bayley-III-NL' subschaal voor 'Sociaal-Emotionele ontwikkeling' is de enige schaal die door de COTAN op de meeste punten als voldoende is beoordeeld.¹³ De schaal is echter primair gericht op hele jonge, normaal begaafde kinderen. Een groep waarmee personen met een verstandelijke beperking niet één op één te vergelijken zijn. Zij doorlopen de ontwikkelingsfasen niet alleen vertraagd maar ook vaak in een andere volgorde.¹⁴

Het zou daarom bijzonder interessant zijn om een apart domein 'emotionele ontwikkeling' aan de DIAG toe te voegen. Deze zou moeten voldoen aan de volgende kenmerken: gericht op de doelgroep, een aanvaardbaar aantal items die nog goed onderscheid maken tussen hoog- en laagscorders, gebaseerd op goed te observeren gedrag, heldere vraagstelling. Het voordeel van toevoeging van een dergelijk domein is, dat dit als aanvullend onderdeel van de DIAG direct kan worden meegenomen in een pilot- en normeringsonderzoek van voldoende omvang.

Kortom: er zijn op dit moment geen moderne, betrouwbare en gemakkelijk af te nemen schalen die het niveau van adaptieve vaardigheden en emotioneel functioneren meten. Daarom is het hard nodig dat er verder onderzoek plaatsvindt naar de DIAG, die dit beoogt te zijn. Een goed geijkt en -onderbouwd meetinstrument speelt namelijk

een sleutelrol bij de inschatting van passende zorg. Bovendien biedt een schaal die bestaat uit meerdere domeinen, aanknopingspunten voor verdere training en voortgangsevaluatie van deze vaardigheden. Een nieuwe schaal kan tevens gemakkelijk worden gedigitaliseerd. Het gebruiksgemak zal hiermee toenemen.

DIAG ook nodig voor ouderen met een verstandelijke beperking

Parallel aan de globale maatschappelijke ontwikkelingen in Nederland, zien we dat ook personen met een verstandelijke beperking steeds ouder worden en dat het aantal ouderen met een beperking de komende jaren nog verder toe zal nemen.¹⁶ Door deze stijgende levensverwachting neemt het aantal personen met een verstandelijke beperking dat dementie ontwikkelt ook toe.¹⁷

Eén van de belangrijke pijlers bij het bevestigen van vermoedens voor een dementie is de achteruitgang van de redzaamheidsvaardigheden, ofwel van het adaptieve vermogen. Dit dient in een vroeg stadium te worden gesignaleerd en onderzocht. Zo kan tijdig gespecialiseerde zorg worden ingezet. Dit draagt bij aan zoveel mogelijk behoud van kwaliteit van leven.

Een schaal die de adaptieve vaardigheden op een betrouwbare en valide manier meet, is hierbij uiteraard essentieel. Men kan alleen vaststellen of sprake is van versnelde achteruitgang (dat wil zeggen: meer dan normaal is gezien de leeftijd), als men de persoon kan vergelijken met een (grote) groep personen die vergelijkbaar zijn qua mate van verstandelijke beperking en leeftijd. Voor deze doelgroep zal de DIAG ook een hiaat vullen.

Huidige ontwikkelingen

Vanaf oktober 2019 is literatuuronderzoek gedaan naar het construct 'adaptief gedrag' en naar bestaande schalen in binnen- en buitenland. Daarnaast bestond het idee om de DIAG ook juist vanuit praktijkwensen te laten ontstaan. Er is een focusgroep geconsulteerd met gedragswetenschappers en psychodiagnostisch medewerkers vanuit elf verschillende instellingen binnen de gehandicaptenzorg. Door de coronacrisis is dit gewijzigd naar een online-panel.

Door middel van literatuuronderzoek en het consulteren van het online panel, zijn de voor- en nadelen van het ontwikkelen van een nieuwe schaal en het vertalen van een reeds ontwikkeld instrument door recente ontwikkelingen opnieuw zorgvuldig afgewogen. Dit heeft geresulteerd in de keuze voor het doorontwikkelen van de DIAG. Een zwaarwegend argument was het kunnen aanpassen van de schaal aan de Nederlandse maatschappij. Namelijk: het construct 'adaptief gedrag' heeft bij uitstek betrekking op gedrag in een maatschappelijke context. Met een nieuwe schaal is men bovendien vrij om het taalgebruik zo aan te passen, dat de vragen goed worden begrepen door begeleiders. Dit vergroot het gebruiksgemak. Een ander argument

is dat de items goed aansluiten bij de doelgroep. Dit klinkt logisch, maar de meeste bestaande schalen vragen toch nog regelmatig naar zaken binnen een onderwijs- of sport en spelcontext. Deze corresponderen niet goed met die van volwassenen met een verstandelijke beperking in een intramurale setting.

Vanuit het online panel is zeer bruikbare informatie opgehaald over gebruikerswensen, zoals wijze van vraagstelling, lengte en bereik van doelgroepen. Eén van de uitkomsten is bijvoorbeeld dat er duidelijke wensen werden uitgesproken voor een schaal die beter aangepast is aan de groep personen met een zeer ernstige verstandelijke beperking. Dit maakt het eenvoudiger om doelen te formuleren die specifiek voor de cliënt zijn aangepast. Zeer waardevol waren ook het benoemen van vaardigheden die volgens hen in de huidige Nederlandse samenleving nodig zijn bij effectief adaptief gedrag. Met name voor de groep personen met een ernstige tot zeer ernstige verstandelijke beperking. Tot slot leverde dit onderzoek ideeën op voor het toevoegen van digitale vaardigheden aan de schaal.

Inmiddels is de ontwikkelfase afgerond en kan er in juni 2020 een prototype van de DIAG worden gepresenteerd. Hiermee zal in het najaar van 2020 een review door gedragswetenschappers en onderzoekers worden gedaan, samen met een gebruikersonderzoek naar de toepasbaarheid in de praktijk. In 2021 staat er een groter pilot onderzoek op de planning. Hierbij zullen de psychometrische kwaliteiten van de DIAG worden onderzocht. Het is bijvoorbeeld belangrijk dat helder wordt wat de samenhang is met andere schalen die het adaptief gedrag en emotioneel niveau meten, en dat de samenhang tussen scores van verschillende respondenten over de betreffende cliënt duidelijk wordt. Wanneer de uitkomsten voldoende zijn, kan er vanaf 2022 normeringsonderzoek plaatsvinden, waarvan de resultaten medio 2023 gepresenteerd zullen worden. Wat begon met de NPGZ stimuleringsprijs zou dan een prachtig resultaat opleveren voor een grote groep personen met een verstandelijke beperking.

Conclusie

Op dit moment is er binnen de grote groep van personen met een (zeer) ernstige tot matige verstandelijke beperking, een belangrijke lacune binnen het test- en schaalgebruik. De doorontwikkeling van de DIAG zal aan de dringende behoefte voldoen aan een betrouwbaar, valide en goed genormeerd instrument voor adaptieve vaardigheden. Gedragswetenschappers kunnen dan meer recht doen aan de cliënten voor wie zij diagnostiek uitvoeren. Vooral daar waar het een classificatie betreft. Intussen geldt het advies om conclusies uit schalen voor adaptief gedrag met de nodige voorzichtigheid te trekken.

Referenties

1. Bildt AA de, Kraijer DW. *Vineland-Z: sociale redzaamheidsschaal voor kinderen en jeugdigen met een verstandelijke beperking*. Handleiding. Leiden: PITS; 2003. P. 10.
2. Kraijer DW, Kema GN, Bildt AA de. *Sociale Redzaamheidsschalen (SRZ, SRZ-i)*. Handleiding. Amsterdam: Pearson Assessment and Information B.V.; 2004.
3. Researchgroep Ontwikkelingsstoornissen afdeling Orthopedagogiek Universiteit Leiden. *Vineland-S. Research versie*. Verkregen tijdens 'Vineland II' cursus. Universiteit Leiden; 2007.
4. Internetsite Vereniging Gehandicaptenzorg Nederland 2020. *Feiten en cijfers in de gehandicaptenzorg*. Beschikbaar via: <https://www.vgn.nl/feiten-en-cijfers-de-gehandicaptenzorg>. Geraadpleegd 2020 mei 14.
5. Sparrow SS, Balla D, Cicchetti DV. *Vineland Adaptive Behaviour Scales. Survey edition*. Circle Pines. MN: American Guidance Service; 1984.
6. Kaldenbach Y. *De verstandelijke beperking (verstandelijke-ontwikkelingsstoornis) in de DSM-5*. Internetsite DSM-5 2020. Beschikbaar via: https://www.dsm-5.nl/documenten/dsm-5_whitepaper_yaron_kaldenbach_verstandelijke_beperking.pdf. Gedownload 2020 mei 12.
7. Kruidijk S, Jonker F, Goedhard L, Nijman H. *Licht verstandelijke beperking in de DSM-5. Het belang van adaptief functioneren*. *De Psycholoog* 2019; 54 (1); 34-42.
8. American Psychiatric Association. *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5)*. Amsterdam: Boom; 2014.
9. American Psychiatric Association. *Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)*. 4th edition. Text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
10. Internetsite platform SEN-SEO 2020. Beschikbaar via: https://kennisringen.kennisplein.be/SENSEO/_layouts/15/start.aspx#. Geraadpleegd 2020 mei 15.
11. Morisse F, Dosen A. *SEO-R2*. 2de druk. Antwerpen: Garant; 2017.
12. Hoekman J, Miedema A, Otten B, Gielen J. *ESSEON-R: Schaal voor het schatten van het sociaal-emotioneel ontwikkelingsniveau-Revisie*. Handleiding en verantwoording. Leiden: PITS; 2011.
13. Baar AL van, Steenis LJP, Verhoeven M, Hessen DJ, bewerkers. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development -Third Edition- Nederlandse versie (Bayley-III-NL)*. Amsterdam: Pearson; 2014.
14. Heijkoop J. *Functioneringsprofiel*. Internetsite Heijkoop academy 2020. Beschikbaar via: <https://www.heijkoop-academy.nl/modules/functioneringsprofiel/>. Geraadpleegd 2020 mei 15.
15. Visser L, Vlaskamp C, Emde C, Ruiter SAJ, Timmerman ME. *Difference or delay? A comparison of Bayley-III Cognition item scores of young children with and without developmental disabilities*. *Research in Developmental Disabilities* 2017; 71; 109-119. Beschikbaar via: https://www.rug.nl/research/portal/files/48591737/Authors_version_Difference_or_delay_A_comparison_of_Bayley_III_Cognition.pdf. Geraadpleegd 2020 mei 15.
16. Internetsite Vereniging Gehandicaptenzorg Nederland 2020. *Toolkit ouderen*. Beschikbaar via: <https://www.vgn.nl/toolkit-ouderen>. Geraadpleegd 2020 mei 14.
17. Internetsite Vereniging Gehandicaptenzorg Nederland 2020. *Dementie bij ouderen met verstandelijke beperkingen*. Beschikbaar via: <https://www.vgn.nl/dementie-bij-ouderen-met-verstandelijke-beperkingen>. Geraadpleegd 2020 mei 14. ■

Gebruik van protonpompremmers bij reflux klachten in de verstandelijk gehandicaptenzorg



Annemieke van Blijswijk,
Physician Assistant in
opleiding verstandelijke
gehandicaptenzorg¹

¹. Organisatie:
's Heeren Loo Bedum

Probleemstelling

In Nederland hebben ongeveer 142.000 mensen een verstandelijke beperking. Hiervan heeft 48,2% klachten gerelateerd aan een gastro-oesofageale reflux. De gastro-oesofageale reflux richtlijnen adviseren om bij dergelijke klachten een gastro-oesofageale scopie of 24 uren pH meting uit te voeren. Deze onderzoeken zijn erg belastend voor deze doelgroep en daarom wordt bij vermoeden van reflux vaak direct gestart met een behandeling. Deze studie beoogt te onderzoeken wat het effect van de behandeling met protonpompremmers is bij mensen met een verstandelijke beperking, zonder aangetoonde gastro-oesofageale reflux.

Methode

Een kwantitatief, retrospectief longitudinaal cohort onderzoek werd uitgevoerd. Dossier onderzoek vond plaats op twee locaties te Bedum en Apeldoorn ('s Heeren Loo) over de periode van januari 2004 tot september 2019 bij 415 patiënten met een verstandelijk beperking, in de leeftijd van achttien tot en met 86 jaar, die protonpompremmers gebruik(t)en. Reflux symptomen die aanwezig waren bij de patiënt voor en na de behandeling met protonpompremmers, mate van verstandelijke beperking, leeftijd en geslacht, soort protonpompremmer, de dosering en gebruik maken van de observatielijst van de NIVEL (Nederlands instituut voor onderzoek in de gezondheidszorg) werden geregistreerd in het onderzoek.

Interpretatie van de resultaten

Dit onderzoek beoogde te onderzoeken wat het resultaat is van de behandeling van protonpompremmers op klachten zonder dat voor de start van de behandeling diagnostisch onderzoek is uitgevoerd. In eerder onderzoek werd de gastro-oesofageale scopie of 24 uren pH metrie als diagnostiek bij verdenking van een reflux gebruikt.^{1,3} Een minder belastend onderzoek dan de gastro-oesofageale scopie is de 24 uren pH metrie. Dit onderzoek zou op verschillende intramurale centra voor mensen met een verstandelijke beperking uitgevoerd kunnen worden.⁴ In de praktijk worden deze onderzoeken echter nauwelijks toegepast omdat ze erg belastend zijn voor deze doelgroep.

Dat blijkt ook uit dit onderzoek. Bij het overgrote deel van de patiënten blijkt geen diagnostisch onderzoek gedaan, voordat gestart werd met het behandelen van de reflux (N=72, 88.9%). Men baseert zich bij de beslissing om protonpompremmers voor te schrijven voornamelijk op de symptomen die zich bij de patiënten voordoen. In eerdere onderzoeken werd de effectiviteit van protonpompremmers altijd geëvalueerd aan de hand van patiënten die gediagnosticeerd waren met behulp van een gastro-oesofageale scopie en niet, zoals in voorliggend onderzoek, aan de hand van symptomen.⁵ In de praktijk wordt, zoals eerder gezegd, veelal aan de hand van klachten bepaald of een behandeling noodzakelijk is. De resultaten van dit onderzoek sluiten daarom beter aan op de praktijksituatie. Een belangrijke vraag daarin is of protonpompremmers ook effectief zijn in de behandeling van GORZ bij mensen met een verstandelijke beperking, als de beslissing om te behandelen met medicatie is gemaakt op basis van gerapporteerde symptomen en niet op basis van diagnostisch onderzoek. Dat lijkt het geval. De symptomen ijzerebreksanemie, hematemesis, braken, voedingsproblematiek, rumineren en pijn in de maagstreek waren na de behandeling minder vaak aanwezig bij de patiënten.

Een ander opvallend resultaat is dat mensen met een lichte verstandelijke beperking minder vaak last lijken te hebben van ijzerebreksanemie dan mensen met een matige, ernstige en zeer ernstige verstandelijke beperking. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat mensen met een lichte verstandelijke beperking beter hun klachten kunnen benoemen en deze eerder aangeven bij de arts, zodat deze sneller tot actie kan overgaan.

Mensen met een lichte verstandelijke beperking rapporteren vaker pijn in de maagstreek dan mensen met een matige, ernstige en zeer ernstige verstandelijke beperking. Omdat deze groep patiënten hun klachten vaak redelijk kan verwoorden, zou de behandeling van protonpompremmers hetzelfde zijn als de reguliere NHG standaard maagklachten.⁶ De mensen met een ernstiger beperking zijn minder goed in staat om aan te geven dat ze pijn in de maag hebben, waardoor dit symptoom mogelijk vaker gemist wordt in deze groep. Deze verklaring zou een reden kunnen zijn waarom pijn in de maag bij mensen met een lichte verstandelijke beperking vaker gemeld wordt.

Mensen met een ernstige verstandelijke beperking hebben vaker last van rumineren. Gebrek aan zinvolle dag invulling en stressvolle levensomstandigheden kunnen mogelijk bijdragen aan het voorkomen van rumineren.⁷ De relatie tussen rumineren en gastro-oesofageale reflux is eerder in onderzoek gevonden waarbij rumineren vaker blijkt voor te komen bij een zeer ernstige verstandelijke beperking.⁸ De resultaten van dit onderzoek bevestigen het eerder gerapporteerde verband dat rumineren vaker voorkomt bij een zeer ernstige verstandelijke beperking.

Een wat tegenstrijdig resultaat van dit onderzoek is dat mensen met een matige verstandelijke beperking meer last hebben van recidiverend braken in vergelijking met de groep met een lichte, ernstige en zeer ernstige verstandelijke beperking. Mensen met een zeer ernstige verstandelijke beperking lijken weer vaker last te hebben van hematemeses dan de groep met een lichte, matige en ernstige verstandelijke beperking. Bekend is dat klachten en pijn bij mensen met een zeer ernstige verstandelijke beperking moeilijk te herkennen zijn.⁹ Een mogelijke verklaring voor het voorkomen van het symptoom hematemeses bij patiënten met een zeer ernstige verstandelijke beperking zou het minder aangeven van pijn kunnen zijn. De presentatie van pijn, de pijnbeleving en het niet of verminderd kunnen communiceren kan leiden tot het langer voortduren van het ziekteproces en een grotere kans op complicaties, zoals hematemeses. Dit zou een verklaring kunnen zijn waarom het braken (zonder bloed) vaker wordt gezien bij patiënten met een matige verstandelijke beperking in tegenstelling tot mensen met een zeer ernstig verstandelijke beperking waar hematemeses vaker voorkomt.

Beperkingen van het onderzoek

In dit onderzoek is retrospectief gekeken of symptomen van reflux verbeterden na toediening van protonpompremmers. In de meeste gevallen, verdwenen de klachten. Op basis van de beschreven symptomen kan dan ook geconcludeerd worden dat het voldoende lijkt om al bij een verdenking van een gastro-oesofageale reflux, met protonpompremmers te behandelen.

Voorafgaand aan het onderzoek zijn enkele maatregelen genomen om de betrouwbaarheid en validiteit van het onderzoek te verhogen. Zo zijn door één persoon ge-

gevens uit de dossiers verzameld en is de invoer in SPSS gecontroleerd, waardoor de kans op verkeerde data-entry is geminimaliseerd. Door het retrospectieve karakter van het onderzoek zullen patiënten en artsen niet beïnvloed zijn door mogelijke wenselijke uitkomsten van het onderzoek, welke de validiteit ten goede is gekomen.

Echter zijn er ook enkele beperkingen van het onderzoek te benoemen, waardoor de bevindingen met enige voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden.

Het onderzoek heeft plaatsgevonden door middel van dossieronderzoek. De wijze van beschrijven en noteren van klachten en symptomen kan per arts sterk verschillen. IJzerebrekkanemie heeft een duidelijke meetbare grens. De conclusie of er sprake was van recidiverend braken (meer dan drie keer per week braken gedurende meer dan twee maanden) is afhankelijk van een juiste rapportage door de begeleiding. De interpretatie van de begeleider en de overdracht naar de arts kan tot een bias leiden. Daarnaast is er in de dossiers door verschillende artsen gerapporteerd, wat een verminderde eenduidige interpretatie kan geven van de werkelijkheid.

Aangezien de deelnemers niet aselekt zijn gekozen uit de totale populatie mensen met een verstandelijke beperking kan niet met zekerheid geconcludeerd worden dat de onderzoeksgroep representatief is voor de totale populatie. Immers de deelnemers zijn geselecteerd uit twee locaties van één zorginstelling. Extramurale mensen met een verstandelijke beperking zijn niet meegenomen in dit onderzoek. Een aanname zou kunnen zijn dat mensen met een verstandelijke beperking die in een instelling wonen meer stress ervaren waardoor maagklachten zouden kunnen ontstaan. De mate van stress is niet meegenomen in het onderzoek. Professionals uit andere intramurale instellingen zouden een ander behandelbeleid kunnen hanteren waardoor de uitkomsten van dit onderzoek niet toepasbaar zijn. Daarnaast kunnen externe omstandigheden de situatie beïnvloeden, bijvoorbeeld een verandering in woon of werk situatie, wijziging in medicatie of een ander medisch probleem dat zich heeft voorgedaan.

Een opvallende bevinding is dat het aantal geïnccludeerde dossiers in verhouding met het totale aantal bij het begin van het onderzoek erg klein is. In veel dossiers werd onvoldoende gerapporteerd op het evalueren van de gestarte medicatie. Hierdoor kon van de 415 dossiers slechts 81 dossiers geïnccludeerd worden aan het onderzoek. Ook valt op dat het aantal deelnemende dossiers aanzienlijk verschildte per locatie (69% versus 10%). Mogelijk verschillen de locaties van elkaar in wijze en compleetheit van het registreren van symptomen van GORZ in de dossiers. Wanneer een meer eenduidige werkwijze gehanteerd zou worden, kunnen mogelijk in de toekomst meer betrouwbare resultaten worden verkregen. Aangezien mensen met een verstandelijke beperking niet altijd duidelijk kunnen aangeven welke klachten zij hebben, is het interpreteren van de symptomen erg belangrijk. De Nederlandse vereniging van artsen voor verstandelijke

gehandicapten (NVAVG) heeft een richtlijn opgesteld om de symptomen systematischer te noteren en te evalueren.¹⁰ De observatielijst van de NIVEL bleek echter bij alle patiënten die zijn opgenomen in het onderzoek niet te zijn gebruikt. Al eerder is het verschil in interpretatie van symptomen genoemd, die een verstoorde informatie bias kunnen vormen. Een andere beperking is dat het natuurlijk verloop van de klachten niet meegenomen is in het onderzoek. Het is onduidelijk of klachten vanzelf, zonder behandeling met protonpompremmers, kunnen afnemen over vijf jaar. Door een controlegroep mee te nemen met patiënten die wel klachten hebben maar geen medicatie daarvoor kregen, had dit effect gefilterd kunnen worden. Het is echter ethisch onverantwoord om een groep patiënten die verdacht wordt van reflux in het kader van een onderzoek niet te behandelen, zeker als deze patiënten last hebben van ernstige klachten zoals hematemesis.

In dossiers is gezocht naar symptomen voor de behandeling en tijdens het behandelen met protonpompremmers. Bij het verzamelen van gegevens is geen vaste periode aangehouden tussen de voor en nameting. De behandeling is geëvalueerd na een paar weken, maanden of na een jaar. Bij het onderzoek is geen vaste periode afgesproken in de voor- en nameting. Dit verschil in periode kan een vergelijking van de beoordeling van het effect van de behandeling beïnvloeden.

Naast de hierboven genoemde beperkingen ten aanzien van het beoordelen van de rapportages in de dossiers, zijn er ook beperkingen van de statische berekeningen. Bij deze kleine sample sizes is het zeer aan te raden dit onderzoek te herhalen bij een grotere onderzoeksgroep.

Met voorzichtigheid moet naar de resultaten gekeken worden. Toch is het interessant dat er in de praktijk weinig gewerkt wordt volgens de richtlijn en dat er verschillen lijken te zijn in de presentatie van symptomen bij mensen met een lichte, matige, ernstige en zeer ernstige verstandelijke beperking. Als laatste kan geconcludeerd worden dat de gepresenteerde klachten lijken te verbeteren door het gebruik van protonpompremmers.

Samenvatting resultaten

In totaal werden 81 dossiers geïncludeerd in het onderzoek. Bij 88,9% van deze patiënten is voorafgaand aan de behandeling met een protonpompremmer geen diagnostisch onderzoek uitgevoerd en dus geen gastro-oesofageale reflux aangetoond. Gemiddelde leeftijd van de onderzoeksgroep was 53,38 jaar (SD = 18,30), waarvan 41 mannen (50,6 %) en 40 vrouwen (49,4 %). Vergelijking van de klachten voor en na de behandeling met protonpompremmers leverde een significante verbetering van de symptomen. Mensen met een lichte verstandelijke beperking hadden significant minder vaak klachten van

ijzergebreksanemie. Mensen met een lichte verstandelijke beperking hebben vaker pijn in de maagstreek en mensen met een matige verstandelijke beperking hebben vaker last van braken. Mensen met een ernstige verstandelijke beperking rumineren vaker en mensen met een zeer ernstige verstandelijke beperking hebben meer last van hematemesis.

Conclusie

Het behandelen met protonpompremmers heeft een positief effect op de symptomen ijzergebreksanemie, hematemesis, braken, voedingsproblemen, rumineren en pijn in de maagstreek, ook als de gastro-oesofageale reflux (nog) niet is bewezen middels diagnostisch onderzoek.

Aanbevelingen voor de praktijk

Om de symptomen van gastro-oesofageale reflux op een systematische eenduidige wijze in kaart te brengen zou gebruik gemaakt moeten worden van de observatielijst van de NIVEL. Op deze wijze kan de motivatie voor de start van de behandeling duidelijk in kaart gebracht en het effect van de behandeling op een systematische wijze geëvalueerd worden.

annemieke.van-blijsvijk@sheerenloo.nl

Literatuurlijst

1. Böhmer, C.J. (2000). *Gastroesophageal reflux disease in mentally retarded persons: prevalence, diagnosis and treatment*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.
2. Bredenoord, A.J. (2008). *Therapieresistentie van gastro-oesofageale refluxklachten; zure reflux, niet-zure reflux of geen reflux*. Nederlands Tijdschrift voor geneeskunde. 2008;152:2548-52
3. Jerome R., Lechien, L.M. (2019). *Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease*. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2019; Jan 1.
4. Niezen-de Boer, M. C., Penning, C., (2005). *Screening op GORZ bij mensen met een verstandelijke beperking, waarom, hoe en waar?* Tijdschrift voor artsen van verstandelijk gehandicapten. TAVG 23; (2)
5. Caro J.J. (2001). *Healing and relapse rates in gastroesophageal reflux disease treated with the newer proton-pump inhibitors lansoprazole, rabeprazole, and pantoprazole compared with omeprazole, ranitidine, and placebo: evidence from randomized clinical trials*. *Clinical therapeutics*. 2001 Jul;23(7):998-1017.
6. NHG standaard maagklachten, 2019. Geraadpleegd op 5 oktober 2019, van <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-maagklachten>.
7. Scheffer, R.C.H., Bredenoord, A.J. (2010). *Richtlijn gastro-oesofageale refluxziekte*.
8. Bekkema, N., Veer, A.J.E. de, Hertogh, C.M.P.M., Francke, A.L., (2011) *Palliatieve zorg voor mensen met een verstandelijke beperking: onderzoek naar kenmerkende aspecten vanuit de perspectieven van nabestaanden, zorgverleners en leidinggevenden*. NIVEL.
9. Veer de A. J. (2008). *Deelrichtlijn Refluxziekte bij mensen met een ernstige verstandelijke beperking*, NIVEL (Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg). *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.
10. Böhmer C.J.M, Klinkenberg Knol EC, Niezen de Boer MC, (2002). *Prevalence, diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in institutionalised persons with an intellectual disability*. *J Intellect Dev Disabil*, 2002; 27(2): p.92-105.
10. Laerd Statistics (2017). *Binomial logistic regression using SPSS Statistics. Statistical tutorials and software guides*. Geraadpleegd op 21 oktober 2019 van <https://statistics.laerd.com>. ■

Genetische obesitas en syndromen: vanuit perspectief van de diëtist VG



J.J. van der Meulen,
MSc en diëtist VG ¹



J.M.C. Veen-Roelofs,
diëtist VG ¹

¹: 's Heeren Loo, Wekerom, The Netherlands

Overgewicht en obesitas komen veel voor in Nederland. Ruim 53,3% van de mannen en 47,2% van de vrouwen is te zwaar en heeft overgewicht (body mass index [BMI] 25-30 kg/m²). Er is sprake van ernstig overgewicht (obesitas; BMI > 30 kg/m²) bij 13% van de mannen, bij vrouwen ligt dit percentage hoger, namelijk op 16,9%. Ook kinderen hebben vaak gewichtsproblemen: bij 11,7% is er sprake van overgewicht, bij 9% is er sprake van matig overgewicht en bij 2,7% is er sprake van obesitas.¹

Kinderen met een beperking hebben 27-59% hoger risico om te lijden aan obesitas dan kinderen zonder handicap.² Prevalentie van overgewicht en obesitas ligt in de groep van kinderen met een beperking op respectievelijk 30,6% en 10,6%, dit is drie tot zes keer hoger dan in de groep van niet-beperkte kinderen.²⁻³ In een meta-analyse van Maïano komt naar voren dat adolescenten met een verstandelijke beperking een ruim 1,5 keer hoger risico hebben op overgewicht en een 1,8 keer hoger risico op obesitas in vergelijking met leeftijdsgenoten zonder beperking.⁴

Oorzaken van overgewicht en obesitas

Oorzaken van gewichtsproblemen liggen onder meer in een disbalans tussen energie-inname (voeding) en energiegebruik (wat nodig is voor de ruststofwisseling en activiteit).⁵

Tevens kan obesitas gelinkt zijn aan obesitas-genen. De obesitas wordt dan veroorzaakt door een mutatie in het erfelijk materiaal (genetische obesitas).⁶

Syndromen en/of genetische afwijkingen die op dit moment bekend zijn en gerelateerd zijn aan overgewicht en obesitas zijn weergegeven in tabel 1. Syndromale obesitas gaat vaak samen met een (lichte) verstandelijk beperking. Van de volwassenen met genetische obesitas heeft een tot

twee procent dit op basis van MC4R in combinatie met een normaal begaafd niveau; bij kinderen ligt dit percentage op drie tot zes.⁷

Voor deze syndromen is maatwerk nodig.

Tabel 1. Syndromen en/of genetische afwijkingen gerelateerd aan overgewicht en obesitas ^{6-7,10-11,13,16}

Achondroplasie
Albright's erfelijke osteodystrophy
Alström-syndroom
Bardet-Biedl syndroom
Börjeson-Forssman-Lehman syndroom
Carpenter syndroom
Cohen Syndroom
Cushing syndroom
Syndroom van Down
Fragiele X-syndroom
Syndroom van Klinefelter
Leptine (receptor) deficiëntie
Maternale uniparentele disomie van chromosoom 14
Melanocortine-4-receptor mutatie (MC4R)
MOMO syndroom
NTKR2
PCSK1
POMC
Prader Willi Syndroom
Rett syndroom
Rubinstein Taybi syndroom
SIM1
Smith Magenis syndroom
Turner syndroom
WARG syndroom
1p36 deletie syndroom
16p11.2-deletie syndroom
22q11.2 microdeletie syndroom
Deleties van 6q16, 1p36, 2q37 en 9q34

Alleen kennis van de syndroom achtergrond is onvoldoende. Precies weten om welke genetische variant het gaat is ook van belang. Zo geeft een 16p11.2 deletie overgewicht en een 16p11.2 duplicatie geeft ondergewicht.^{8,10} Bij het

Prader Willi Syndroom op basis van een deletie is vaker sprake van overgewicht, dan bij de uniparenterale disomie (UPD) variant.

Genetische syndromen, voeding en gewicht

Genetische syndromen worden gekenmerkt door eigen heel complexe problematiek. Er speelt een diversiteit aan problemen. Een deel daarvan is gelinkt aan voeding en gewicht. Zo worden veel syndromen gekenmerkt door lage spierspanning op jonge leeftijd, waardoor drinken, kauwen, slikken moeilijk gaan en er te weinig voeding binnen komt. Dit geeft risico op ondergewicht en tekorten (ondervoeding). Spasticiteit heeft ook een hoger energiegebruik tot gevolg, en geeft tevens risico op ondergewicht en ondervoeding.^{6,10}

Hyperfagie of eetdwang komt ook vaker voor bij mensen met een syndroomachtergrond. Het eet-regulatiesysteem in de hypothalamus is onregelmatig: altijd honger, altijd willen eten, en geen verzadiging kennen met obesitas tot gevolg.^{6,10}

Autisme Spectrum Stoornissen (ASS) kunnen zich ook vertalen in afwijkend eetgedrag en afwijkende eetgewoonten zoals eenzijdig eten, selectief eten, restrictief eten, met ondergewicht, overgewicht en/of ondervoeding tot gevolg. Deze eetproblemen zijn te duiden vanuit het autisme. Dit moet niet verward worden met de eetstoornis Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder (ARFID) zoals in DSM-V, het handboek voor de psychiatrie, wordt beschreven. ARFID is een eetstoornis op zich, waarbij selectief en/of restrictief eten gezien wordt met gewichtsproblemen en/of ondervoeding als gevolg.¹¹

Om een effectieve behandeling te kunnen bewerkstelligen is het evident dat er specifieke deskundigheid nodig is om met alle aspecten rekening te houden.¹² De diëtist VG heeft deze deskundigheid (www.dietistvg.nl).

Casuïstiek

Een jongeman 24 jaar wordt eind 2015 aangemeld bij de in genetische obesitas gespecialiseerde diëtist VG. Deze jongeman is gediagnosticeerd met het 16p11.2 deletie syndroom en is doorverwezen door de klinisch geneticus met de vraag passende obesitas-behandeling in te zetten. Cliënt komt vanuit de geestelijke gezondheidszorg (GGZ), maar de arts heeft vastgesteld dat hij meer passend zorg zal kunnen krijgen vanuit de VG-zorg.

Diëtistische diagnose

Ondanks veel bewegen en de veelvuldige inzet van diëtisten uit de 1e lijn, is sprake van een niet te controleren gewichtstoename tot een BMI van 33,7 kg/m² bij een lengte van 1.79 m. Bij de genetische achtergrond van de

cliënt, 16p11.2 deletie is dit een bekende risicofactor. Dat geldt ook voor de onbedwingbare eetlust (hyperfagie) en de autisme spectrum stoornis (ASS) die gezien wordt. Cliënt gebruikt simvastatine in verband met het verhoogde cholesterol. De 1e lijns diëtietiek heeft geen cholesterol beperkt dieetadvies geadviseerd. Cliënt heeft een laag normaal ontwikkelingsniveau en heeft moeite met informatieverwerking.

Cliënt woont thuis en moeder is persoonlijk begeleider. Cliënt werkt in de horeca op een werkplek voor mensen met een beperking, beweegt graag en veel (korfbal, voetbal). Cliënt zelf is enorm gemotiveerd om af te vallen en wil graag effectief zijn. Uit voedingsanamnese blijkt dat cliënt het heel moeilijk vindt om met eten en drinken om te gaan (hyperfagie). Gezien de genetische achtergrond is het waarschijnlijk dat er heel strikt gestuurd moet gaan worden op de inname in kilocalorieën (kcal).

Behandeldoelen

Als eerste doel wordt gesteld: niet meer aankomen in gewicht. Dat is bij een syndroomachtergrond al een hele prestatie. Natuurlijk is het doel gewichtsvermindering, afvallen naar een gezond(er) gewicht. Gezien de vaak complexe syndroom-problematiek is het stellen van haalbare doelen belangrijk.

Het tijdsbestek zal per cliënt op maat gesteld worden. Streven naar een gezonde(re) BMI van < 25 kg/m².

Het tweede doel is de cliënt te helpen meer vat te krijgen op eten en drinken en de energie die het bevat. Het doel is effectief te kunnen zijn met afvallen. Tegelijkertijd de omgeving betrekken. Het gaat om bewustwording. Wat is een gezonde dan wel minder gezonde keuze in voeding en hoe slim te kiezen als het gaat om eten en drinken met minder kcal.

Ten slotte: Normaliseren cholesterolwaarden in het bloed.

Behandelplan en advies

De Stippencoach methode (voorheen bekend onder de naam Happy Weight Stippenplan) bestaat uit de pijlers: voeding, beweging, gedrag en participatie van de omgeving geeft de cliënt met genetische obesitas de mogelijkheid effectief te zijn met afvallen. Stippencoach is een visueel programma over voeding en kcal. Voedingsmiddelen zijn in foto's weergegeven, met bijbehorende hoeveelheid kcal per portie gevisualiseerd door aantal stippen (zie afbeeldingen 1-2). Hierbij staat 1 stip voor 25 kcal. Deze stippen hebben een kleur. Groen betekent een gezonde keuze, oranje betekent een minder gezonde keuze, blauw is voor speciale gelegenheden. De groene keuze in voedingsmiddelen betekent tevens dat deze producten aansluiten bij een cholesterol beperkte voeding. De groene keuze bevat met name onverzadigde vetzuren.

Rood is er niet, er wordt niets verboden. Alles mag, mits het aantal stippen past binnen het aantal wat per dag is toegestaan. Het gaat om de positieve insteek met ruimte voor zelfregie.

Aan de hand van een voorbeelddagmenu in foto's met bijbehorende stippen (zie afbeelding 3) en een stippenkaart, kan de cliënt zelf meewerken met de methode. Er is een werkboek en een stippenboek met informatie beschikbaar. Ook is het werken met een digitale versie mogelijk (zie ook www.stippencoach.nl).¹⁷

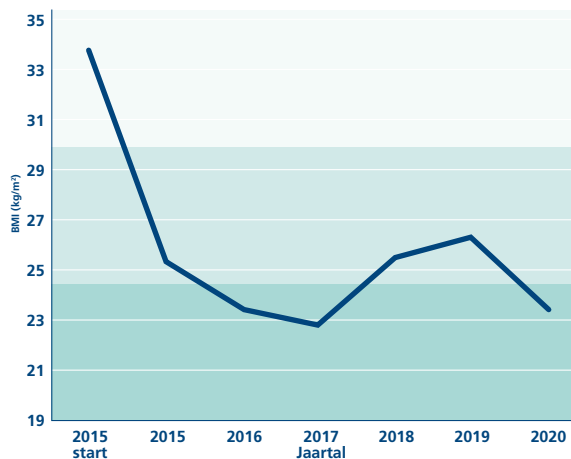
Er is sprake van hyperfagie, dat wil zeggen onbedwingbare eetlust. Dat betekent dat men altijd op zoek is naar eten, altijd denkt aan eten soms zelfs droomt van eten. Het is belangrijk dat eten en drinken niet in beeld zijn buiten de eetmomenten om. Eten en drinken mogen niet bereikbaar zijn dat wil zeggen kasten, koelkast en vriezer op slot, geen voedingsmiddelen onbeheerd laten staan! De omgeving moet worden aangepast.

Evaluaties

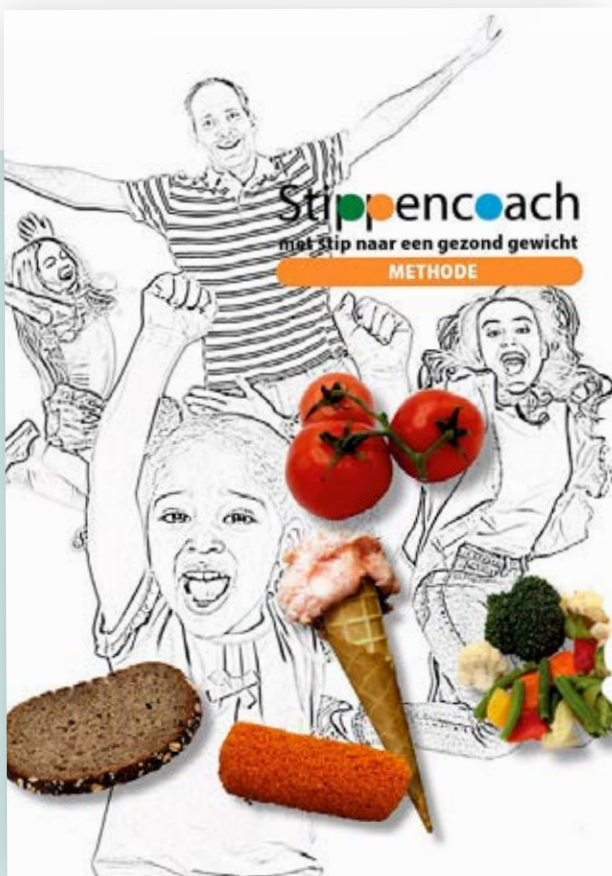
Bij het eerste consult (2015; zie afbeelding 4) woog de client 108 kg en had daarmee een BMI van 33,7 kg/m²

(zie ook grafiek 1 gewichtsverloop). Stippencoach werd ingezet op 60 stippen per dag, dit komt overeen met 1500 kcal per dag. Dit leidde binnen een jaar tot een BMI van 25,2 kg/m². In 2016 daalde het gewicht naar een gezonde BMI, cholesterol medicatie werd gestopt, vitamine D suppletie werd gestart. Daarnaast kreeg de cliënt extra stippen per dag (64 stippen; 1600 kcal) zodat het gewicht

Grafiek 1: Gewichtsverloop.



1-2. Stippencoach methode.



Ontbijt			
2 Sneetjes bruin brood		70 gram	●●●●●
2 Dieet halvarine		10 gram	●●
1 Plak kaas 20+ of 30+		20 gram	●●
1 Halviture		15 gram	●
1 Beker halfvolle melk		150 ml	●●●
1 Kop thee		125 ml	
Tussendoor 1			
1 Appel		120 gram	●●●
1 Kop koffie		125 ml	
1 glas water of mineraal		150 ml	
1 Evergreen		20 gram	●●●

3. Voorbeelddagmenu.



4. 2015: eerste consult.

5. 2017.

6. 2020: streefgewicht bereikt.

gestabiliseerd kon worden. Ook in 2017 blijft de cliënt op een gezond gewicht en zakt even onder de 75 kg (BMI 22,8 kg/m²; zie afbeelding 5).

In 2018 stijgt het gewicht naar een BMI van 25,5 kg/m². Het lukt niet meer om onder de 80 kg te komen; het gewicht loopt steeds wat op. De cliënt heeft geen leuk doel meer waarvoor hij de stippen zou moeten aanhouden. Bovendien is er niet erg autisme proof gecommuniceerd door een arts van het ziekenhuis. De arts had namelijk aangegeven dat de cliënt het stippenadvies “wel wat loslaten” met een maximumgewicht van 90 kg. Dit geeft verwarring bij cliënt. Want wat is “wel wat” en wat betekent “loslaten”? Dit is niet concreet genoeg voor iemand met ASS. De cliënt denkt nu dat alles mag en 90 kg een prima gewicht is. Diëtist heeft de betreffende arts hierop aangesproken. Met de cliënt wordt een maximumgewicht van 80 kg afgesproken. Tevens wordt het voorbeeldmenu herzien naar wens van de cliënt (nog steeds op basis van 64 stippen = 1600 kcal per dag).

In 2019 loopt het gewicht verder op tot 84,2 kg (BMI 26,3 kg/m²). Uit gesprek met cliënt geeft cliënt aan dat hij nu dagbesteding heeft bij de KNVB campus, in het Serviceteam om voetbalteams te ondersteunen. Alle medicatie is gestopt en alcohol mag weer aldus cliënt. In samenspraak met de diëtist zijn afspraken gemaakt over hoe om te gaan met alcohol.

De motivatie te werken met de stippen is weg. Stippen doen betekent voor cliënt afvallen en als dat niet lukt, wil cliënt stoppen. Op gewicht blijven en werken aan meer spieren en minder vet is voor de cliënt namelijk geen interessant doel. 75 kg wegen wil cliënt wel graag. Bovendien heeft cliënt erg veel last van de hyperfagie.

Januari 2020 start de behandelend arts de eetlustremmer Sadexa.¹⁸ Dit moet cliënt gaan helpen om minder last te hebben van de hyperfagie en weer te kunnen afvallen naar 75 kg.

Gelijktijdig is pedagogische ondersteuning ingezet middels een coach, gespecialiseerd in begeleiding ASS en eet- en gewichtsproblemen en stippencoach. Dit om ouders en de familie te ontlasten. Cliënt vindt het niet fijn wanneer de hele familie zich met zijn eten en drinken bemoeit. De familie wil dit ook liever overlaten aan de coach om conflicten met de cliënt te voorkomen.

De coach brengt nieuwe stippenvarianties in. Zo is er sinds januari 2020 een nieuw Stippenboek met veel meer producten om uit te kunnen kiezen en er is een (syn)-droomreceptenboek, met gezonde recepten met stippen. De coach zorgt verder voor een beloning. Gezien het enorme enthousiasme voor voetbal wordt dat een kijkje achter de schermen bij de Johan Cruijff Arena. Afspraak is dat de beloning bij het behalen van het streefgewicht van 75 kg wordt gerealiseerd.

In april 2020 bereikt de cliënt zijn doel, namelijk 75 kg wegen (BMI 23,5 kg/m²; zie afbeelding 6). Sadexa lijkt cliënt te helpen. De behandelend arts overweegt de dosering te minderen. De vraag is hierbij wel, welk aandeel Sadexa heeft gehad bij het realiseren van het streefgewicht en welk aandeel de cliënt zelf met inzet van de coach.

Conclusie

De toepassing van het visuele programma Stippencoach geeft de cliënt met genetische obesitas de mogelijkheid effectief te zijn met afvallen. De grens aan de energie inname van kcal is duidelijk en concreet te maken in het aantal toegestane stippen per dag. Het visuele programma sluit aan bij de behoefte van de cliënt met ASS en een laag normaal niveau. Communicatie met cliënten met ASS vraagt om duidelijkheid, concretisering en inzicht in hoe iemand met autisme denkt. De praktische vertaling van adviezen naar de setting voor wonen, werken, sporten enz. is noodzakelijk om effectief te kunnen zijn. De gespecialiseerde diëtist VG en coach, biedt begeleiding op maat en is daarbij essentieel. Deze begeleiding heeft geleid tot een heel mooi resultaat bij de cliënt (zie afbeelding 6): van obesitas (BMI 33,7 kg/m² naar gezond gewicht (BMI 23,4 kg/m²), dit komt overeen met – 33 kg en genormaliseerde cholesterolwaarden, waardoor gestopt kon worden met medicatie. De cliënt is zich bewust van en weet hoe om te gaan met voeding voor het behouden van een gezond gewicht.

Literatuurlijst

- Bandini, L., Danielson, M., Esposito, L. E., Foley, J. T., Fox, M. H., Frey, G. C., ... Humphries, K. (2015). Obesity in children with developmental and/or physical disabilities. *Disability and Health Journal*, 8(3), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2015.04.005>
- Neter, J. E., Schokker, D. F., de Jong, E., Renders, C. M., Seidell, J. C., & Visscher, T. L. S. (2011). The Prevalence of Overweight and Obesity and Its Determinants in Children with and without Disabilities. *The Journal of Pediatrics*, 158(5), 735–739. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.10.039>
- CBS Statline [Centraal Bureau voor de Statistiek, Den-Haag/Heerlen]. (2020). Geraadpleegd op 29 mei 2020 van <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/81565NED/table?ts=1590759235287>
- Maiano, C., Hue, O., Morin, A. J. S., & Moullec, G. (2016). Prevalence of overweight and obesity among children and adolescents with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 17(7), 599–611. <https://doi.org/10.1111/obr.12408>
- Donnelly, J. E., Saunders, R. R., Saunders, M., Washburn, R. A., Sullivan, D. K., Gibson, C. A., ... Mayo, M. S. (2013). Weight management for individuals with intellectual and developmental disabilities: Rationale and design for an 18month randomized trial. *Contemporary Clinical Trials*, 36(1), 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.06.007>
- Diëtetiek Verstandelijk Gehandicaptenzorg. (2020). *Syndroombeschrijvingen*. Geraadpleegd op 29 mei 2020 van <https://dietistvg.nl/voorlichting/syndromen-en-voeding>
- Vries de, T.L., Alsters, S.I.M., Kleinendorst, L., Haafden van, G. Zwaag van der, B., Haelst van, M. (2017). Genetische obesitas, stand van zaken. *Nieuwe diagnostische mogelijkheden*. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2017;161:D688.

- D'Angelo D, Lebon S, Chen Q, et al. Defining the Effect of the 16p11.2 Duplication on Cognition, Behavior, and Medical Comorbidities. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(1):20-30. <https://doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.2123>
- Gimeno-Ferrer F, Albuquerque D, Guzmán Luján C, et al. The effect of copy number variations in chromosome 16p on body weight in patients with intellectual disability. *J Hum Genet*. 2019;64(3):221-231. <https://doi:10.1038/s10038-018-0545-5>
- Cassidy, S. B., & Allanson, J. E. (2010). *Management of Genetic Syndromes* (3de editie). New Jersey: John Wiley & Sons Inc.
- American Psychiatric Association. (2014). *Handboek voor de classificatie van psychische stoornissen (DSM-5)* (1ste editie). Amsterdam: Uitgeverij Boom.
- Roubos, A., Egger, J., Graaff de, L., Veen, J. Patiëntenzorg bij een zeldzame genetische aandoening vraagt om zorg met een grote G. *Gericht, Gedegen en Gezamenlijk*. Tijdschrift Zeldzaam 2018.
- Steinman, K. J., Spence, S. J., Ramocki, M. B., Proud, M. B., Kessler, S. K., Marco, E. J., ... Sherr, E. H. (2016). 16p11.2 deletion and duplication: Characterizing neurologic phenotypes in a large clinically ascertained cohort. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 170(11), 2943–2955. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37820>
- Huvenne, H., Dubern, B., Clément, K., & Poitou, C. (2016). Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obesity Facts*, 9(3), 158–173. <https://doi.org/10.1159/000445061>
- Valk, E. S., Akker, E. L. T., Savas, M., Kleinendorst, L., Visser, J. A., Van Haelst, M. M., ... Rossum, E. F. C. (2019). A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obesity Reviews*, 20(6), 795–804. <https://doi.org/10.1111/obr.12836>
- Gajecka, M., Mackay, K. L., & Shaffer, L. G. (2007). Monosomy 1p36 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 145C(4), 346–356. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30154>
- Veen, J. M. C., van der Meulen, J. J., Smits, N., & Heeren, J. (2020). *Stippencoach Methode, Werkboek, Stippenboek*. Kerkdriel, Nederland: Stippencoach B.V.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. <https://doi:10.1056/NEJMoa1411892> ■

An exploratory study on Smith Magenis syndrome: differences in weight and lipid profiles between patients with a 17p11.2 deletion and patients with a RAI1 gene mutation



Sterre Tromp¹

Marie-José van den Boogaard¹

Michiel Houben¹

Esther de Rooij²

Wiebe Braam²

Agnies van Eeghen²

Erik Boot^{2,4}

¹ Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

² 's Heeren Loo Zorggroep, Amersfoort

³ Dalglish Family 22q Clinic, Toronto, Ontario, Canada

⁴ Afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht

Dit onderzoek werd uitgevoerd bij het expertisecentrum genetische syndromen van 's Heeren Loo, in het kader van een wetenschapsstage/keuzeonderwijs bij de afdeling Klinische Genetica van het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Samenvatting

Achtergrond: Het Smith Magenis syndroom (SMS) is een genetische ontwikkelingsstoornis die wordt veroorzaakt door een deletie van 17p11.2 of een mutatie in het RAI1 gen dat in de 17p11.2 regio ligt. SMS wordt gekarakteriseerd door een verstandelijke beperking, slaap-, gedrags- en somatische problemen zoals overgewicht en stoornissen in het lipidspectrum. Genotype-fenotype relaties zijn in slechts enkele studies beschreven. Het doel van deze studie was om meer inzicht te krijgen op het gebied van overgewicht en stoornissen in het lipidspectrum, en de verschillen tussen patiënten met een deletie en patiënten met een mutatie.

Methode: Het betreft een retrospectief dossieronderzoek van 38 patiënten met SMS (27 met een 17p11.2 deletie en 11 met een RAI1 mutatie) in de leeftijd van 2-37 jaar (10 \geq 18 jaar bij laatste bezoek). Er waren geen groepsverschillen in leeftijd ($p=0.25$) of geslacht ($p=0.47$). Gegevens over genotype, body mass index (BMI) en lipidenprofiel

waren op systematische wijze verzameld uit de dossiers.

Resultaten: Overgewicht werd gevonden in 30% van de patiënten met een 17p11.2 deletie en in 73% van de patiënten met een RAI1 mutatie ($p=0.03$). Na correctie voor leeftijd en geslacht hadden patiënten met een RAI1 mutatie een grotere kans op overgewicht dan patiënten met een 17p11.2 deletie (OR=5.75, 95% CI=1.17-28.11). De mediane BMI in volwassenen was 24.6 kg/m² (IQR=23.7-32.6). Gegevens over het lipidspectrum waren voor slechts een deel van het cohort beschikbaar ($n=24$); afwijkingen werden alleen gevonden in patiënten met een 17p11.2 deletie.

Conclusie: Onze resultaten sluiten aan bij de eerder gerapporteerde verschillen tussen patiënten met een 17p11.2 deletie en patiënten met een RAI1 mutatie, waarbij patiënten met een mutatie meer kans hebben op overgewicht, terwijl patiënten met een deletie meer kans hebben op afwijkingen in het lipidspectrum. Verdere studies in grotere groepen zijn nodig om andere genotype-fenotype relaties te onderzoeken.

Abstract

Background: Smith Magenis syndrome (SMS) is a genetic neurodevelopmental disorder caused by an interstitial deletion of 17p11.2 or a mutation in the RAI1 gene,

located in the 17p11.2 region. SMS is characterized by intellectual disability, sleep disturbances, behavioural problems and several somatic conditions including obesity and lipid disorders. To date, few studies have addressed genotype-phenotype associations. The aim of this study was to enhance the knowledge on the relationship between body weight, lipid profiles, and the cause of SMS (deletion vs. RAI1 mutation).

Methods: A retrospective chart study was conducted of 38 individuals with SMS (27 with a 17p11.2 deletion and 11 with a RAI1 mutation) aged 2-37 years (10 aged ≥ 18 years at last assessment) There were no between-group differences in age ($p=0.25$) or sex ($p=0.47$). Data concerning genotype, body mass index (BMI) and lipid profiles were collected during regular visits and extracted by systematic chart reviews.

Results: Overweight was present in 30% of patients with a deletion and in 73% of patients with a RAI1 mutation ($p=0.03$). After correction for age and sex, individuals carrying a RAI1 mutation were more likely to have overweight compared to those carrying a 17p11.2 deletion (OR=5.75, 95% CI=1.17-28.11). The median BMI in adults was 24.6 kg/m² (IQR=23.7-32.6). Abnormal lipid profiles, available for a subset of the cohort ($n=24$), were only found in patients with an interstitial deletion.

Conclusion: Our results add to the previously reported, and seemingly conflicting, findings suggesting a higher risk on overweight in those with a RAI1 mutation, and a higher risk on lipid profile abnormalities in those with a 17p11.2 deletion. Further research in larger sample sizes is required to explore additional genotype-phenotype associations.

Introduction

Smith Magenis syndrome (SMS) is a genetic neurodevelopmental disorder characterized by intellectual disability, sleep disturbances and behavioural problems.^{1,6} SMS is caused by an interstitial deletion within chromosome 17p11.2 (90%) or a mutation of the retinoic acid-induced 1 gene (RAI1) in this region (10%),^{1,3,7-8} and has an estimated occurrence of 1:15000-25000 births.^{1,9} Phenotypically, there is a significant overlap among individuals with the deletion and individuals with a RAI1 mutation, but there appear to be some differences as well.^{2-3,10,12}

Common features including overweight, hypercholesterolemia, and other endocrinological problems, might be related to circadian rhythm disruptions due to haploinsufficiency of RAI1.^{4,13-14} Genotype-phenotype associations have been described in relatively small cohorts and suggest that overweight is more prominent in individuals with a RAI1 mutation, compared

to those with a 17p11.2 deletion.^{3,12} To further explore this genotype-phenotype association, we evaluated overweight and lipid profiles in a Dutch cohort of 38 individuals with SMS.

Material and methods

Study design and setting

A retrospective chart review was conducted of individuals with a molecularly confirmed diagnosis of SMS who visited the national SMS outpatient clinic at 's Heeren Loo, between January 2003 and January 2020. The study was not subject to the Medical Research Involving Human Subjects Act; a waiver for formal approval was obtained from the Institutional Review Board of Amsterdam UMC, The Netherlands.

Participants

Thirty-eight individuals (27, 71% with a 17p11.2 deletion and 11, 29% with a RAI1 mutation) aged 2-37 years were included in the study (table 1). There were no statistically significant differences in age and sex between those with a 17p11.2 deletion and RAI1 mutation. All cases with information on inheritance status had a de novo 17p11.2 deletion/RAI1 mutation ($n=29$ of 38 [76%]).

Clinical characteristics

Clinical data concerning genotype, body mass index (BMI), and lipid profiles (total cholesterol, HDL, LDL and triglyceride) were collected from medical charts, intake forms completed by parents, and laboratory assessments. Individuals were categorized into normal (underweight and normal) vs overweight (overweight and obese) groups, and normal vs abnormal lipid groups. Adults (≥ 18 years) with a BMI ≥ 25 kg/m² were considered overweight.¹⁵ Children were considered overweight according to standard age- and gender-dependent criteria.¹⁶ To assess normality on total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride levels, we used local criteria for adults,¹⁷ and in children we used standard age specific reference values.¹⁸

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS statistics 25 (Inc., Chicago, IL). We used the Kolmogorov-Smirnov test to assess normality of the continuous variables. Since most variables were not normally distributed, we decided to use non-parametric tests for all continuous variables. Multivariate analysis was performed to assess the independent factors that may be associated with overweight (genotype, sex, age). All reported p-values were two-tailed with a significance level of 0.05. Missing values on a particular outcome were excluded for that analysis.

Table 1: Demographics of 38 individuals with Smith Magenis syndrome.

	Total N=38		17p11.2 deletion N=27		RAI1 mutation N=11		Statistics
	Median	IQR	Median	IQR	Median	IQR	
Age at last assessment, y	13.0	8.0-18.8	12.0	8.0-18.0	15.0	9.0-27.0	0.25
Age at diagnosis, y	4.0	2.0-10.5	4.0	1.0-6.0	10.0	4.0-21.0	0.02
	Count	%	Count	%	Count	%	<i>p</i> ^b
Males	22	58	17	63	5	46	0.47
Adults	10	26	7	26	3	27	1.00
Use of melatonin	22	58	14	52	8	73	0.30
Use of antipsychotics	11	29	8	30	3	27	1.00
Use of stimulants	6	16	5	19	1	9	0.65

Bold font indicates statistical significance. ^a Mann-Whitney U test. ^b Fisher's exact test. IQR = interquartile range, y = years.

Table 2: Overweight and lipid profiles in individuals with Smith Magenis syndrome.

	Total	%	17p11.2 deletion	%	RAI1 mutation	%	Odds ratio (95% CI)	<i>p</i> ^a
Overweight	16/38	42	8/27	30	8/11	73	6.33 (1.33 - 30.23)	0.03
Increased total cholesterol	0/23	0	0/18	0	0/5	0	-	-
Increased LDL	2/23	9	2/19	11	0/4	0	-	1.00
Increased triglyceride	5/21	24	5/17	29	0/4	0	-	0.53
Decreased HDL	3/24	13	3/19	16	0/5	0	-	1.00

Bold font indicates statistical significance. All data are based on last assessment available. ^a Mann-Whitney U test. 95% CI=95% confidence interval.

Results

Data on nutritional status and lipid profiles are presented in table 2. Only overweight-rates differed statistically significant between individuals with a 17p11.2 deletion (8/27, 30%) and those with a RAI1 mutation (8/11, 73%, $p=0.03$). The median BMI in adults was 24.6 kg/m² (interquartile range, IQR=23.7-32.6).

There was a strong positive relationship between age and BMI in both genotype groups (figure 1). No difference was observed between patients who did and those who did not use antipsychotics.

The multivariable regression model assessing the independent contribution of different variables on BMI showed that genotype was associated (OR=5.75, confidence interval, CI=1.17-28.11; table 3 - next page). This indicates that, corrected for the factors age and sex, individuals carrying a RAI1 mutation are at increased risk to develop overweight, compared to those carrying a 17p11.2 deletion.

Only five individuals (45%) with a RAI1 mutation had data on their lipid profile. None of them had abnormal lipid or triglyceride levels.

Table 3: Independent factors associated with overweight in 38 individuals with Smith Magenis syndrome^a.

	Odds ratio	95% CI	p-value
Genotype (RAI1 mutation)	5.75	1.17 - 28.11	0.03
Sex (Female)	1.31	0.30 - 5.78	0.65
Age	1.02	0.94 - 1.11	0.65
Full model	0.30	-	0.08

Bold font indicates statistical significance. All data are based on last assessment available. ^a Multivariate analysis assessing the impact of independent factors on the likelihood of overweight in Smith Magenis syndrome.

Table 4: Studies on overweight in Smith Magenis syndrome.

Authors	Year	N	Age, y	Age range, y	Overweight, %
This study	2020	17p del: 27 RAI1: 11	M: 12 M: 15	0-37 5-36	30 73
Alaimo et al.	2015	^a 99	\bar{x} : 14	1-51	36
Burns et al.	2010	^a 38	\bar{x} : 14	3-51	39
Vilboux et al.	2011	17p del: 49 RAI1: 5	M: 15 M:14	1-49 5-20	57 80
Edelman et al.	2007	17p del: 31 RAI1: 9	M: 8 M: 15	^a 0-72	13 67
Smith et al.	2002	^a 49	M: 6	0-17	24

^a No distinction was made between those with a 17p11.2 deletion and those with a RAI1 mutation. 17p del = 17p11.2 deletion. RAI1 = RAI1 gene mutation. \bar{x} = mean. M = median. y = years.

Discussion

In line with previous studies,^{3,12,20,22,28} our findings suggest that overweight is common in individuals with SMS, and more prominent in those with a RAI1 mutation (table 4). This supports the current recommendations for individuals with SMS describing that nutritional status should be evaluated regularly, that individuals should be encouraged to stay physically active from young age, and that every individual should be counselled on the risk of developing overweight.¹

Overweight was found in 44% of our patients, which is slightly higher than the 25% observed in a previous study with data on overweight in 40 individuals with SMS (including 9 with a RAI1 mutation). The individuals in that study were a few years younger on average compared to this study, and weight was parental reported.³

Even though BMI increased with advancing age (figure 1 - next page), multivariate analysis did not identify age as a predictive factor for the presence of overweight. This could possibly be explained by age-dependent cut-off values for

overweight in children, and the relatively small proportion of adults in the study.

The high prevalence of overweight in SMS is suggested to be a result of a complex feedback loop between RAI1, circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK) genes, and brain derived neurotrophic factor (BDNF), which is downregulated in a SMS mouse model (RAI+/- mice), resulting in impaired satiety and hyperphagia.^{19,20} This would however not explain why those with a RAI1 mutation had overweight more frequently compared to those with a 17p11.2 deletion.³ One might hypothesize that absence of other genes in the deleted 17p11.2 region may play a role. Alternatively, one could imagine that the difference in overweight rates between the two groups might reflect the difference in level of overall functioning,²¹ making those with a RAI1 mutation more sophisticated in food-seeking behaviour. Future studies are needed to further explore this latter possibility, that may, if proven to be true, inform genotype-specific interventions.

We found lower prevalence rates of abnormal lipid profiles (33%) than the 57% in children reported in previous studies.²⁰ Interestingly, none of the five individuals with

a RAI1 mutation and data on lipid profiles had abnormal lipid levels. This is in line with SMS mouse models.²³⁻²⁴ Importantly, abnormal lipid profiles in childhood and adolescence are in general associated with atherosclerosis and adverse cardiovascular outcomes.²⁵ Treatment of abnormal lipid profiles in SMS is usually limited to dietary regimens.²⁶

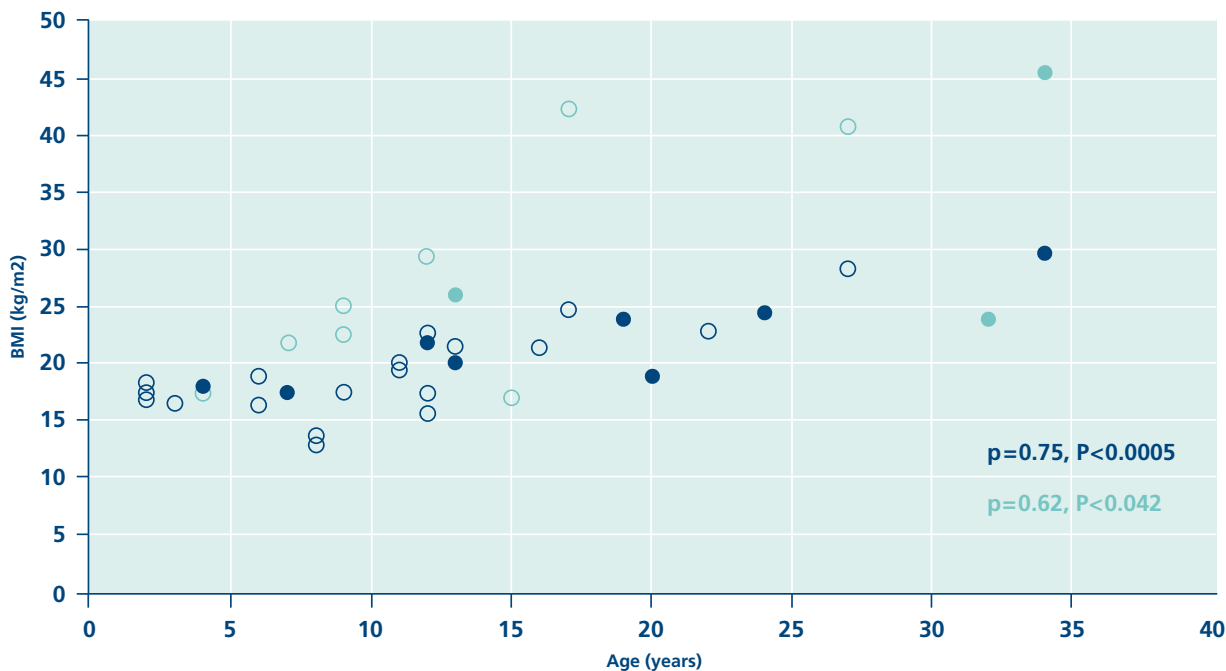
It has been postulated that adverse lipid levels in SMS are a consequence of dysregulation of downstream genes and pathways caused by RAI1 haploinsufficiency, a gene that has an important role in circadian rhythmicity;^{19,27} cholesterol biosynthesis and fatty acid metabolism are regulated in a circadian manner.^{4,13} Other research suggests that adverse lipid levels might be due to haploinsufficiency of the sterol regulatory element binding transcription factor 1 (SREBF1) gene in the 17p11.2 region.²²⁻²³ Our results would support the second hypothesis, given that abnormal lipid levels were only found in those with a 17p11.2 deletion, also suggesting that annual evaluation of the lipid profile is only necessary in those with a deletion. However, it should be noted that previous studies did not distinguish lipid profiles between carriers of 17p11.2 deletions and RAI1 mutations.^{3,20,22}

Strengths of the current study include the relatively large number of individuals with a RAI1 mutation.^{3,12,20,22,28}

The study has also some limitations. An important consideration is that, although the age at last assessment did not differ statistically significantly, most individuals with a 17p11.2 deletion were assessed at younger ages compared to those with a RAI1 mutation. Therefore, they had less time to develop overweight. The sample size was too small to assess the true contribution of antipsychotics on weight and lipid profile abnormalities. Also, our cohort, like in the previous studies, is relatively young, with only five patients being older than 25 years. As a result of the retrospective design, some weight data were parent-reported, and there was a considerable amount of missing data on lipid profiles.

In conclusion, the findings of this study support previously reported differences in overweight in SMS, indicating that those with a RAI1 gene mutation have a higher risk of developing overweight, while those with a 17p11.2 deletion have a higher risk on abnormal lipid profiles. Future studies evaluating the underlying mechanisms, and the contribution of antipsychotic drugs, are needed to be able to provide more personalized recommendations for the management of weight and lipid profile abnormalities in SMS. Furthermore, extensive genetic evaluation with novel techniques might reveal other genes and modifiers that explain phenotypic differences between individuals with SMS.

Figure 1: The relationship between age and body mass index in 38 individuals with Smith Magenis syndrome.



Scatterplot of the relationship between age (years) and body mass index (BMI, kg/m²) at last assessment. Dots represent individuals with Smith Magenis syndrome: blue (●) those with a 17p11.2 deletion, turquoise (●) those with a RAI1 mutation, and filled those on antipsychotics. Spearman's rho correlations are shown to the right of the plot.

References

1. GeneReviews. Smith-Magenis Syndrome [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1310/>. [Accessed 28th January 2020].
2. Falco M, Amabile S, Acquaviva F. RAI1 gene mutations: mechanisms of Smith–Magenis syndrome. *Appl Clin Genet*. 2017;10:85–94.
3. Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith ACM, et al. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith-Magenis syndrome: A meta-analysis of 105 cases. *Clin Genet*. 2007;71(6):540–50.
4. Williams SR, Zies D, Mullegama S V, Grotewiel MS, Elsea SH. Smith-Magenis Syndrome Results in Disruption of CLOCK Gene Transcription and Reveals an Integral Role for RAI1 in the Maintenance of Circadian Rhythmicity. *Am J Hum Genet*. 2012;90(6):941–9.
5. Poisson A, Nicolas A, Bousquet I, Raverot V, Gronfier C, Demily C. Smith-Magenis Syndrome: Molecular Basis of a Genetic-Driven Melatonin Circadian Secretion Disorder. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14).
6. Smith ACM, Morse RS, Introne W, Duncan WC. Twenty-four-hour motor activity and body temperature patterns suggest altered central circadian timekeeping in Smith–Magenis syndrome, a neurodevelopmental disorder. *Am J Med Genet*. 2019;179A(2):224–36.
7. Elsea SH, Williams SR. Smith-Magenis syndrome: Haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. *Expert Rev Mol Med*. 2011;13.
8. Slager R, Newton T, Vlangos C, Finucane B, Elsea S. Mutations in RAI1 associated with Smith – Magenis syndrome. *Nat Genet*. 2003;33(4):466–8.
9. Greenberg F, Guzzetta V, Oca-luna RM De, Magenis RE, Smith ACM, Richter SF, et al. Molecular Analysis of the Smith-Magenis Syndrome : A Possible Contiguous-Gene Syndrome Associated with del (17)(p11.2). *Am J Hum Genet*. 1991;49(6):1207–18.
10. Girirajan S, Elsas LJ, Devriendt K, Elsea SH. RAI1 variations in Smith-Magenis syndrome patients without 17p11.2 deletions. *J Med Genet*. 2005;42(11):820–8.
11. Girirajan S, Vlangos CN, Szomju BB, Edelman E, Trevors CD, Dupuis L, et al. Genotype – phenotype correlation in Smith-Magenis syndrome: Evidence that multiple genes in 17p11.2 contribute to the clinical spectrum. *Genet Med*. 2006;8(7):417–27.
12. Vilboux T, Ciccone C, Blancato JK, Cox GF, Deshpande C, Introne WG, et al. Molecular Analysis of the Retinoic Acid Induced 1 Gene (RAI1) in Patients with Suspected Smith-Magenis Syndrome without the 17p11.2 Deletion. *PLoS One*. 2011;6(8).
13. Hastings MH, Maywood ES, Brancaccio M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(8):453–69.
14. Angelousi A, Kassi E, Nasiri-Ansari N, Weickert MO, Randevo H, Kaltsas G. Clock genes alterations and endocrine disorders. *Eur J Clin Invest*. 2018;48.
15. World Health Organisation. Body mass index – BMI. [Internet]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. [Accessed 29th January 2020].
16. Nederlands Centrum jeugdgezondheid. Richtlijn: Ondergewicht (2019). [Internet]. Available from: <https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/richtlijn?richtlijn=50&rlpag=2829>. [Accessed 28th January 2020].
17. UMC Utrecht Laboratoriumbepalingen LKCH/LTI. Laboratoriumbepalingen. [Internet]. Available from: <http://lkch.nl/bepalingen>. [Accessed 31th January 2020].
18. Derksen-Lubsen G, Moll HA, Oudesluys-Murphy HM, Sprij AJ. Compendium kindergeneeskunde: Diagnostiek en behandeling. 4th edition. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2011.
19. Chen L, Mullegama S V, Alaimo JT, Elsea SH. Smith-Magenis syndrome and its circadian influence on development, behavior, and obesity. *Dev Period Med*. 2015;19(2):149–56.
20. Burns B, Schmidt K, Williams SR, Kim S, Girirajan S, Elsea SH. Rai1 haploinsufficiency causes reduced Bdnf expression resulting in hyperphagia, obesity and altered fat distribution in mice and humans with no evidence of metabolic syndrome. *Hum Mol Genet*. 2010;19(20):4026–42.
21. Elsea S, Girirajan S. Smith–Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2008;16:412–21.
22. Smith ACM, Grootnan AL, Bailey-Wilson JE, Goker-Alpan O, Elsea SH, Blancato J, et al. Hypercholesterolemia in children with Smith-Magenis syndrome: del (17)(p11.2p11.2). *Genet Med*. 2002;4(3):118–25.
23. Alaimo JT, Hahn NC, Mullegama S V, Elsea SH. Dietary Regimens Modify Early Onset of Obesity in Mice Haploinsufficient for Rai1. *PLoS One*. 2014;9(8).
24. Lacaria M, Saha P, Potocki L, Bi W, Yan J, Girirajan S, et al. A Duplication CNV That Conveys Traits Reciprocal to Metabolic Syndrome and Protects against Diet-Induced Obesity in Mice and Men. *PLoS Genet*. 2012;8(5).
25. Daniels SR, Greer FR, The Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008;122:198–208.
26. Braam W, van Duinen-Maas MJ, Festen DAM, van Gelderen I, Tonino MAM. Medische Zorg voor mensen met een verstandelijke beperking. Houten: Prelum Medische media en nascholing; 2014.
27. Girirajan S, Truong H, Blanchard C, Elsea S. A functional network module for Smith – Magenis syndrome. *Clin Genet*. 2009;75:364–74.
28. Alaimo JT, Barton L V, Mullegama S V, Wills RD, Foster RH, Elsea SH. Individuals with Smith-Magenis syndrome display profound neurodevelopmental behavioral deficiencies and exhibit food-related behaviors equivalent to Prader-Willi syndrome. *Dev Disabil Res Rev*. 2015;47:27–38. ■

Psychose en bewegingsstoornissen bij een adolescent met 22q11.2 deletiesyndroom

Psychosis and movement disorders in an adolescent with 22q11.2 deletion syndrome



Janneke Zinkstok¹



Erik Boot^{5,6,9,10}

Fleur Velders¹

Rob Rieken²

Michiel Houben³

Ania Fikskinski⁴

Therese van Amelsvoort⁵⁻⁸

¹ Afdeling Psychiatrie en Hersencentrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Destijds Poli Jeugd Pijnacker-Nootdorp, GGZ Delfland, nu Erasmus Medisch Centrum Rotterdam

³ Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁴ Afdeling Psychiatrie en Hersencentrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht

⁵ Afdeling Psychiatrie en Neuropsychologie, Maastricht University

⁶ Maastricht UMC+

⁷ Mondriaan voor geestelijke gezondheidszorg, Maastricht

⁸ Koraalgroep, Maastricht

⁹ 's Heeren Loo Zorggroep, Amersfoort

¹⁰ Dalglish Family 22q Clinic, Toronto, Ontario, Canada

Dit artikel werd eerder gepubliceerd in het Tijdschrift voor Psychiatrie.¹

Samenvatting

Achtergrond: Het 22q11.2 deletiesyndroom (22q11.2DS) is een multisysteemaandoening die gepaard gaat met een sterk verhoogd risico op neuropsychiatrische comorbiditeit, met inbegrip van motorische symptomen. Hier beschrijven we een casus van een 15-jarige adolescente met 22q11.2DS, een psychotische stoornis en katatonie.

Doel: Bevorderen van kennis over 22q11.2DS en neuropsychiatrische comorbiditeit, in het bijzonder bewegingsstoornissen waaronder katatonie.

Methode: Aan de hand van een gevalbeschrijving bespreken we veel voorkomende motorische stoornissen op volwassen leeftijd bij 22q11.2DS.

Resultaten: Bij 22q11.2DS komt katatonie relatief vaak voor. De behandeling van psychotische stoornissen kan bij deze patiënten gecompliceerd worden door insulten en een mogelijk verhoogde kwetsbaarheid voor medicatiegeïnduceerde motorische bijwerkingen. Andersom kunnen symptomen van de ziekte van Parkinson abusievelijk geduid worden als bijwerkingen van antipsychotica.

Conclusie: We pleiten voor alertheid op het ontstaan van bewegingsstoornissen bij mensen met 22q11.2DS. Naast psychiatrisch onderzoek is het monitoren op het ontstaan van motorische problemen aan te bevelen.

Trefwoorden: 22q11 deletiesyndroom, bewegingsstoornissen, katatonie, ziekte van Parkinson, parkinsonisme.

Summary

Background: The 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) is a genetic syndrome affecting multiple organ systems and is associated with increased risk of developing neuropsychiatric disorders.

Aim: To enhance clinicians' knowledge on common neuropsychiatric disorders in 22q11.2DS, in particular movement disorders including catatonia.

Methods: We present a case report of a 15-year old female adolescent with 22q11.2DS, psychotic disorder, and catatonia; and discuss 22q11.2DS-associated movement disorders.

Results: Individuals with 22q11.2DS are at increased risk of developing movement disorders including catatonia. Vulnerability for developing extrapyramidal symptoms and epileptic seizures may complicate pharmacological treatment for psychotic episodes. There may be a diagnostic delay of diagnosing Parkinson's disease in patients taking antipsychotics as parkinsonism may be viewed as a side effect.

Conclusion: We recommend that health professionals working with people with 22q11.2DS are aware of the increased prevalence of movement disorders and recommend a low threshold for referral to 22q11.2DS specialist services.

Key words: 22q11.2 deletion syndrome, movement disorders, catatonia, Parkinson's disease, parkinsonism.

1. Introductie

Het 22q11.2 deletiesyndroom (22q11.2DS) is een multisysteem aandoening en komt voor bij ongeveer 1 op de 3000 levendgeborenen. 22q11.2DS gaat gepaard met een sterk verhoogde prevalentie van neuropsychiatrische aandoeningen zoals ontwikkelingsstoornissen, angststoornissen, psychotische stoornissen, epileptische aanvallen en motorische stoornissen.²⁻³ In dit artikel beschrijven wij een casus van een adolescente van 15 jaar met 22q11.2DS en katatonie waarbij de relevante literatuur over katatonie en andere motorische stoornissen bij dit syndroom wordt besproken.

2. Casus

Een van oorsprong Somalische adolescente van 15 jaar werd verwezen naar onze multidisciplinaire 22q11.2DS-polikliniek in het Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Verwijzing vond plaats door een kinderpsychiater die patiënte sinds twee maanden in behandeling had. Daarvoor was zij nooit eerder psychiatrisch beoordeeld. Zij werd samen met haar vader gezien, moeder was thuis bij de andere kinderen. Er werd gebruik gemaakt van een telefonische tolkservice vanwege een taalbarrière bij vader en patiënte. Het meisje was op 10-jarige leeftijd naar Nederland gekomen met haar ouders en vijf jongere broertjes en zusjes. In hetzelfde jaar kreeg zij een insult wat bleek te berusten op hypocalciëmie bij hypoparathyreoïdie, waarna genetische diagnostiek volgde. Door middel van een SNP-array werd een typische 3Mb deletie van chromosoom 22q11.2 vastgesteld. Het was niet bekend of het om een de novo deletie ging, waarbij geen van beide ouders de deletie hebben, dan wel om een erfelijke variant. Uitgebreid medisch onderzoek volgde, waarbij een milde trombocytopenie werd gevonden. Er waren geen cardiale afwijkingen. Vanwege een vermoeden op een verstandelijke beperking werd intelligentie-onderzoek gedaan (SON-R 6-40) waarbij een cognitief niveau passend bij een verstandelijke beperking werd vastgesteld (niet-verbaal IQ: 58). Zij kreeg een kinderarts in de eigen regio voor follow-up van de somatische zorg. Zij woonde thuis bij haar ouders en ging naar het Voortgezet Speciaal Onderwijs.

Ongeveer 3 maanden voordat wij haar zagen was patiënte door de huisarts verwezen naar de kinderpsychiater omdat er sprake was van een progressieve achteruitgang in algeheel functioneren zonder aanleiding. Ze trok zich terug uit sociale contacten, sprak minder, reageerde niet meer adequaat en voerde eenvoudige opdrachten niet uit. Ze was uren in zichzelf aan het prevelen, at erg weinig en sliep nauwelijks. Daarnaast werd ze extreem traag. Vader

vertelde dat ze dagelijks met de bus naar school ging en dat het haar op zeker moment niet meer lukte om van de bushalte naar huis te lopen. Soms stond ze langdurig stil midden op de stoep terwijl ze wiegende bewegingen maakte. Vader liet ons videobeelden zien die hij had gemaakt met zijn telefoon. Op een filmpje was te zien dat ze met haar capuchon over haar hoofd in staande houding doodstil op de stoep stond, zeer suggestief voor stupor. In een tweede filmpje maakte ze vanuit stilstand wiegende bewegingen met haar hele lijf. Vader beschreef dat er een achteruitgang was in zelfzorg. Ouders moesten haar op het toilet helpen, waar ze vervolgens niet uit zichzelf af kwam. Bij het tanden poetsen stopte ze niet meer uit zichzelf met poetsen. Soms waste patiënte langdurig haar handen, waarbij onduidelijk was of dit voortkwam uit 'smetvrees' of te maken had met het niet kunnen stoppen van het wassen. Beide fenomenen waren suggestief voor persevereren, of zelfs verbigeren. Er waren geen aanwijzingen voor echolalie of echopraxie. Er was thuis niet duidelijk sprake van achterdocht. Op school zat ze in een hoek te prevelen en maakte geen contact; daarom was besloten haar tijdelijk niet meer naar school te laten gaan.

Het was de verwijzend kinderpsychiater opgevallen dat ze tijdens het consult foto's maakte van het computerbeeldscherm waarop het intakeverslag te zien was, en van de psychiater zelf, wat een paranoïde indruk maakte. Ook noemden zowel vader als huisarts dat patiënte om zich heen kon kijken naar plekken waar niets te zien was, zeer suggestief voor hallucinair gedrag. Onder de werkhypothese van een eerste psychotische ontregeling bij een adolescente met 22q11.2DS was de verwijzend kinderpsychiater gestart met risperidon 0,5mg, opgebouwd tot een dosering van 2mg per dag, waarna het beeld in de loop van 3 maanden geleidelijk verbeterde.

Wij zagen patiënte op de poli van het UMC Utrecht 3 maanden na de presentatie zoals hierboven beschreven. Op dat moment gebruikte zij dus al enkele maanden risperidon. Bij psychiatrisch onderzoek zagen wij een redelijk verzorgde adolescente, gekleed in traditionele kleding passend bij haar culturele achtergrond. Ze maakte zowel cognitief als sociaal emotioneel een veel jongere indruk dan haar kalenderleeftijd. Er waren geen tekenen van lijdensdruk, ze maakte geen angstige indruk en was coöperatief. Ze was rustig aanwezig en liet haar vader het verhaal vertellen. Ze maakte adequaat oogcontact en er was voldoende wederkerigheid. Het denken was iets traag van tempo en concreetistisch. Eenvoudige concrete vragen in het hier en nu kon zij beantwoorden. Er was weinig spontane spraak waardoor het denken inhoudelijk moeilijk te beoordelen was. Er was geen sprake van hallucinair gedrag. De stemming imponeerde normofoor met een wat verminderd modulerend affect. De psychomotoriek

was rustig, er waren geen tics, tremoren, acathisie, stereotyped bewegingen of andere bijzondere bewegingen. Ook was er geen sprake van speekselvloed. Wel was er sprake van een licht tot matig ernstig tandradfenomeen aan beide armen en een traag en schuifelend looppatroon met verminderde armzwaai.

Bij lichamenlijk en neurologisch onderzoek door de kinderarts werden geen andere afwijkingen geconstateerd. Er waren geen aanwijzingen voor autonome dysregulatie. Patiënte was sinds starten van risperidon bijna drie kg aangekomen. De bloeduitslagen (inclusief serum calcium en magnesium, bloedbeeld, TSH, fT4) waren normaal behoudens een milde trombocytopenie passend bij de 22q11.2 deletie.

Concluderend was er sprake van een episode met stupor, mutisme, perseveratie, mogelijk zelfs verbigeratie, en stereotypieën, passend bij katatonie, optredend in de context van zowel 22q11.2DS als een psychotische stoornis. Differentiaaldiagnostisch kon aan een primair affectieve stoornis gedacht worden, dit leek echter minder waarschijnlijk. Er waren tevens aanwijzingen voor extrapyramidale symptomen (EPS) bij risperidon gebruik.

De eerste keus voor de behandeling van katatonie bestaat uit hoge doseringen benzodiazepinen, meestal lorazepam, en op indicatie electroconvulsie therapie (ECT). In dit geval was begonnen met risperidon omdat de symptomen in eerste instantie niet geïnterpreteerd waren als katatonie. Het resultaat van de behandeling met risperidon was dat patiënte meer was gaan bewegen, weer was gaan praten en beter sliep. Vader zei hierover: 'Mijn dochter is voor 85% de oude'. Daarom werd ervoor gekozen om risperidon te continueren, zij het in een nog wat lagere dosis van 1,5mg per dag. Daarnaast was het advies om, indien mogelijk, verder af te bouwen naar 1mg per dag vanwege de geconstateerde EPS en gewichtstoename. We overwogen om aanvullende diagnostiek naar andere oorzaken voor katatonie te doen, zoals naar autisme-spectrumstoornis en auto-immuunaandoeningen waaronder anti-NMDA-receptorencefalitis. Er werd uiteindelijk besloten om hiervan af te zien. Overwegingen waren de grote waarschijnlijkheid dat 22q11.2DS de symptomen verklaarde,⁴ de effectiviteit van de reeds ingezette behandeling en de invasieve aard van sommige van de diagnostische procedures (o.a. lumbaalpunctie).

Patiënte werd terugverwezen naar de kinderpsychiater in eigen regio. Er was door hem inmiddels een verwijzing gedaan naar een specialistische polikliniek voor mensen met een verstandelijke beperking en psychiatrische problemen. Enkele maanden later hoorden wij dat patiënte verder was verbeterd, en weer naar school ging.

3. Bespreking

Het 22q11.2DS is een multisysteem aandoening. Somatic kan er sprake zijn van congenitale afwijkingen van o.a. het hart, gehemelte en de nieren, en van immunodeficiëntie, hypocalciëmie, hypothyreoïdie, trombocytopenie en verscheidene andere aandoeningen.² Naast de somatische komen neuropsychiatrische aandoeningen, waaronder ontwikkelingsstoornissen, angststoornissen en psychotische stoornissen, veel voor.^{3,5} Middelensmisbruik en verslaving komen juist minder voor in deze populatie.⁵⁻⁶

De laatste jaren is in toenemende mate onderzoek gedaan naar motorische stoornissen bij het 22q11.2DS. Hieruit komt naar voren dat er sprake lijkt van een verhoogde kwetsbaarheid voor katatonie,⁴ parkinsonisme en mogelijk EPS bij antipsychotica.⁷⁻⁸ Mensen met een 22q11.2 deletie hebben een sterk verhoogd risico op de ziekte van Parkinson.⁹⁻¹⁰ Vermoedelijk is dit nog niet algemeen bekend, en worden deze motorische stoornissen in eerste instantie nog vaak gemist, zoals ook onze casus illustreert. Hieronder bespreken we elk van deze symptoomclusters en sluiten af met enkele praktische adviezen voor de farmacologische behandeling bij 22q11.2DS.

3.1 Katatonie

Katatonie is een symptoomcomplex waarbij de motoriek en het autonome zenuwstelsel ernstig ontregeld raken.¹¹⁻¹² Er kan sprake zijn van excessieve motoriek (agitatie, manierismen, stereotypieën) maar ook van sterk verminderde motoriek (stupor, negativisme, mutisme). De behandeling is specifiek en bestaat uit het toedienen van hoge doseringen benzodiazepinen, meestal lorazepam, of ECT. Katatonie staat meestal niet op zichzelf, maar treedt op in de context van andere neuropsychiatrische syndromen, zoals ontwikkelingsstoornissen, schizofrenie, affectieve stoornissen, of genetische syndromen.

Een recent overzichtartikel beschrijft 13 patiënten met 22q11.2DS en kernsymptomen van katatonie, en bespreekt 5 eerder gepubliceerde case reports.⁴ Van de in totaal 18 gevalbeschrijvingen van 22q11.2DS met katatonie bleek 73% (n=13) vrouw te zijn. De mediane leeftijd bij het ontstaan van de symptomen was 22 jaar (spreiding 12-60). Bij 17 van de 18 bestudeerde casussen was sprake van een schizofrenie-spectrumstoornis en was er sprake van antipsychotica gebruik. Opvallend was dat de meerderheid van de 22q11.2DS-patiënten, net als onze patiënte, geen specifieke behandeling voor katatonie kregen, zoals lorazepam of ECT.⁴

3.2 Parkinsonisme

Bij kinderen met 22q11.2DS is vaak op jonge leeftijd al sprake van een motorische ontwikkelingsachterstand.

Op volwassen leeftijd worden bradykinesie, rigiditeit en tremoren veel gezien en wordt mogelijk vaker dan gemiddeld EPS bij gebruik van antipsychotica gezien.^{8,13} Goed onderzoek naar het laatste ontbreekt nog. Mensen met 22q11.2DS lopen een 20-70 keer verhoogd risico op het ontwikkelen van de ziekte van Parkinson in vergelijking met de normale populatie, en er is vaker sprake van early-onset.^{8,14} Gemiddeld doen de eerste motorische symptomen zich voor rond het 40e levensjaar en er zijn sterke aanwijzingen dat er een diagnostisch delay in het vaststellen van de ziekte van Parkinson optreedt bij diegenen die antipsychotica gebruiken.^{8,14} Mogelijk wordt parkinsonisme in deze groep (te) lang geduid als medicatiegeïnduceerd. Bij progressie van het beeld moet gedacht worden aan de ziekte van Parkinson.

3.3 Overige bewegingsstoornissen

Er zijn inmiddels verschillende meldingen van patiënten met 22q11.2DS en een dystonie.^{7,15} Ook zijn meer zeldzame bewegingsstoornissen beschreven, bijvoorbeeld clozapine-geïnduceerde myoclonus,⁷ olanzapine-geïnduceerde periodieke oculogyre bewegingen,⁷ terugkerende schokbewegingen van de ledematen,¹⁶ en chorea.¹⁷

3.4 Voorschrijven van antipsychotica bij 22q11.2DS: praktische adviezen

Voor psychiaters die een 22q11.2DS patiënt behandelen voor een psychiatrische stoornis zijn de volgende adviezen van belang. Het devies 'start low, go slow' is zeker van toepassing op farmacotherapie bij de 22q11.2DS populatie. Het is raadzaam om alert te zijn op EPS en mogelijk kan met een lagere dosering van het antipsychoticum volstaan worden dan gebruikelijk. Het heeft de voorkeur om antipsychotica die veel EPS geven, te vermijden. In geval van ernstige EPS is clozapine ook voor patiënten met 22q11.2DS een goede keus.¹⁸

Naast bewegingsstoornissen, bestaat bij 22q11.2DS een verhoogd risico op insulden, o.a. door verhoogde prevalentie van epilepsie en hypocalciëmie.¹⁹⁻²⁰ Klinische waakzaamheid is dus geboden, zeker als er ook sprake is van hypocalciëmie. De prikkelrempelverlagende werking van psychofarmaca kan het risico op insulden verder verhogen. Indien clozapine wordt overwogen, wordt geadviseerd dit eventueel te doen onder bescherming van een anti-epilepticum.¹⁸ Tenslotte hebben mensen met 22q11.2DS een verhoogde kans op overgewicht en obesitas hetgeen een aandachtspunt dient te zijn.²¹

Als 22q11.2DS-patiënten de ziekte van Parkinson ontwikkelen, moeten zij door een Parkinson-expert behandeld worden, liefst in nauwe samenwerking met een 22q11.2DS-specialist. In Nederland is een aantal experts op het gebied van 22q11.2DS actief, waarvan de meeste zijn verbonden aan een van de twee expertisecentra in het

UMC Utrecht (kinderen en jongeren) en Maastricht UMC (volwassenen). Regionaal zijn artsen voor verstandelijk gehandicapten (AVG) doorgaans het meest bekend met 22q11.2DS.

4. Conclusie

Bij 22q11.2DS is sprake van een verhoogd risico op neuropsychiatrische stoornissen, o.a. psychotische stoornissen en bewegingsstoornissen waaronder parkinsonisme, katatonie en de ziekte van Parkinson. Katatonie wordt niet altijd onderkend, zoals ook deze casus illustreert, en dit kan leiden tot onderbehandeling. De behandeling van psychotische stoornissen kan gecompliceerd worden door een mogelijk verhoogde kwetsbaarheid voor bijwerkingen van antipsychotica zoals parkinsonisme en insulden. Andersom kunnen symptomen van de ziekte van Parkinson abusievelijk geduid worden als bijwerkingen van antipsychotica. We pleiten voor alertheid op het ontstaan van bewegingsstoornissen bij mensen met 22q11.2DS. Naast psychiatrisch onderzoek is het monitoren op het ontstaan van motorische problemen aan te bevelen. Eventueel kan een neuroloog of expert op het gebied van 22q11.2DS geconsulteerd worden.

*Correspondentieadres: Dr J.R. Zinkstok, Afdeling Psychiatrie en Divisie Hersenen, UMC Utrecht, Nederland. huispostnummer A 01.143, postbus 85500, 3508 GA te Utrecht.
email: j.r.zinkstok@umcutrecht.nl*

Referenties

1. Zinkstok JR, Velders F, Rieken R, Houben M, Fiksinski A, van Amelsvoort T, et al. Psychose en bewegingsstoornissen bij een adolescent met 22q11.2 deletiesyndroom. *Tijdschr Psychiatr.* 2020;62(3):229-33.
2. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15071.
3. Zinkstok JR, Boot E, Bassett AS, Hiroi N, Butcher NJ, Vingerhoets C, et al. Neurobiological perspective of 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet Psychiatry.* 2019.
4. Butcher NJ, Boot E, Lang AE, Andrade D, Vorstman J, McDonald-McGinn D, et al. Neuropsychiatric expression and catatonia in 22q11.2 deletion syndrome: An overview and case series. *Am J Med Genet A.* 2018.
5. Schneider M, Debbane M, Bassett AS, Chow EW, Fung WL, van den Bree M, et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry.* 2014;171(6):627-39.
6. Vingerhoets C, van Oudenaren MJF, Bloemen OJN, Boot E, van Duin EDA, Evers LJM, et al. Low prevalence of substance use in people with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry.* 2019:1-7.
7. Boot E, Butcher NJ, van Amelsvoort TA, Lang AE, Marras C, Pondal M, et al. Movement disorders and other motor abnormalities in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(3):639-45.
8. Butcher NJ, Marras C, Pondal M, Rusjan P, Boot E, Christopher L, et al. Neuroimaging and clinical features in adults with a 22q11.2 deletion at risk of Parkinson's disease. *Brain.* 2017;140(5):1371-83.
9. Butcher NJ, Kiehl TR, Hazrati LN, Chow EW, Rogaeva E, Lang AE, et al. Association between early-onset Parkinson disease and 22q11.2

- deletion syndrome: identification of a novel genetic form of Parkinson disease and its clinical implications. *JAMA Neurol.* 2013;70(11):1359-66.
10. Mok KY, Sheerin U, Simon-Sanchez J, Salaka A, Chester L, Escott-Price V, et al. Deletions at 22q11.2 in idiopathic Parkinson's disease: a combined analysis of genome-wide association data. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):585-96.
 11. Walther S, Stegmayer K, Wilson JE, Heckers S. Structure and neural mechanisms of catatonia. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(7):610-9.
 12. Van Harten PN. Katatonie, een syndroom om te herinneren. *Tijdschrift voor Psychiatrie.* 2005;47(6):371-82.
 13. Buckley E, Siddique A, McNeill A. Hyposmia, symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder, and parkinsonian motor signs suggest prodromal neurodegeneration in 22q11 deletion syndrome. *Neuroreport.* 2017;28(11):677-81.
 14. Boot E, Butcher NJ, Udow S, Marras C, Mok KY, Kaneko S, et al. Typical features of Parkinson disease and diagnostic challenges with microdeletion 22q11.2. *Neurology.* 2018.
 15. Perret LC, Lodovighi MA, Perret O, Ibrahim EC, Philip N, Azorin JM, et al. Treatment of comorbid bipolar disorder improves disabilities and neuropsychological functioning in DiGeorge syndrome: A case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2017;37(6):736-8.
 16. O'Hanlon JF, Ritchie RC, Smith EA, Patel R. Replacement of antipsychotic and antiepileptic medication by L-alpha-methyl dopa in a woman with velocardiofacial syndrome. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18(2):117-9.
 17. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr.* 2001;139(5):715-23.
 18. Butcher NJ, Fung WL, Fitzpatrick L, Guna A, Andrade DM, Lang AE, et al. Response to clozapine in a clinically identifiable subtype of schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2015;206(6):484-91.
 19. Cheung EN, George SR, Costain GA, Andrade DM, Chow EW, Silversides CK, et al. Prevalence of hypocalcaemia and its associated features in 22q11.2 deletion syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(2):190-6.
 20. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, Butcher NJ, Chow EWC, Bassett AS, et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(6):1095-101.
 21. Voll SL, Boot E, Butcher NJ, Cooper S, Heung T, Chow EW, et al. Obesity in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2017;19(2):204-8. ■

Progressieve intellectuele en neurologische achteruitgang bij kinderen met een erfelijke metabole ziekten



* Termeulen-Ferreira EA¹

Tseng LA¹

Lee JY²

van Eeghen AM^{1,3}

Ferreira CR⁴

Van Karnebeek CDM^{1,5}.
'A Scoping Review of Inborn Errors of Metabolism Causing Progressive Intellectual and Neurologic Deterioration (PIND)' *Frontiers in Neurology.* 2020

* Warmerdam HAG¹

1. Department of Pediatrics, Emma Children's Hospital, Amsterdam Gastroenterology and Metabolism, Amsterdam University Medical Centres, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands
2. Centre for Molecular Medicine and Therapeutics, BC Children's Hospital Research Institute, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada
3. 's Heeren Loo Care Group, Amsterdam, Netherlands
4. National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States
5. Department of Pediatrics, Radboud Centre for Mitochondrial Medicine, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, Netherlands

Dit artikel is een ingekorte Nederlandse versie van het artikel. Een asterix (*) voor de naam van de eerste auteur geeft aan dat beide auteurs in gelijke mate hebben bijgedragen aan de publicatie.

Introductie

Progressieve intellectuele en neurologische achteruitgang (hierna PIND; Progressive Intellectual and Neurological Deterioration) is een zeldzame maar ernstige aandoening waarbij het verliezen van eerder verworven vaardigheden en mijlpalen bij kinderen karakteristiek is.^{1,6} PIND is een

zeldzaam maar alarmerend fenomeen, hetgeen verder onderzoek vereist om eventuele behandelbare diagnoses spoedig te stellen.

PIND kent verschillende oorzaken, zoals metabole aandoeningen, verscheidene syndromen zoals het Rett syndroom, auto-immuun aandoeningen zoals anti-NMDA receptor

encefalitis en door exogene factoren zoals traumatisch hersenletsel^{1,6}. Angeboren metabole aandoeningen (hierna EMZ; Erfelijke Metabole Ziekten) zijn een welbekende oorzaak van PIND. Voorbeelden hiervan zijn neuronale ceroid lipofuscinose, Niemann-Pick type C en mucopolysachharidose. Daarentegen ontbreekt het in de huidige literatuur aan een volledig overzicht van EMZ die PIND kunnen veroorzaken. Deze aandoeningen worden regelmatig gemist in standaard bloed- en urineonderzoek, terwijl een tijdige diagnose behandelmogelijkheden, variërend van een dieet of vitaminesuppletie tot stamceltransplantatie, met zich meebrengt die de prognose aanzienlijk kunnen verbeteren. Wij streven ernaar om alle EMZ die zich met PIND kunnen presenteren in een overzicht te presenteren. Met het verstrekken van informatie over fenotype, diagnostische testen en behandelmogelijkheden willen wij de clinicus een handvat geven om de diagnostiek en behandeling van kinderen met PIND door EMZ te vereenvoudigen en bespoedigen.

Methoden

Zoekstrategie en definiëring

Om de juiste artikelen te identificeren zochten wij op PubMed met termen passend bij onze definitie van PIND en EMZ. EMZ zijn geherdefinieerd door Morava et al. in 2015 en recent hebben Ferreira et al. een nieuwe nosologie voor EMZ voorgesteld gebaseerd op deze herdefiniëring.⁷⁻⁸ Wij maakten gebruik van de inclusiecriteria voor EMZ in de nieuwe nosologie om de EMZ voor ons overzicht te definiëren.

De definitie van PIND baseerden wij op de definities gebruikt door onderzoeksgroepen uit het Verenigd Koninkrijk^{1,4}, Canada⁵ en Australië⁶. Deze definitie houdt in dat er sprake moet zijn van progressieve achteruitgang gedurende een minimale periode van 3 maanden, met verlies van eerder verworven vaardigheden of intellectuele achteruitgang en het ontwikkelen van neurologische symptomen zoals bijvoorbeeld epilepsie. (Zie tabel 1). Achteruitgang met verlies van vaardigheden kan voorkomen bij kinderen die zich reeds met een ontwikkelingsachterstand presenteren. Wij maakten geen onderscheid tussen kinderen op basis van het pre-existente niveau van ontwikkeling.

Expert opinion

Wij consulteerden experts op het gebied van metabole aandoeningen voor hun mening over specifieke (groepen) van EMZ wanneer de literatuur niet eenduidig bleek te zijn. Zij werden gevraagd om een evidence- of expert-based opinion aan te leveren over de aan- of afwezigheid van PIND als symptoom voor een specifieke aandoening.

Tabel 1. Definitie PIND.

Kinderen van 0-18 jaar bij aanvang van de symptomen die voldoen aan de volgende criteria:

- Progressieve achteruitgang gedurende 3 maanden
- Verlies van eerder verworven intellectuele vaardigheden of mijlpalen
- Ontwikkeling van neurologische symptomen, inclusief epilepsie
- Geen (statisch) verlies van vaardigheden door
 - Encefalitis
 - Hoofdletsel
 - Verdrinking

Literatuurstudie en selectie

In de databank van PubMed zochten wij naar artikelen gepubliceerd tussen 1953 en Oktober 2018 met het doel om EMZ te identificeren die PIND veroorzaken in kinderen in de leeftijdsgroep 0 tot 18 jaar. Artikelen werden geselecteerd met behulp van Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/>), een online app voor systematische reviews. Gehanteerde exclusiecriteria worden vermeld in tabel 2. Wij vergeleken de geselecteerde EMZ met de resultaten van de PIND-onderzoeksgroepen en voegden ontbrekende EMZ toe wanneer deze aan onze criteria voldeden. Alle EMZ werden gecategoriseerd volgens de nosologie van Ferreira et al.⁸

Tabel 2. Exclusiecriteria.

- Niet voldoen aan de gestelde definities
- De EMZ presenteerde niet met PIND
- De EMZ presenteerde met volledig reversibele achteruitgang
- De EMZ presenteerde met neurologische verschijnselen zonder de aanwezigheid van intellectuele achteruitgang
- De EMZ presenteerde met enkel een ontwikkelingsachterstand
- De patiënt in de omschreven casus was boven de leeftijd van 18 jaar bij ontwikkelen van symptomen
- Dierstudies
- Geen Engelse of Nederlandse volledige tekst beschikbaar

Aanvullende informatie van de EMZ

Wanneer de zoektocht een overvloed aan artikelen over een specifieke aandoening opbracht werden overzichtsartikelen geraadpleegd in databases zoals GeneReviews⁹, OMIM¹⁰, OMMBID¹¹ en IEMbase.

IEMbase (www.iembase.org) is een online IEM knowledgebase die werd geraadpleegd voor informatie omtrent genetische defecten, metabole pathways, symptomen, biochemische markers en diagnostische testen. Behandelmogelijkheden werden geëxtraheerd uit artikelen over EMZ die een ontwikkelingsachterstand kunnen veroorzaken welke ontvankelijk zijn voor therapie.¹²⁻¹³ Deze informatie is online beschikbaar op www.treatable-id.org.

Resultaten

De PubMed search leverde 2152 artikelen op. Selectie van de artikelen resulteerde in 79 EMZ die PIND kunnen veroorzaken. Na consultatie van de eerdergenoemde experts voegden wij 4 EMZ toe die niet in onze PubMed search naar voren kwamen maar werden vermeld door de PIND-onderzoeksgroepen. Tenslotte voegden wij na expert opinion twee ontbrekende EMZ toe, polymerase gamma (POLG) deficiëntie en folate receptor-alfa deficiëntie, waardoor ons overzicht in totaal uit 85 EMZ bestaat.

Het grootste gedeelte van deze 85 EMZ bestaat uit stapelingsziekten (n = 34/85, 40%) zoals neuronale ceroid lipofuscinose (type 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 12 en 14) en mucopolysachharidose (type 1, 2, 3A, 3B, 3C, 3D en 7). Klachten passend bij deze 85 EMZ omvatten een variëteit aan neurologische symptomen zoals insulsten (n = 67/85, 79%), globale ontwikkelingsachterstand (n = 33/85, 39%) en ataxie (n = 54/85, 63%), minder frequent maar tevens genoemd werden hypotonie, nystagmus, visusverlies, gehoorverlies en MRI-afwijkingen. De algemene symptomen waren uiteenlopend van braken, retinopathie en hepatosplenomegalie tot psychiatrische en gedragsproblemen.

Het Leigh syndroom verdient een speciale vermelding. Dit is een progressieve neurodegeneratieve aandoening met verlies van vaardigheden op de leeftijd van 3 tot 12 maanden waarbij typische MRI-afwijkingen, zoals symmetrische

laesies in de basale kernen en hersenstam, worden gezien. Deze aandoening gaat niet gepaard met een enkel aangedaan gen maar kan veroorzaakt worden door verschillende genetische defecten. Momenteel worden er 178 genen geassocieerd met het syndroom van Leigh in de Leigh Map (beschikbaar op: vmh.uni.lu/#leighmap).¹⁴

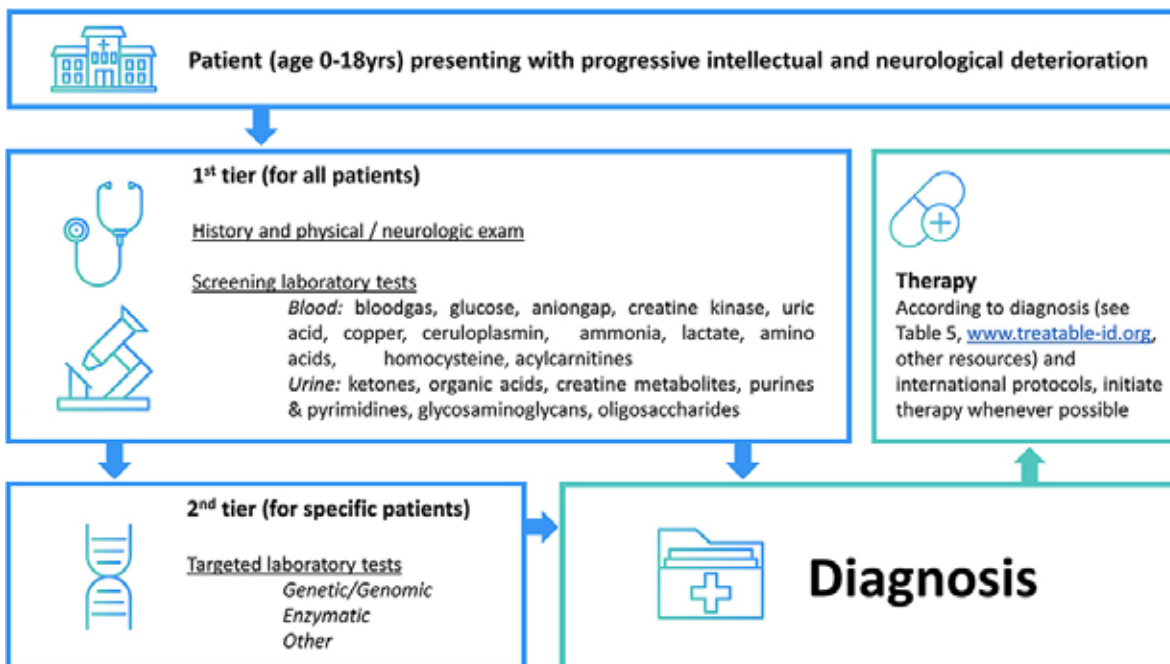
Diagnostische testen

In totaal kunnen 44 EMZ gediagnosticeerd worden door middel van screenend metabool bloed en urineonderzoek en 14 EMZ vereisen enzymonderzoek. Voor 30 EMZ ontbreken betrouwbare biomarkers en is genetisch onderzoek noodzakelijk. Zeven van de EMZ die zich met PIND kunnen presenteren zijn geïnccludeerd in de screening van pasgeborenen van verscheidene landen. Als handvat voor de clinicus hebben wij een diagnostisch algoritme ontwikkeld (figuur 1).

Behandeling

Behandelopties zijn beschikbaar voor 35 van de 85 EMZ (41%). Stabilisatie van de symptomen is een effect wat geregistreerd werd voor elke behandeling, andere effecten zijn afname van insulsten (n = 9), verbetering van gedragsproblemen (n = 2) en verbetering van neurologische en/of systemische klachten (n = 19). De therapeutische mogelijkheden variëren van hematopoietische stamceltransplantatie en enzymtherapie tot diëtrestricties en vitaminesupplementen.

Figuur 1. Diagnostisch algoritme.



Discussie

Hierbij presenteren wij een eerste overzicht van EMZ die PIND veroorzaken gebaseerd op de huidige literatuur. Het aantal van 85 EMZ is hoger dan in eerste instantie verwacht werd, echter blijft de prevalentie van PIND in de algemene populatie onbekend. De PIND-onderzoeksgroepen hebben verschillende aandoeningen bestudeerd die PIND veroorzaken. Resultaten hiervan laten zien dat PIND in 62.5 tot 75 % van de gevallen wordt veroorzaakt door EMZ.^{1,6}

Het is reeds bekend dat EMZ een ontwikkelingsachterstand kunnen veroorzaken. Metabool onderzoek wordt geadviseerd bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand gezien het een diagnose oplevert in 0.2-4.6% van de geteste kinderen.¹⁵ Een groeiend aantal van deze metabole aandoeningen brengt therapeutische mogelijkheden met zich mee die tot stabilisatie of verbetering van de klachten zou kunnen zorgen.^{12,16-17} Daarnaast geeft een juiste diagnose de clinicus en familie informatie over co-morbiditeit en biedt dit de mogelijkheid tot genetische counseling. Het stellen van een diagnose middels genoom sequencing wordt steeds meer toegankelijk. De plek hiervan in het diagnostisch traject is afhankelijk van de lokale beschikbaarheid, lokale richtlijnen en het fenotype van de patiënt.

Behandelmogelijkheden variëren van dieetrestricties, zoals een ketogene dieet in kinderen met GLUT1 deficiëntie syndroom, phenylalanine-restrictie in kinderen met phenylketonurie of vitaminesuppletie zoals hydroxocobalamine suppletie bij cobalamine C deficiëntie tot enzymtherapie zoals het suppleren middels cerliponase alfa (Brineura TM), een nieuwe therapie ontwikkeld voor de behandeling van neuronale ceroid lipofuscinose type 2.^{18,20} Een opkomende therapie is het ondergaan van hematopoietische stamceltransplantatie. Deze therapie wordt momenteel ontwikkeld voor EMZ zoals metachromatische leukodystrofie²¹, X-linked adrenoleukodystrofie²², ziekte van Canavan²³⁻²⁴, mucopolysachharidose (type I, II, IIIA, IIIB, IV)²⁵⁻²⁶ en neuronale ceroid lipofuscinose (type 1, 2, 3, 5, 6, 10, 11)²⁷. De gelegenheid om dit ernstige klinische beeld te kunnen behandelen vraagt om een tijdige juiste diagnose.

Beperkingen

De term PIND is reeds in gebruik genomen door verscheidene onderzoeksgroepen en in dit artikel. Echter worden in de huidige literatuur diverse andere termen voor dit ziektebeeld gebruikt. In onze zoektermen hebben wij getracht, in overleg met diverse experts, zo volledig mogelijk te zijn met de terminologie van onze zoekopdracht.

Desondanks blijft het mogelijk dat relevante artikelen zijn gemist in de zoektocht.

Een deel van de geïncludeerde case-reports hebben symptomen van de kinderen niet uitgebreid omschreven waardoor het moeilijk werd deze met onze definities te vergelijken. Dit hebben wij benoemd in ons overzicht met de vermelding dat er zwakker bewijs is voor deze aandoeningen vanwege het voorkomen van PIND in enkelvoudige gevallen of in een enkele familie met deze EMZ.

Een andere beperking is het feit dat epileptische insulten en metabole strokes voorkomen bij EMZ. Neurocognitieve achteruitgang of verlies van vaardigheden kan optreden als gevolg van hersenschade in plaats van een direct gevolg van de EMZ. Omdat metabole strokes en epileptische insulten het gevolg kunnen zijn van EMZ hebben wij deze aandoeningen niet geëxcludeerd. Wanneer epilepsie of metabole decompensatie voorkomt bij EMZ staat dit vermeld in ons overzicht.

Wij zijn ons bewust van deze beperkingen en onderkennen het risico op bias door het lage niveau van evidence in deze review. Aanvullend onderzoek naar deze zeldzame aandoeningen zijn noodzakelijk en het consulteren van een expert in metabole aandoeningen bij kinderen met deze symptomen zal het risico doen afnemen.

Conclusie

Wij presenteren een eerste overzicht van EMZ die PIND veroorzaken en geven de clinicus een gestructureerd handvat voor diagnostiek en behandeling. EMZ zijn de grootste groep genetische aandoeningen die PIND veroorzaken waarbij biomarkers en mogelijkheden tot behandelingen aanwezig zijn. Hierdoor zal de clinicus EMZ altijd in gedachten moeten houden tijdens het diagnostisch traject. Met de continue ontdekking van nieuwe EMZ en behandelmogelijkheden heeft dit overzicht voortdurende updates nodig.

Voor het volledige artikel en de overzichtstabellen verwijzen wij naar het originele artikel op de website van Frontiers in Neurology. (<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01369>)

Referenties

1. Devereux G, Stellitano L, Verity CM, Nicoll A, Will RG, Rogers P. Variations in neurodegenerative disease across the UK: and Neurological Deterioration (PIND). *Arch Dis Child*. 2004;89:8-13.
2. Verity CM, Winstone AM, Stellitano L, Will R, Nicoll A. The epidemiology of progressive intellectual and neurological deterioration in childhood. *Arch Dis Child*. 2010;95(5):361-364. doi:10.1136/adc.2009.173419

3. Verity CM, Nicoll A, Will RG, Devereux G, Stellitano L. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in UK children: A national surveillance study. *Lancet*. 2000. doi:10.1016/S0140-6736(00)02785-9
4. Verity C, Winstone AM, Will R, et al. Surveillance for variant CJD: should more children with neurodegenerative diseases have autopsies? *Arch Dis Child*. 2018;archdischild-2018-315458. doi:10.1136/archdischild-2018-315458
5. Keene DL, Sutcliffe T, Harman P, Grenier D. Surveillance for progressive intellectual and neurological deterioration in the Canadian paediatric population. *Can J Neurol Sci*. 2004;31(2):220-224. doi:10.1017/S0317167100053865
6. Nunn K, Williams K. The Australian Childhood Dementia Study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2002;70:63-70.
7. Morava E, Rahman S, Peters V, Baumgartner MR, Patterson M, Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of "inborn metabolic diseases." *J Inher Metab Dis*. 2015. doi:10.1007/s10545-015-9893-x
8. Ferreira CR, van Karnebeek CDM, Vockley J, Blau N. A proposed nosology of inborn errors of metabolism. *Genet Med*. 2018;0(0):1-5. doi:10.1038/s41436-018-0022-8
9. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington S 1993-2018. A from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116>. *GeneReviews*.
10. OMIM® and Online Mendelian Inheritance in Man® are registered trademarks of the Johns Hopkins University. www.omim.org.
11. David Valle, MD, Editor-in-Chief, Arthur L. Beaudet, MD, Editor, Bert Vogelstein, MD, Editor, Kenneth W. Kinzler, Ph.D., Editor, Stylianos E. Antonarakis, MD, D.Sc., Editor, Andrea Ballabio, MD, Editor, K. Michael Gibson, Ph.D., FACMG, Editor, Grant Mitch E. OMMBID Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved. <https://ommbid.mhmedical.com/>.
12. Van Karnebeek CDM, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: A systematic literature review. *Mol Genet Metab*. 2012;105(3):368-381. doi:10.1016/j.ymgme.2011.11.191
13. Van Karnebeek CDM, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: Diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab*. 2014.
14. Rahman J, Noronha A, Thiele I, Rahman S. Leigh Map: a novel diagnostic resource for mitochondrial disease. *Neuromuscul Disord*. 2017;27:519. doi:10.1016/s0960-8966(17)30274-2
15. Michelson DJ, Shevell MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence Report: Genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: Report of the quality standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2011;77(17):1629-1635. doi:10.1212/WNL.0b013e3182345896
16. Flore LA, Milunsky JM. Updates in the Genetic Evaluation of the Child with Global Developmental Delay or Intellectual Disability. *Semin Pediatr Neurol*. 2012;19(4):173-180. doi:10.1016/j.spen.2012.09.004
17. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde - various authors. Richtlijn voor de initiële etiologische diagnostiek bij kinderen met een ontwikkelingsachterstand / verstandelijke beperking. 2017;(november):1-87.
18. Sirs S, Lehman A, Stockler S, van Karnebeek C. Treatable inborn errors of metabolism causing neurological symptoms in adults. *Mol Genet Metab*. 2013;110:431-438.
19. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1898-1907. doi:10.1056/NEJMoa1712649
20. Markham A. Cerliponase Alfa: First Global Approval. *Drugs*. 2017;77(11):1247-1249. doi:10.1007/s40265-017-0771-8
21. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, et al. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)30374-9
22. Eichler F, Duncan C, Musolino PL, et al. Hematopoietic Stem-Cell Gene Therapy for Cerebral Adrenoleukodystrophy. *N Engl J Med*. 2017. doi:10.1056/NEJMoa1700554
23. Janson C, McPhee S, Bilaniuk L, et al. Gene Therapy of Canavan Disease: AAV-2 Vector for Neurosurgical Delivery of Aspartoacylase Gene (ASPA) to the Human Brain. *Hum Gene Ther*. 2002;13.
24. Leone P, Shera D, McPhee SWJ, et al. Long-term follow-up after gene therapy for canavan disease. *Sci Transl Med*. 2012. doi:10.1126/scitranslmed.3003454
25. Tardieu M, Zerah M, Gougeon ML, et al. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type III B syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol*. 2017. doi:10.1016/S1474-4422(17)30169-2
26. Fraldi A, Serafini M, Sorrentino NC, Gentner B, Aiuti A, Bernardo ME. Gene therapy for mucopolysaccharidoses: in vivo and ex vivo approaches. *Ital J Pediatr*. 2018. doi:10.1186/s13052-018-0565-y
27. Donsante A, Boulis NM. Progress in gene and cell therapies for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Expert Opin Biol Ther*. 2018. doi:10.1080/14712598.2018.1492544

Lockdown en autisme Vloek of zegen?

Petra Lubbers.

Thijs* (13) woont op een zorgboerderij, samen met drie andere kinderen. Hij is hoogbegaafd en functioneert sociaal emotioneel op het niveau van een driejarige. En dan breekt de coronapandemie uit. Hoe gaat het dan met Thijs? Raakt hij compleet van slag door de veranderingen of is een lockdown ook wel lekker rustig en prikkelarm? Ik praat erover met zijn ouders, Marieke en Mark.

Marieke: 'Toen we hem in het begin van de coronacrisis op een vrijdag ophaalden, was Thijs niet lekker. In overleg met de AVG namen we hem tóch mee naar huis, om zijn

structuur niet te verstoren. Vlak vóór we hem terug wilden brengen bleek hij koorts te hebben. Thijs moest dus thuisblijven, in quarantaine. In het begin ging dat prima. Hij is gek op computers, dus hij zat uren te gamen. Als hij wat nodig had, dan riep hij naar beneden en dan zetten we eten of drinken voor zijn deur neer.

Na verloop van tijd werd het voor ons allemaal moeilijker. Thijs was af en toe heel verdrietig en hij vroeg dan huilend hoe lang hij nog op zijn kamer moest zitten. Hij had het gamen na een dag wel gezien en hij kan zich niet op een andere manier vermaken. Toen ben ik samen met Thijs in

*Op verzoek van de ouders zijn de namen veranderd.



Foto ter illustratie © Shutterstock.

quarantaine gegaan. Maar die was inmiddels weer wat opgeknapt, wat als nadeel had dat hij minder (goed) sliep. En ik dus ook. Het begon ons toen aardig op te breken.'

Mark: 'Op de zorgboerderij hadden ze inmiddels een aparte wc en badkamer geregeld, zodat hij ook daar in quarantaine kon. Maar dan moest Thijs wel eerst op corona getest worden. Dat heeft nog heel wat voeten in aarde gehad, want we moesten stad en land afbellen voordat hij getest kon worden. Omdat het nog vrij in het begin van de uitbraak was, was er bij iedereen nog veel onduidelijkheid. Ook bij de huisarts en de GGD.'

Zo'n test is best vervelend en spannend. Hoe ging dat?

Marieke: 'Uiteindelijk is de GGD thuis geweest. We hadden vooraf uitgelegd dat Thijs autisme heeft en

*'Meer structuur dan je
in lockdown hebt, kun je
niet krijgen.'*

daar hielden ze rekening mee. We kregen telefonisch uitgebreide uitleg, dus we konden Thijs goed voorbereiden. De test zelf ging daarom heel vlot en zonder problemen. Daarna heeft hij nog één dag op de zorgboerderij in quarantaine gezeten en toen kwam de uitslag dat hij geen corona had.'

Mark: 'Daarna volgde de periode van isolatie. Wij hebben hem acht weken niet gezien en zijn zusje Eline tien weken. Eerst wilde Thijs zelf geen contact. Hij wilde bijvoorbeeld niet beeldbellen, omdat hij ons of de gezelligheid thuis méér zou missen als hij ons zag. Maar eigenlijk ging het verder heel goed met hem. Méér structuur dan hij nu had, kon hij immers niet krijgen. Hij zag twee begeleiders per dag en hij had een dagstructuur met studeren, dagbesteding en vrije tijd. Naast hem was er nog één andere cliënt, dus het was een heel overzichtelijke situatie.'

Begreep hij de coronamaatregelen?

Marieke: 'Thijs is heel erg van de regeltjes. Omdat hij een hoog IQ heeft, snapt hij de regels ook. En als we dan vertellen dat de minister-president het zegt, dan is de kous daarmee voor hem wel af. Voor hém opmerkelijk, want Thijs is gek op discussies. Eigenlijk is hij helemaal niet zo met corona bezig. Hij kan wél erg boos worden over het feit dat wij met allen het klimaat verpesten. Dat is niet anders dan anders. Maar verder zit hij nu gewoon goed in zijn vel. We konden zelfs zijn medicatie (aripirazol) afbouwen.'

Klinkt positief. Zijn er ook dingen waar je tegenaan loopt?

Marieke: 'Thijs was in februari met een nieuwe school begonnen, maar in maart ging die dicht. Hij kreeg wel online lessen, maar daar was hij op dinsdag al mee klaar. Hij kreeg geen extra huiswerk en na drie weken lanterfanten ben je hem dan kwijt. Dan haakt hij af.'

Mark: 'Op dit moment (eind augustus 2020) mogen we nog steeds niet naar hem toe, maar Thijs komt wel weer thuis. Hij wordt met de taxi vanuit school naar huis gebracht. Eén van ons brengt hem dan weer terug in de auto, waarbij wij als ouder een mondkapje moeten dragen. Die regels zijn nog steeds wel een beetje lastig, want formeel moeten we hier thuis anderhalve meter afstand houden. Maar hoe doe je dat? En we mogen bijvoorbeeld wel naar de bioscoop, maar volgens de regels moeten we dan op anderhalve meter van Thijs zitten, terwijl onze dochter naast ons zit. Aan tafel zitten we naast elkaar. Zonder mondkapje uiteraard. Maar in de auto moet het kapje wél weer op. Leg dat maar eens uit aan je kinderen.'

Vacature

ARTS VERSTANDELIJK GEHANDICAPTEN

KENTALIS

Koninklijke
Kentalis

Locatie Sint Michielsgestel
32 - 36 uur

Specialiseer je bij Kentalis in de behandeling van mensen met een zintuiglijke beperking

Jouw betrokkenheid bij onze bewoners maakt jou bijzonder. Dat merken zij in alles wat je doet. Onze bewoners kunnen niet goed vertellen wat ze willen, of uitdrukken hoe het met ze gaat. Jij hebt oog voor de zorg die nodig is en sluit aan op hun manier van communiceren. Samen met je collega's van de medische dienst bied je curatieve en preventieve zorg.

Wat maakt jouw werk bijzonder?

Je verleent curatieve en preventieve geneeskundige zorg aan mensen van alle leeftijden met een communicatief meervoudige beperking. Naast doofheid, slechthorendheid en doofblindheid, komen verstandelijke beperkingen, autisme, psychiatrische problematieken en diverse syndromen voor. Dit maakt de communicatie en de juiste zorg en behandeling, complex en uitdagend. Onze cliënten verblijven op onze locaties in Sint Michielsgestel, Amsterdam en Vries. In totaal hebben we circa 300 bedden waarvan de meeste in Sint-Michielsgestel, waar ook jouw werkplek is. Onze locatie is kleinschalig. Dat maakt consultatie van specialisten (oogarts, KNO-arts, revalidatiearts, dermatoloog enz.) en intercollegiaal overleg makkelijk. De verpleegkundigen in je team onderhouden het dagelijks contact met de woongroepen. Zij ondersteunen je in je caseload. Ook zijn er nauwe contacten met externe organisaties. Je kunt terugvallen op een warm netwerk voor intercollegiaal overleg, uitwisseling van casuïstiek, farmacotherapieoverleg en bereikbaarheidsdiensten. Bovendien is er een goede relatie met de huisartsenzorg in de regio en bestaat er al jaren een heldere afbakening tussen huisartsenzorg en AVG-zorg.

Wat ga jij doen?

- Je diagnosticeert de behandeling van complexe problematiek op somatisch en psychisch vlak;
- Je coördineert de medische zorg van bewoners;
- Je onderhoudt contacten met specialisten gericht op de zorg van de bewoners;
- Je onderhoudt contacten met wettelijk vertegenwoordigers over de te leveren zorg;
- Je levert 24-uurszorg over handicap gerelateerde problematiek in samenwerkingsverband van artsen VG;
- Je voert geneeskundige taken en diagnostiek uit;
- Je ziet toe op de behandeling van afwijkingen, ziekten en stoornissen die samenhangen met de verstandelijke en zintuiglijke beperkingen;
- Je levert binnen het multidisciplinaire team een belangrijke inhoudelijke bijdrage aan het behandelplan.

Met wie werk je?

Je werkt bij afdeling Medische Zorg, een enthousiast en stabiel team van 11 collega's (verpleegkundigen, artsen, een beleidsmedewerker, secretaresses en doktersassistenten). Zij ondersteunen je graag en willen hun kennis over onze cliënten en zintuiglijke beperkingen met je delen.

Wij bieden jou

Werken bij Kentalis is afwisselend, uitdagend en bijzonder. Uniek bij Kentalis is dat je je specialiseert in een bijzondere doelgroep. Daarnaast bieden we jou:

- Een dienstverband voor onbepaalde tijd;
- Een bruto maandsalaris van € 5.205 tot € 8.004 (FWG 75) bij een volledige werkweek van 36 uur. Alle arbeidsvoorwaarden zijn conform cao gehandicaptenzorg;
- Een dienstverband voor 32 tot 36 uur per week, afhankelijk van jouw voorkeur;
- 144 uur vakantieverlof en 57 uur PBL, extra's zoals 8,33% eindejaarsuitkering, pensioenopbouw bij PFZW, reiskostenvergoeding en onregelmatigheidstoelage;
- Een intensief inwerktraject waarbij twee ervaren artsen hun kennis over doofheid en doofblindheid graag met je delen;
- Afhankelijk van je ambities zijn er ontwikkelmogelijkheden tot een managementpositie op korte termijn;
- Liever ontwikkelen op inhoud? We bieden opleidingen zoals Nederlandse Gebarentaal en onderdompeling in doofblindheid;
- Een arbeidsvoorwaardenpakket dat je zelf kunt samenstellen. Kies jij voor een sportabonnement, een fiets of vakliteratuur?

Kentalis in het kort

Als landelijke expertise organisatie is Kentalis er voor mensen die een taalontwikkelingsstoornis of communicatief meervoudige beperking hebben of die slechthorend, doof of doofblind zijn. Daarnaast kunnen zij andere beperkingen hebben. Zij kunnen bij ons terecht voor onderzoek, diagnostiek, onderwijs en zorg. Kentalis heeft scholen, zorglocaties en audiologische centra door heel Nederland.

Wie ben jij?

- Je hebt een BIG registratie als Arts Verstandelijk Gehandicaptens; • Je hebt belangstelling in zintuiglijke beperkingen te specialiseren.

Interesse?

Ben je enthousiast over de functie en er van overtuigd dat jij en Kentalis bij elkaar passen? Solliciteer nu naar de functie van arts verstandelijk gehandicaptens. Wij maken graag kennis met jou! Heb je vragen over deze functie? Anneke Schoenmaker en Jan Trommelen, artsen VG maken graag tijd voor jou en je vragen. Je kunt Anneke en Jan mailen op a.schoenmaker@kentalis.nl of j.trommelen@kentalis.nl. Ben je doof of slechthorend of heb je een taalontwikkelingsstoornis? PASCALLE HESSLS, recruiter doelgroepen, ondersteunt je graag bij je sollicitatie.

Solliciteer via www.kentalis.nl en mail je brief en cv ook naar p.hessels@kentalis.nl

Samen sterk in communicatie

Arts verstandelijk gehandicaptenzorg – Cordaan Amsterdam

Heb jij ervaring en/of affiniteit met de verstandelijk gehandicaptenzorg? Dan zijn wij op zoek naar jou om ons team bestaande uit 4 artsen en een AIOS te versterken!

Wat ga je doen?

Als arts bied je medische deskundigheid gericht op de specifieke gezondheidsproblemen van mensen met een verstandelijke beperking. De huisartsgeneeskundige zorg is overgedragen aan de huisarts met wie je regelmatig medisch beleid afstemt. Je werkt nauw samen met praktijkverpleegkundigen, en medisch secretaresses en hebt afstemming met de gedragsdeskundige en paramedici.

Je adviseert cliënten, verwanten, medewerkers en medisch specialisten die betrokken zijn bij de cliënt. Tevens bied je preventieve zorg volgens richtlijnen en healthwatch programma's. Als arts werk je volgens de wet- en regelgeving zoals de kwaliteitswet zorginstellingen, de wet BOPZ, de WGBO en adviseer je het management ten aanzien van het medisch beleid binnen de organisatie.

Wat krijg je van ons?

- Een jaarcontract van 24-32 uur met uitzicht op een vast dienstverband;
- Salaris conform CAO Gehandicaptenzorg en functieniveau in schaal 75 (tussen € 5.034- € 7.741 o.b.v. een fulltime dienstverband van 36 uur);
- Uitstekende pensioenregeling;
- Eindejaarsuitkering van 8,33% van het bruto jaarinkomen;
- Leuke bonusregeling bij het aandragen van je nieuwe collega's;
- Parkeren gaat via de Parkeerapp.

Waar ga je werken?

Je komt te werken binnen een team in een prettige sfeer samen met verschillende disciplines zoals gedragswetenschappers en paramedici. Diverse doelgroepen vallen onder jouw expertise en je biedt zorg aan cliënten van woonvoorzieningen verspreid over Amsterdam. Daarnaast bieden we sinds 2017 AVG poliklinische zorg voor extramurale- en externe cliënten.

Wie ben jij?

- Je bent geregistreerd AVG of zult binnenkort afstuderen als AVG.
- Je blijft op de hoogte van de nieuwe ontwikkelingen binnen je vakgebied.
- Je beschikt over goede communicatieve vaardigheden, waarbij je soepel kunt schakelen tussen de verschillende niveaus waarbinnen je manoeuvreert.
- Ook kun je goed in multidisciplinair verband samenwerken.
- Je ziet het als een uitdaging een bijdrage te leveren aan de kwaliteit van de medische zorg aan mensen met een verstandelijke beperking en aan de professionalisering van deze zorg.
- Je bent in bezit van rijbewijs en auto.

Enthousiast?

Mooi, we zijn erg benieuwd naar jou! Solliciteren kan via [deze link](#) of door je cv en motivatie te mailen naar Saskia Teunissen (steunissen@cordaan.nl).

Voor meer inhoudelijke informatie over deze functie kun je bellen met Laurent Jan van den Bogaard (Manager Behandeling VGZ) via 06- 2237 5398.

Voor informatie over de sollicitatieprocedure kun je opnemen met Saskia Teunissen (Recruiter) via steunissen@cordaan.nl of 06- 3918 4897.

Arts verstandelijk gehandicapten (AVG) in Gennepe, Grave of Oostrum

Zorg jij er met je specialistische medische kennis voor dat cliënten gezond zijn en zo gewoon mogelijk kunnen leven? Vind je droombaan bij Dichterbij!

Het is uitdagend werk, arts verstandelijk gehandicapten (AVG) bij Dichterbij. Want geen cliënt is hetzelfde. Sommige zijn licht verstandelijk beperkt, andere ernstig of meervoudig beperkt. Sommige cliënten hebben aanvullend gedragsproblematiek, anderen hebben een psychische kwetsbaarheid en/of zijn ouder wordend met bijkomende extra zorgvragen. Je houdt van die afwisseling! En rust niet voordat je weet wat er aan de hand is. Zeker bij cliënten die dit niet zelf kunnen aangeven, kan dat een behoorlijke opgave zijn.

Het welzijn van de cliënten is voor jou het belangrijkste. Daar ben je preventief mee bezig. Je doet dat samen met reguliere huisartsen in de regio. En natuurlijk jouw collega's van Dichterbij. Als AVG zien we je sollicitatie graag tegemoet. We horen ook graag van je als je een specialist, kinderarts of huisarts bent en graag met mensen met een verstandelijke beperking wilt werken. Geduld en doorzettingsvermogen zijn je tweede natuur. Ook ben je flexibel en daadkrachtig. Samen kijken we op welke locatie je komt werken. Dat kan in Gennepe, Velp of Oostrum (bij onze dochter STEVIG) zijn. Eens in de vijf weken heb je een weekend telefonische bereikbaarheidsdienst.

Open

Je bent **open** naar cliënten, verwanten en collega's. Jouw communicatieve vaardigheden en kennis zorgen ervoor dat zij ook naar jou toe open en transparant zijn. Het is de basis voor een succesvol onderzoek, een goede diagnose en effectieve behandeling.

Samen

Je bent onderdeel van het AVG-team van Dichterbij. Ook werk je nauw samen met paramedici, praktijkverpleegkundigen, huisartsen, psychiaters, artsen in opleiding en verwanten van cliënten. Steeds met als doel de beste oplossing voor de cliënt te realiseren. Zo werk je **samen** aan de verbetering van de kwaliteit van leven van mensen met een verstandelijke beperking.

Betrokken

Je bent **betrokken** bij je cliënten, hun verwanten en collega's. Je hebt aandacht voor hen, bent geïnteresseerd in hun verhaal. Je bent ook betrokken bij de organisatie. Als je vindt dat er dingen beter kunnen, dan luisteren we graag naar je. Dichterbij is ook betrokken bij jou. We zijn nieuwsgierig naar je ambities, naar je talenten. We helpen je graag om die talenten verder te ontwikkelen.

Professioneel

Onze ambitie is om mensen met een verstandelijke beperking te ondersteunen bij een fijn en betekenisvol leven. Dat doen we op een **professionele** manier aan de hand van '[Als je het mij vraagt](#)'. Dat is onze manier om cliënten, hun verwanten en hun talenten zo goed mogelijk te leren kennen. Dat doen we door een positieve waarderende houding aan te nemen in gesprekken. Ook met collega's. We beloven dat we kijken naar mogelijkheden. Als professional blijf je natuurlijk bij in je vakgebied. Ben je geïnteresseerd in wetenschappelijk onderzoek? Dan geven we je graag de ruimte om hierin te investeren.

dicht**er**bij

Aanbod

In deze functie bieden we je:

- * Een salaris tussen € 5.205,- en € 8004,- , schaal FWG 75 conform CAO-Gehandicaptenzorg op basis van een 36-urige werkweek. Hierbij ontvang je tevens een arbeidsmarktkraptetoeslag van 10% en uitstekende secundaire arbeidsvoorwaarden
- * Een goede pensioenregeling
- * Een vaste eindejaarsuitkering van 8,33 % en 8% vakantietoeslag
- * Optioneel behoort tot de mogelijkheden om gebruik te maken van een auto lease regeling
- * Als je interesse hebt in wetenschappelijk onderzoek, dan krijg je hiervoor 8 uur per week vrijstelling
- * Je uren zijn in overleg bespreekbaar en flexibel op weekdagen en in weekenden
- * Je diensten zijn afhankelijk van de locatie waar je gaat werken
- * Een onbepaalde tijd contract
- * Bovenal werk je aan een betekenisvol leven van cliënten en daar draag jij aan bij!

De Ode van Dichterbij

Dichterbij is er voor mensen met een verstandelijke beperking. We bieden zorg en ondersteuning op maat. Bij ons kan iedereen terecht met een WLZ VG indicatie. Of iemand nu zo lang mogelijk thuis wil blijven wonen of niets liever wil dan een eigen appartement, Dichterbij helpt leven zoals jij dat wilt. School, werk of een fijne dagbesteding? Dichterbij weet de weg in de wereld van onderwijs, werk en participatie. Dat alles doen we aan de hand van onze kernwaarden: open, betrokken, professioneel en samen. Dichterbij heeft locaties in Noord-Limburg, Zuid-Gelderland en Oost-Brabant.

Dichterbij en Ik?

Herken jij je in dit profiel? Wil jij een carrière met je hart? Neem dan contact met ons op.

Heb je vragen bel of mail dan met het wervingsbureau, 088-7540060 of wervingsbureau@dichterbij.nl.

Inhoudelijk nog vragen? Neem dan contact op met een van de AVG-artsen van Dichterbij via telefoonnummer: 088-7540500. Ook zijn de collega's per mail bereikbaar; Tonny Coppus, t.coppus@dichterbij.nl, Suzanne Duffels, s.duffels@dichterbij.nl, Ilona Claassen, i.claassen@dichterbij.nl, Gert de Leijer, g.deleijer@dichterbij.nl (Gert de Leijer is ook bereikbaar via telefoonnummer 0478-529679).

Je kunt ook bellen of mailen met Anuschka van Creij manager van Expertise 06-11831511 of a.vancreij@dichterbij.nl.

Reageren kan via het sollicitatieformulier op de website van Dichterbij:

<https://www.dichterbij.nl/werken-bij/avg-arts-in-gennep-velp-en-of-oostrum>

Vacature Arts specialisatie NAH

De Noorderbrug zoekt een betrokken en inspirerende arts voor de medisch specialistische zorg van de behandeldienst. Deze bijzondere functie kan worden ingevuld door een specialist ouderengeneeskunde, arts verstandelijk gehandicapten, revalidatiearts of huisarts met kennis en ervaring van NAH en Doof. Kom jij het verschil maken voor onze cliënten van De Noorderbrug?

Over De Noorderbrug

Leren omgaan met de gevolgen van hersenletsel, doofheid met complexe problematiek of een chronische neurologische ziekte, met de specialistische begeleiding en behandeling van De Noorderbrug krijgen mensen weer grip op hun leven op het gebied van wonen, werken, gezondheid, relaties en sociale contacten. Lees meer over ons zorgaanbod op www.noorderbrug.nl. De Noorderbrug is per april 2020 onderdeel van 's Heeren Loo. Meer informatie kun je lezen op www.noorderbrug.nl/sheerenloo.

Behandeldienst

Sinds de fusie met 's Heeren Loo maakt de behandeldienst regio De Noorderbrug deel uit van het landelijke behandel- en expertisecentrum [Advisium](http://www.advisium.nl). Het doel is om de behandeldienst verder te ontwikkelen en uit te bouwen tot het behandel- en expertisecentrum op het gebied van NAH in het Noorden van Nederland. De medische dienst richt zich op de intramurale cliënten, die wonen bij De Noorderbrug.

Bij voorkeur nemen we twee artsen aan uit verschillende specialisaties. In totaal starten we met drie artsen, één arts hebben we al aangenomen en start per 1 oktober. De drie artsen werken voor de behandeldienst 's Heeren Loo regio De Noorderbrug, welke bestaat uit drie rayons: Groningen, Friesland en Drenthe + Deventer. Vanuit de medische vakgroep zal één van de artsen aansluiten bij de medische raad 's Heeren Loo, met landelijke vertegenwoordiging vanuit alle vakgroepen.

Functiebeschrijving

Je biedt medische specialistische zorg aan cliënten met Niet Aangeboren Hersenletsel, neurologische aandoeningen (Huntington, MS, Parkinson) en/of dove/slechthorende cliënten met complexe problematiek. De cliëntgroep is zeer gevarieerd en de casuïstiek is veelal complex van aard (somatisch en gedragsmatig). Je hebt aandacht voor gezondheid en vitaliteit en je geeft jouw input voor het te ontwikkelen (behandel)beleid hierin.

Je bent als medisch hoofdbehandelaar verantwoordelijk voor het medisch behandelplan. Je werkt nauw samen met de gedragswetenschappelijk (hoofd)behandelaar, teamcoach, de verpleegkundige en begeleiders op de locatie. Op inspirerende wijze geef jij de inhoudelijke sturing aan het interdisciplinair werkende team om het medisch behandelplan te realiseren. Voor de huisartsgeneeskundige zorg heb je ook een nauwe samenwerking met de verbonden huisartsen in de directe omgeving. Ook zal je afstemmen met het netwerk om de cliënt en medisch specialisten verbonden aan ziekenhuizen.

De invulling van de avond-, nacht en weekenddiensten wordt op dit moment nog uitgewerkt met samenwerkende partners.

Lees de complete vacaturetekst op www.noorderbrug.nl/vacatures.

Aveleijn zoekt een

Arts Verstandelijk Gehandicapten (16-32 uur)

die de afdeling Zorg Ondersteuning en Behandeling (ZOB) in Borne komt versterken.

Wat ga je doen?

Als Arts Verstandelijk Gehandicapten verleen je op indicatie specialistische medische zorg aan cliënten met een verstandelijk beperking met als doel de gezondheidstoestand van de cliënten te optimaliseren of een goede gezondheid te behouden. Alle cliënten hebben een eigen huisarts.

Je levert een bijdrage aan de kwaliteit van de medische zorg van de instelling in het algemeen. Daarnaast informeer, ondersteun en adviseer je cliënten en ouders/verwanten bij medische problematiek, informeer en adviseer je begeleiders en geef je scholing aan medewerkers in de organisatie. Je krijgt de mogelijkheid om je binnen je functie verder te ontwikkelen, bijvoorbeeld in de verslavingszorg. Daarin hebben we een goede samenwerking met Tactus.

Waar ga je werken?

De afdeling Zorgondersteuning en Behandeling (ZOB) bestaat uit ruim 80 medewerkers van diverse disciplines. In dit professionele team wordt constant gewerkt aan de beste kwaliteit van advisering aan medewerkers en zorg voor cliënten. De actuele wetenschappelijke inzichten worden gevolgd en collega's zijn actief op het gebied van praktijkgericht (wetenschappelijk) onderzoek. Er zijn contacten met diverse universiteiten. Verdere professionalisering en permanente ontwikkeling zijn centrale thema's binnen de afdeling.

Wat vragen wij?

- Een opleiding tot basisarts, aangevuld met een (bijna afgeronde) opleiding tot arts verstandelijk gehandicapten (AVG). Inzicht in aanverwante kennisgebieden zoals neurologische en psychiatrische stoornissen is vereist
- een goede mondelinge uitdrukkingsvaardigheid om te kunnen communiceren op verschillende niveaus met cliënten en hun verwanten en je beschikt over goede schriftelijke uitdrukkingsvaardigheden

Wat bieden we jou?

Je gaat werken in een financieel gezonde organisatie waar goed werkgeverschap hoog op de agenda staat. Aveleijn behoort tot "de beste werkgevers"! (<https://www.beste-werkgevers.nl/wie-zijn-het/>). Wij zetten jou als medewerker centraal en bieden daarom het volgende:

- Veel ontwikkelingsmogelijkheden in scholing, coaching en takenpakket
- De mogelijkheid om opgeleid te worden tot AVG
- Een baan in een uitdagende werkomgeving
- Arbeidsvoorwaarden conform de CAO Gehandicaptenzorg
- Goede secundaire arbeidsvoorwaarden zoals collectieve ziektekostenverzekering, het meerkeuzesysteem en een eindejaarsuitkering van 8,33%

Ben je geïnteresseerd en wil je direct solliciteren?

Graag ontvangen wij jouw sollicitatie. Je kunt de vacature vinden op onze website www.aveleijn.nl. Voor meer informatie over de functie kun je contact opnemen met Christien Rippen, manager, te bereiken via 074-2556600 of c.rippen@aveleijn.nl.

Liever eerst een kop koffie drinken?

Ben je geïnteresseerd en benieuwd naar de mogelijkheden die deze functie jou kan bieden?

Wil je eerst graag een kop koffie komen drinken met één van onze collega's die jou meer kan vertellen over het werken bij Aveleijn? Maak dan een afspraak via het secretariaat van de afdeling ZOB, te bereiken via 074-2556600 en dan zien we elkaar snel.

AVG en/of Basisarts

Wil jij ervaren wat het werken binnen de zorg voor mensen met een verstandelijke beperking te bieden heeft? Zie je het werken met mensen met een verstandelijke beperking als een uitdaging en werk je graag samen?

Voor de medische dienst van ASVZ zijn we op zoek naar één of meerdere

Arts(en), arts verstandelijk gehandicapten, specialist ouderengeneeskunde, huisarts of basisarts (al dan niet met interesse voor AVG-opleiding).

Werkplek

Het medisch team bestaat momenteel uit 10 AVG's en 6 basisartsen, waarvan 3 in opleiding tot AVG. Samen dragen we zorg voor het medisch welzijn van cliënten voor woningen met verblijf en behandeling, en daarnaast is er een uitgebreide AVG polikliniek. ASVZ is een opleidingsinstelling voor de AVG opleiding en biedt tevens stage plaatsen voor huisartsen in opleiding en coassistenten.

De zorg voor mensen met een verstandelijke beperking wordt binnen ASVZ multidisciplinair vorm geven, en je werkt samen met begeleiders teamleiders, orthopedagogen en paramedici

Je profiel

- Je bent afgestudeerd basisarts of arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG);
- Je bent geïnteresseerd in het werken met mensen met een verstandelijke beperking;
- Je beschikt over goede communicatieve eigenschappen;
- Je ziet een uitdaging in het samenwerken in multidisciplinair verband;

Waarom werken bij ASVZ?

Bij ASVZ denken we niet in beperkingen maar in mogelijkheden. Dat geldt voor onze cliënten, maar ook voor onze medewerkers. Of het nu om de inhoud van je werk, je ontwikkeling of je loopbaan gaat; we kijken graag naar wat wél kan. Omdat jij er bent voor onze cliënten, is ASVZ er voor jou.

Cliënt of medewerker; bij ASVZ geloven we dat elk mens uniek is. We luisteren dan ook goed naar jouw wensen, zodat jij je werk zo goed mogelijk kunt uitvoeren.

ASVZ is al sinds 1969 dé zorgpartner die diagnostiek, behandeling en begeleiding op maat biedt voor mensen met een verstandelijke beperking. Een goed verhaal, dat iedereen mag horen!

Ons aanbod

- een uitdagende functie waarin jij al je talenten in kunt zetten;
- samenwerken in een groot team van gedreven professionals;
- een passend salaris conform de CAO Gehandicaptenzorg (FWG 65/70/75 afhankelijk van opleiding en ervaring);
- een ruim keuze aan secundaire arbeidsvoorwaarden;
- in eerste instantie een arbeidsovereenkomst voor de duur van één jaar met uitzicht op een vast dienstverband;
- er zijn loopbaan- en ontwikkelingsmogelijkheden;
- een gezonde werkomgeving waarin, naast gedrevenheid om vanuit je functie bij te dragen aan de kwaliteit van leven van onze cliënten, ook ruimschoots aandacht is voor je eigen ontwikkeling.

Bij ASVZ zien we graag dat je het naar je zin hebt. Een prettig werkklimaat en goede arbeidsvoorwaarden helpen hierbij. Voor de secundaire arbeidsvoorwaarden werken we bij ASVZ met een meerkeuzesysteem. Dit betekent dat je zelf aanvullende arbeidsvoorwaarden kunt kiezen die passen bij je persoonlijke situatie. Ook besteden we veel aandacht aan je loopbaan- en ontwikkelingsmogelijkheden en bieden wij mogelijkheden te investeren in je vitaliteit.

Bijzonderheden

Binnen deze vacature is ruimte voor meerdere aanstellingen. De uren per week zijn in overleg te bepalen.

Meer informatie en solliciteren

Neem voor meer informatie over deze functie contact op met Erika de Vreugt of Ingrid van Zoest, Leidinggevenden Medisch team. Te bereiken via tel: 0184-491620, helpdesk medische dienst.

Solliciteren kan via onze site op www.werkenbijasvz.nl of stuur je cv en brief naar Ramon Meerens, P&O ASVZ, meerens@asvz.nl

Arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG)

Het Expertise Centrum Zuidwester geeft op professionele wijze inhoud aan diagnostiek, behandeling en advisering aan cliënten, waardoor de kwaliteit van bestaan wordt gewaarborgd. Dit geldt voor zowel interne als externe cliënten. De cliëntengroep binnen Zuidwester bestaat uit mensen met een verstandelijke beperking met complexe handicap-gerelateerde problematiek op het gebied van psychiatrie, verslaving en/of seksuele problematiek.

De AVG's van Zuidwester leveren veelomvattende medische zorg aan cliënten met een verstandelijke beperking. Op de meeste locaties wordt samengewerkt met lokale huisartsen en wordt vooral gespecialiseerde AVG-zorg gevraagd. Wij bieden zorg aan een diverse doelgroep reikend van zeer ernstig verstandelijk beperkten met forse lichamelijke beperkingen, maar ook aan een grote groep SGLVB-jongeren met psychosociale problematiek. Er is een goede samenwerking met vaste consultants van aanliggende vakgebieden en samenwerkende huisartsen. Binnen de organisatie zijn twee AVG klinisch genetici werkzaam die samen met de neuropsycholoog zorg leveren voor patiënten met een erfelijk syndroom binnen het 'Centrum voor erfelijke syndromen Zuidwester'. Daarnaast is er intensieve samenwerking met andere disciplines zoals (GZ-)psychologen, orthopedagogen, verpleegkundigen, fysiotherapeuten, ergotherapeuten, logopedisten, agogen en begeleiders wonen. Zuidwester is erkend als Centrum voor Bijzondere Tandheelkunde. Binnen dit centrum worden tandheelkundige behandelingen onder algehele anesthesie gegeven voor interne en externe cliënten. Zuidwester heeft vacatureruimte voor AVG's in zowel Zeeland als Zuid-Holland.

Jouw werkzaamheden

Als AVG houd je je bezig met het coördineren en organiseren van medische zorg in curatieve en preventieve zin binnen de locaties van Zuidwester in Zuid-Holland of bij een van onze samenwerkingspartners in Zeeland. Je houdt spreekuren, bent onderdeel van een multidisciplinair netwerk rondom de cliënt, zoekt samenwerking met betrokken huisartsen, levert een actieve bijdrage aan farmacotherapeutische overleggen en interne scholing, waarborgt en verbetert de kwaliteit van medische zorg en draait mee in telefonische ANW-bereikbaarheidsdiensten. Als AVG ben je, zo nodig in samenwerking met andere disciplines, werkzaam op de AVG-poli voor externe cliënten.

Kun jij onderstaand lijstje afvinken?

Dan ben jij de collega die wij zoeken!

- Geldige registratie voor het specialisme: Geneeskunde voor verstandelijk gehandicapten;
- Affiniteit met opleiden van aio's AVG;
- Je beschikt over goede communicatieve vaardigheden;
- Je vindt het prettig onderdeel te zijn van een multidisciplinair team.

Wat kun je van ons verwachten?

- Een functie die is ingedeeld in schaal 75, max. € 7.702,- bruto op basis van 36 uur, CAO Gehandicaptenzorg.
- Een contract voor onbepaalde tijd.
- Aantal uur is bespreekbaar maar betreft minimaal 20 uur en maximaal 36 uur.

Ga jij de uitdaging aan?

Solliciteer dan via de sollicitatiebutton bij de vacature op onze website:

www.werkenbijzuidwester.nl. Wil je eerst nog iets weten? Neem gerust contact op met Matijn Coret, AVG en vakgroep-voorzitter, via 0187-898835.

Vacature (Basis) Arts met in het verlengde een opleidingsplek (AIOS) Arts Verstandelijk Gehandicapten 36 uur pw.

De Raphaelstichting zoekt een basisarts die speciale interesse heeft in de zorg voor mensen met een verstandelijke beperking en in opleiding wil (AIOS) voor het specialisme AVG.

Wat ga je doen?

Het gaat om een functie ter voorbereiding van de start van AIOS feb '21. In deze voorbereidingsperiode leer je de Raphaëlstichting kennen en ondersteun je de huidige twee AVG's.

Je werkt nauw samen met de huidige twee AVG's. Op diverse locaties zijn huisarts, gedragsdeskundigen, verpleegkundigen en therapeuten werkzaam zodat er sprake is van een multidisciplinaire setting met veel samenwerking.

Je zet je medische deskundigheid in, gericht op de specifieke gezondheidsproblemen van mensen met een verstandelijke beperking.

Je zult zich onder meer bezighouden met controles rondom cliënten met specifieke vragen zoals gedragsproblematiek, epilepsie en gebruik van psychofarmaca. Ook zal je preventieve zorg verrichten volgens de richtlijnen (Healthwatch programma's) en de organisatie helpen bij verdere optimalisering van haar processen.

Je zal (in overleg) op verschillende locaties in Noord-Holland (waaronder Middenbeemster en Haarlem en regio Alkmaar) en voor verschillende doelgroepen werkzaam zijn, zowel intra- als extramuraal.

Wij bieden:

Primaire arbeidsvoorwaarden
Arbeidsvoorwaarden volgens CAO Gehandicaptenzorg.

Secundaire arbeidsvoorwaarden

- Opname in pensioenfonds PFZW
- Een uitgebreid keuzepakket secundaire arbeidsvoorwaarden, waaronder een computerplan en fietsregeling.

Wie zijn wij?

De Raphaëlstichting biedt zorg aan mensen met een verstandelijke beperking en is daarnaast actief in de psychiatrie en verpleeghuiszorg. Er werken 1.400 medewerkers op diverse locaties in Noord- en Zuid-Holland voor 1.200 cliënten van alle leeftijden. De Raphaëlstichting werkt vanuit een antroposofisch geïnspireerde zorgvisie waarin de individuele ontwikkeling van cliënt en medewerker voorop staat. Binnen een intensief gemeenschapsleven is er veel aandacht voor kunst en cultuur. Het centraal bureau is gevestigd in Schoorl.

Procedure en contact

Heb je vragen?

Neem dan contact op met José Zuijdam AVG, bereikbaar op 06-86871501 of met Rob Jongbloed AVG, bereikbaar op 06-23332835.

Procedure

- Het opvragen van referenties maakt onderdeel uit van onze procedure.
- Wij voeren een achtergrondonderzoek uit, waarbij het kunnen verkrijgen van een VOG een vereiste is.
- Je kunt via de knop 'solliciteer online' of per email naar: solliciteren@raphaelstichting.nl reageren op de vacature.



SAVE THE DATE

16 APRIL 2021

LUSTRUM VAN DE NVAVG



DE NVAVG VIERT SAMEN MET DE
AVG-OPLEIDING EEN LUSTRUMFEEST!

Knetterend en spetterend, leerzaam en leuk, sociaal
met een beetje afstand, hip en helemaal van nu.

Hou je de datum vast vrij?

*PS: de volgende ALV is op 20 november 2020. We zijn
druk bezig met het voorbereiden van een coronaproof
online studiemiddag over zintuigelijke stoornissen op
dezelfde dag. De uitnodiging volgt in oktober.*

ISSN: 1386-3991

TAVG abonnement

NVAVG leden ontvangen het TAVG gratis.
Voor niet-leden bestaat de mogelijkheid een
abonnement te nemen op het TAVG. Informeer
vrijblijvend via secretariaat@nvavg.nl.

Kopij

Kopij volgens aanwijzingen voor auteurs op
www.nvavg.nl/TAVG.
Mail voor de deadlines naar secretariaat@nvavg.nl.

Algemene voorwaarden

Voor algemene voorwaarden zie www.nvavg.nl.

Colofon

Redactie

Wiebe Braam, AVG n.p.
Marloes van Gastel, AVG
Eline Tiems, AVG
Joyce Voeten-van de Louw, AVG
Bertil Lenderink, apotheker
Joanneke van der Nagel, psychiater
Petra Lubbers, secretariaat NVAVG en tekstschrijver

Correspondentieadres

Telefoon: 0878-759338 (parttime bezet)
E-mail: tavg@nvavg.nl

www.nvavg.nl