



*Zorgstandaarden
Zeldzame Aandoeningen*

Zorgstandaard Neurofibromatose type 1



V S O P



NFVN

Neurofibromatose Vereniging Nederland

Colofon

Uitgave (mei 2015)

Neurofibromatose Vereniging Nederland
Postbus 53386
2505 AJ Den Haag

Email info@neurofibromatose.nl
Website www.neurofibromatose.nl

Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Koninginnelaan 23

3762 DA Soest

Telefoon 035 603 40 40

E-mail vsop@vsop.nl

Website www.vsop.nl
www.zorgstandaarden.net

Deze zorgstandaard is een uitgave van Neurofibromatose Vereniging Nederland en werd mogelijk gemaakt door een financiële bijdrage van het Fonds PGO in het kader van het project 'Zorgstandaarden voor zeldzame aandoeningen: De patiënt Centraal'.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, microfilm of op een andere wijze zonder voorafgaande schriftelijke toestemming.

© Neurofibromatose Vereniging Nederland, mei 2015

Inhoudsopgave

Colofon	2
Inhoudsopgave	3
Beleidskader	6
Samenvatting	7
De aandoening NF1	7
Visie op de integrale zorg	7
Organisatie van de integrale zorg	8
Behandeloptyes in de zorgfasen	8
Preventie en vroege opsporing (zie 3.2 en 3.3).....	8
Diagnose (zie 3.4)	9
Behandeling en monitoring (zie 3.5)	9
Sociaal-maatschappelijke participatie (zie 3.6)	9
Voorwoord	11
1 Inleiding	13
1.1. Zorgstandaard	13
Zorgstandaarden voor zeldzame aandoeningen	13
Onderdelen van een zorgstandaard	13
1.2 Verantwoording	14
1.3 Juridisch kader	15
1.4 Beheer en onderhoud	16
1.5 Leeswijzer	16
2 Neurofibromatose type 1	17
2.1 Korte omschrijving van de aandoening	17
2.2 Incidentie en prevalentie	18
2.3 Oorzaak en erfelijkheid	18
2.3.1 Genetica van NF1.....	18
2.3.2 Genotype-fenotype relaties	19
2.3.3 Testen van de genetische afwijkingen bij NF1	19
2.3.4 Overerving	20
2.4 NF1 subtypen	21
2.4.1 Gegeneraliseerde NF1	21
2.4.2 Segmentale NF1.....	21
2.4.3 NF1 microdeletie syndroom	22

2.4.4 Ruggenmerg NF1	22
2.4.5 Café-au-lait (CAL) alléén fenotype.....	23
2.4.6 Overige termen.....	23
2.5 Kenmerken van NF1	23
2.5.1 Diagnostische kenmerken	24
2.5.2 Overige kenmerken	24
2.6 Leeftijdsafhankelijke symptomen, klachten en problemen	25
2.7 Ziekte-ernst	26
2.8 Ziektelast en kwaliteit van leven	27
2.9 Psychosociale aspecten van NF1.....	27
2.9.1 Leeftijdsafhankelijk psychosociaal profiel	28
2.9.2 Sociaal-emotionele problemen als gevolg van NF1 kenmerken en klachten.....	29
2.10 Arbeids- en sociale participatie.....	32
3 Ziektespecifieke zorg.....	34
3.1 Inleiding.....	34
3.2 Preventie	34
3.2.1 Indicatie	34
3.2.2 Behandeling en begeleiding	34
3.3. Vroegtijdige signalering.....	36
3.3.1 Indicatie (inclusiecriteria)	36
3.3.2 Behandeling en begeleiding (geïndiceerde preventie en zorg).....	37
3.4 Diagnose.....	37
3.4.1 Indicatie (inclusiecriteria)	37
3.4.2 Diagnosestelling.....	38
3.5 Behandeling en begeleiding	41
3.5.1 Indicatie (inclusiecriteria)	41
3.5.2 Behandeling.....	41
3.6 Sociaal-maatschappelijke participatie en relapspreventie.....	66
3.6.1 Indicatie (in- en exclusiecriteria)	66
3.6.2 Begeleiding	66
4 Organisatiestructuur van het zorgproces	69
4.1. Zorgstandaard onafhankelijke kenmerken.....	69
4.1.1 Integrale zorg.....	69
4.1.2 Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking.....	69
4.1.3 Zorginstellingen	70
4.1.4. Zorgverleners.....	71
4.1.5 Individueel zorgplan	72
4.1.6 Patiëntenregister.....	72
4.1.7 Zelfmanagement.....	73
4.1.8 Transitiezorg	73

4.1.9 Revalidatiezorg	74
4.1.10 Voorlichting en communicatie	75
4.2 Concentratie en organisatie van de ziektespecifieke zorg.....	75
4.2.1 Zorginstellingen en zorgvormen	75
4.2.2 Zorgverleners.....	77
4.2.3 Fase-specifieke organisatie.....	78
4.2.4 Individueel zorgplan	84
4.2.5 Transitiezorg	84
5 Generieke zorg.....	86
6 Kwaliteitsinformatie	87
6.1 Algemene kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief	87
6.2 Thema-specifieke kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief	87
6.3 Kwaliteitscriteria vanuit het programma Kwaliteit in Zicht.....	89
6.4 Kwaliteitscriteria Generieke zorg.....	89
Bronnen.....	90
Bijlage 1 Projectorganisatie	103
Stuurgroep	103
Ontwikkelgroep.....	103
Adviesgroep	103
Onderhoud en implementatie.....	105
Bijlage 2 Achterbanraadpleging	107
Raadpleging van de NFVN achterban t.b.v. de zorgstandaard NF1	107
Gebruik resultaten van patiëntenraadplegingen uit andere projecten	107
Bijlage 3 CAL en verdenking NF1	109
Bijlage 4 Stroomschema preventiemogelijkheden	110
Bijlage 5 Klinisch pad transitie	111
Bijlage 6 Follow-up schema voor mensen met NF1	112

Beleidskader

Zorgstandaarden vormen de basis van de programmatische aanpak van chronische ziekten, die het ministerie van VWS in 2008 introduceerde [1]. Het Coördinatieplatform Zorgstandaarden (CPZ)¹, dat op verzoek van VWS door ZonMw is ingesteld in 2010, heeft een format ontwikkeld voor zorgstandaarden ([2], zie ook 1.1. Zorgstandaard). De Zorgstandaard Neurofibromatose type 1 (NF1) is ontwikkeld volgens dit format.

De zorgstandaard voor NF1 beschrijft vanuit patiëntenperspectief wat goede zorg en voorlichting is voor mensen met NF1. Het heeft ook als doel om zorgverleners op de hoogte te brengen over de NF1-zorg in een breed kader.

De zorgstandaard zal - na voltooiing van een patiëntenversie NF1 - aangeboden worden voor opname in het kwaliteitsregister van het Kwaliteitsinstituut van het nieuwe Zorginstituut Nederland². Het Kwaliteitsinstituut hanteert voor deze opname een toetsingskader dat o.a. criteria bevat dat de zorgstandaard in samenwerking met alle relevante partijen tot stand is gekomen [3].

Voor de ontwikkeling van deze zorgstandaard is nauw samengewerkt met zorgverleners, die experts zijn op het gebied van zorg voor NF1 en/of daaraan gerelateerde symptomen. Zorgverleners hebben de medisch-inhoudelijke gedeelten van de zorgstandaard ofwel zelf geschreven ofwel de aangeleverde stukken gecorrigeerd en/of aangevuld. De experts hebben de gebruikte bronnen gecontroleerd of zelf bronnen aangeleverd. Voor het patiëntenperspectief zijn diepte-interviews en een online enquête gehouden onder mensen met NF1 in Nederland (zie ook 1.2 [Verantwoording en Bijlage 2 Achterbanraadpleging](#)). Voor de ontwikkeling van deze zorgstandaard heeft de Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN) aansluiting gevonden bij de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP).

Deze zorgstandaard dient -naast de programmatische aanpak van het ministerie- ook in het perspectief te worden gezien van het Nationale Plan Zeldzame Ziekten (NPZZ) [4], waarin o.a. het belang van expertisecentra voor zeldzame aandoeningen benadrukt wordt, die de nodige zorg volgens richtlijnen en zorgstandaarden zullen gaan leveren. De minister van VWS heeft de regie- en coördinatie van het landelijk netwerk van het NPZZ bij de *Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra* (NFU) neergelegd [5][6]. Per september 2014 is het toetsen van expertisecentra voor zeldzame aandoeningen van start gegaan, onder coördinatie van de NFU. De VSOP bemiddelt en voert onder regie van de NFU de toetsingsprocedure uit vanuit patiëntenperspectief in samenwerking met patiëntenorganisaties.

¹ Het CPZ is in 2013 opgegaan in het Kwaliteitsinstituut, dat onderdeel is van het Zorginstituut Nederland.

² <http://www.zorginstituutnederland.nl/kwaliteit/kwaliteitsinstituut>

Samenvatting

Deze samenvatting maakt onderdeel uit van de criteria van het Toetsingskader van het Kwaliteitsinstituut [3]. De zorgstandaard voor NF1 beschrijft de zorg in het hele zorgcontinuüm vanaf preventie, vroege opsporing, diagnostiek tot en met behandeling, begeleiding, revalidatie en maatschappelijke participatie. De organisatie van zorg wordt ook beschreven in consensus met de zorgverleners en patiëntenvereniging. Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief komen in het laatste hoofdstuk (6) aan bod. Deze samenvatting zet de kernpunten uit elke zorgfase bij NF1 op een rij.

De aandoening NF1

Neurofibromatose type 1 is een genetische aandoening, die ofwel geërfd wordt ofwel een gevolg is van een spontane mutatie in het NF1-gen (zie [2.3 Oorzaak en erfelijkheid](#)). Hoofdkenmerken van NF1 zijn voornamelijk goedaardige tumoren uitgaande van de zenuwen in de huid, maar ook in diverse organen, waarvan sommige typen kunnen ontaarden. Daarnaast kan de aandoening gepaard gaan met diverse cognitieve en emotionele problemen. NF1 varieert van een milde huidaandoening tot een ernstig multisysteem ziekte met aanzienlijke ziektelast en ernstige morbiditeit (zie [2.4 NF1 subtypen](#), [2.5 Kenmerken van NF1](#) en [2.7 Ziekte-ernst](#)). De diagnose wordt meestal op kinderleeftijd gesteld (zie [3.4 Diagnose](#)).

Visie op de integrale zorg

Het uitgangspunt voor de zorg voor mensen met NF1 is “zorg-op-maat”. De behandeling en begeleiding wordt aangepast aan de aanwezige symptomen en de ervaren ziektelast door het individu met NF1. Wel worden kinderen standaard jaarlijks of tweejaarlijks gecontroleerd door diverse specialisten en wordt iedere volwassene met NF1 minimaal om de vijf jaar gecontroleerd (zie tweede paragraaf in volgende subhoofdstuk, [3.5.2.3 Begeleiding en follow-up](#) en [Bijlage 6 Follow-up schema voor mensen met NF1](#)). De ervaren ziektelast is niet altijd evenredig met de hoeveelheid symptomen en/of complicaties die een persoon met NF1 heeft. De klachten en de kwaliteit van leven hangen ook af van eventuele (cognitieve) beperkingen, emotionele en sociale problemen, beperkingen in het dagelijks functioneren en participatie, evenals van externe en persoonlijke factoren (zie [2.8 Ziektelast en kwaliteit van leven](#) en [2.9 Psychosociale aspecten van NF1](#)).

Het doel van de integrale zorg is meervoudig: voor het individu met NF1 is snelle diagnose en vertraging van de klachtenontwikkeling erg belangrijk voor een goede kwaliteit van leven. Voor de naasten is belangrijk dat mutatieanalyse en screening aangeboden worden voor duidelijkheid over NF1 bij andere familieleden en dat de naasten weten wat de mogelijkheden zijn om NF1 te voorkomen bij toekomstige kinderen.

Bovengenoemde doelen worden bereikt door duidelijke voorlichting over de preventiemogelijkheden van NF1 vóór of na de conceptie en een voor de (verzorgers van) de persoon met NF1 helder omschreven screeningsstrategie (zie [3.3. Vroegtijdige signalering](#)). Na de diagnose van NF1 -meestal op kinderleeftijd- is het voornaamste doel om het kind te monitoren, eventuele ernstige symptomen tijdig op te sporen en adequaat te behandelen, zodat de kwaliteit van leven zo lang mogelijk optimaal blijft. Dit zal bij ieder

individueel door het uitstippelen van een individueel behandeltraject bereikt worden. Afhankelijk van de ziekte-ernst, ziekteprogressie en de voorkeuren van het individu, kan dit individuele behandeltraject gaandeweg bijgesteld worden.

Organisatie van de integrale zorg

Integrale zorg voor NF1 wordt, vanwege het relatief zeldzame karakter van de aandoening geconcentreerd aangeboden in een aantal gespecialiseerde centra (zie [4.2 Concentratie en organisatie van de ziektespecifieke zorg](#)), die -indien nodig- samenwerken met andere zorginstellingen, waar mensen met NF1 ook behandeld kunnen worden ('shared care'). Belangrijk is dat kinderen met NF1 door een multidisciplinair team worden behandeld, begeleid en gemonitord. Transitie naar volwassenenzorg is hierbij een belangrijke periode, en is geregeld volgens de geldende richtlijn, waarbij ook de individuele behoeftes en capaciteiten van de jongvolwassenen het proces bepalen (zie [4.2.5 Transitiezorg](#)). Volwassenen met NF1 worden afhankelijk van de ernst van NF1 gemonitord door de huisarts of, in ernstigere gevallen door multidisciplinair team in een daartoe gespecialiseerd algemene ziekenhuis (behandelcentrum) of universitair medisch centrum (erkend als expertisecentrum). Vaak is dit in samenwerking met andere relevante zorginstanties en interventiecentra (zie [4.2.1 Zorginstellingen en zorgvormen](#) en [4.2.2 Zorgverleners](#)).

Mensen met NF1 hebben baat bij één vaste arts (regievoerend arts) die de integrale gezondheidstoestand van het individu in de gaten houdt, proactief optreedt en samen met het individu met NF1 regie en invulling geeft aan de levenslange zorg, die het individu met NF1 - in meer of mindere mate - nodig heeft (zie [4.2.2 Zorgverleners](#)). Het hoofdbehandelaarschap kan in diverse behandeltrajecten wisselen c.q. overgedragen worden, de rol van de regievoerend arts wordt - indien mogelijk - niet overgedragen.

Individueel met gediagnostiseerde NF1 krijgen een individueel zorgplan. Hierin worden alle relevante gegevens, informatie en afspraken met de zorgverleners vastgelegd en periodiek geëvalueerd en indien nodig bijgesteld (zie [4.2.4 Individueel zorgplan](#)).

Het spreekt vanzelf dat sommige aspecten van de zorgorganisatie meer nadruk krijgen in bepaalde zorgfasen. In het hoofdstuk over de zorgorganisatie (4) worden specifieke zorgfasen benoemd en beschreven vanuit patiëntenperspectief.

Behandelopties in de zorgfasen

Preventie en vroege opsporing (zie 3.2 en 3.3)

Preventie en vroegtijdige opsporing van NF1 zijn de twee zorgfasen waarbij de diagnose NF1 (nog) niet is gesteld. Toekomstige ouders hebben zelf de vrije keuze, als een van hen NF1 heeft, tussen wel of niet opteren voor preventie. Als ze preventie willen, kunnen ze kiezen tussen preimplantatie genetische diagnostiek (PGD) en prenatale diagnostiek (PND) om NF1 bij hun nageslacht te voorkomen. Mensen met risico op NF1 kunnen DNA mutatieanalyse of periodieke presymptomatische klinische screening ondergaan. Kinderen met specifieke NF1-kenmerken (zoals ontwikkelingsachterstand, gedrags- en leerproblemen) en

met specifieke NF1-kenmerken (één of twee diagnostische kenmerken) worden tijdig doorverwezen naar een expertisecentrum.

Diagnose (zie 3.4)

Sinds eind jaren tachtig wordt NF1 gediagnosticeerd volgens internationaal vastgestelde klinische criteria. Daarnaast is tegenwoordig mutatieanalyse in vele gevallen mogelijk voor de bevestiging van de diagnose. Sommige typen mutaties zijn geassocieerd met een milder of ernstiger verloop van de aandoening.

Behandeling en monitoring (zie 3.5)

NF1 is niet te genezen, maar wordt op symptoomniveau behandeld. Behandeling is bij elk individu verschillend en is afhankelijk van kenmerk of complicatie die behandeld dient te worden, de leeftijd van het individu en wordt mede bepaald door het risico op complicatie(s), te verwachten kwaliteit van leven en de voorkeuren van (de verzorgers van) het te behandelen individu.

Sommige symptomen van NF1 zijn leeftijdsafhankelijk, andere kunnen zich voordoen onafhankelijk van de leeftijd van het individu. Niet ieder NF1-kenmerk behoeft behandeling. Andere kenmerken, waaronder diverse plexiforme neurofibromen dienen in ieder geval gemonitord te worden, waarbij belangrijk is dat het individu alert is op signalen, die op eventuele maligne ontaarding kunnen wijzen. Er is een heel scala aan mogelijke kenmerken en klachten bij NF1. Die kunnen bijvoorbeeld neurologisch, cutaan, psychisch, oogheelkundig, endocrien van aard zijn, of betrekking hebben op het skelet. Indien er een (internationale) richtlijn aanwezig is voor de symptoomspecifieke behandeling, dient die opgevolgd te worden.

Zeer belangrijk is dat kinderen met NF1 en leer-, psychische-, gedrag- en/of motorische (ontwikkelings)problematiek tijdig doorverwezen worden naar een expertisecentrum, waar de juiste behandeling en begeleiding wordt ingezet, al dan niet in samenwerking met andere hiertoe gespecialiseerde centra. Volwassenen met ernstige vorm van NF1, waarbij sprake kan zijn van een lagere IQ /mentale retardatie en/of bepaalde psychiatrische symptomen, zijn niet in staat om regie te houden over hun aandoening. De regievoerend arts dient dan extra oplettend te zijn m.b.t. een juiste begeleiding van het individu.

Mensen met NF1 kampen vaak met sociaal-emotionele problemen, zoals depressie, sociale angst en verminderd gevoel van eigenwaarde. Lichamelijke klachten en kenmerken kunnen deze problemen veroorzaken, maar de onzekerheid over het verloop van de aandoening speelt vaak ook een rol. Naast van individuen met NF1 kunnen ook kampen met psychische problemen. Diverse psychologische of psychiatrische behandelmethoden kunnen deze problemen verlichten/verhelpen.

Sociaal-maatschappelijke participatie (zie 3.6)

De sociaal-maatschappelijke gevolgen van NF1 moeten worden onderkend waarbij aspecten als reïntegratie, loopbaanbegeleiding voor elk individu geïnventariseerd worden. Steeds zal moeten worden gezien of

terugkeer naar de bestaande thuis- en werksituatie eventueel met aanpassingen, mogelijk is. Voor kinderen met NF1 zijn speciaal onderwijs en individuele begeleiding mogelijk.

In elk van de bovengenoemde zorgfasen wordt in het behandelhoofdstuk (3) ingegaan op specifieke aspecten van de zorg. Hier wordt ook aangegeven welke relevante richtlijnen van toepassing zijn bij de diverse klachten, symptomen en/of complicaties.

Voorwoord

De Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN) zet zich in voor de belangen van mensen met Neurofibromatose (NF). Het ideaal streven is gericht op het genezen van NF en in ieder geval op het verhogen van het welbevinden van de NF-patiënt. De NFVN wil goede medische zorg stimuleren met als doel de leer-, werk- en leefomstandigheden van NF-patiënten te verbeteren. De NFVN zet zich in op het laten wegnemen of verlichten van lichamelijke, sociale en maatschappelijke belemmeringen, die de zelfontplooiing en het deelnemen aan de maatschappij van de NF-patiënten in de weg staan. Daarnaast wil de NFVN de patiënten en de betrokken familieleden met elkaar in contact brengen zodat ervaringen uitgewisseld en gedeeld kunnen worden.

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een erfelijke aandoening met uiteenlopende verschijningsvormen. Onzekerheid over hoe de aandoening zich zal ontwikkelen is een van de grootste problemen voor mensen met NF1. Symptomen van de aandoening ontwikkelen zich onvoorspelbaar. Kenmerkend zijn lichtbruine vlekken op de huid (café au lait) en gezwellen (neurofibromen) op huid-, bind- en zenuwweefsel. De precieze plek en omvang van die gezwellen kunnen ernstige problemen veroorzaken. Door de aanwezigheid van de gezwellen in zenuwbanden wordt de signaaldoorgifte door het hele lichaam in mindere of meerdere mate bemoeilijkt.

De verstoorde uitwisseling van signalen in de hersenen van NF1 patiënten ligt ten grondslag aan de kenmerkende leer-, psychische-, gedrags- en motorische problemen van NF1 patiënten. NF1 gaat vaak gepaard met psychosociale problemen vanwege een matig tot ernstig aangetast uiterlijk, dat tot een sociaal isolement kan leiden.

Mensen die persoonlijk geconfronteerd worden met NF1 hebben te maken met een aanslag op de kwaliteit van hun leven en een verkorte levensverwachting. De directe familiekring heeft te maken met de impact die NF1 bij hun naaste teweeg brengt. Beide groepen hebben recht op goede zorg en begeleiding. Dit kan alleen worden opgelost indien wij allen de verantwoordelijkheid voor deze zeldzame aandoening oppakken en goede zorg mogelijk maken en financiële middelen voor onderzoek naar deze aandoening vrijmaken.

De NFVN hoopt met de ontwikkeling van deze zorgstandaard hiertoe een aanzet te geven. Het is aan ons allen om dit initiatief verder op te pakken en in praktijk te brengen.

De NFVN wil allen bedanken die aan de ontwikkeling van deze zorgstandaard voor NF1 hebben bijgedragen, en wel:

- Onze NFVN leden, jong en oud, die zich hebben laten bevragen naar hun ervaringen over de zorg en waarvan hun antwoorden onmisbaar waren voor de ontwikkeling van deze zorgstandaard; speciaal dank aan Kiki Gortzak voor het inventariseren van de relevante kwaliteitsdocumenten.
- De medisch specialisten uit onze Medische AdviesRaad (MAR) die zich ten volle hebben ingespannen bij het schrijven en ontwikkelen van deze standaard;
- De specialisten uit de diverse beroepsgroepen die deze standaard getoetst hebben;

- De VSOP met haar zeer deskundige medewerkers die het leeuwendeel van de ontwikkeling van deze zorgstandaard voor haar rekening heeft genomen;
- Het ministerie van VWS die met haar subsidie de ontwikkeling van deze zorgstandaard heeft mogelijk gemaakt.

Een fantastische groep initiatiefnemers die door het nemen van hun verantwoordelijkheid als eerste een stap hebben gezet om een eind te maken aan het verweesd zijn van NF1. Wij hopen dat u als lezer volgt!

Ton Akkermans, voorzitter NFVN

Drs. Irene Caubo-Damen, projectondersteuner NFVN

1 Inleiding

1.1. Zorgstandaard

Een zorgstandaard geeft vanuit het patiëntenperspectief een functionele beschrijving van de individuele preventie en zorg voor een bepaalde chronische aandoening. Het beschrijft niet alleen de inhoud van de zorg, maar ook de (multidisciplinaire) organisatie van de ketenzorg en de relevante kwaliteitscriteria [7]. Deze zorgstandaard beschrijft het zorgtraject voor Neurofibromatose type 1 en is bedoeld voor zorgverleners en andere partijen in de zorg zoals zorgverzekeraars³.

Een zorgstandaard is gebaseerd op actuele en - indien aanwezig - wetenschappelijk onderbouwde inzichten. Waar een (multidisciplinaire) richtlijn voor de chronische aandoening of voor symptoomspecifieke zorg bij de aandoening beschikbaar is, verwijst de zorgstandaard naar die richtlijn. Ook wordt verwezen naar beschikbare en relevante kwaliteitsindicatoren en kwaliteitscriteria indien deze beschikbaar zijn.

Zorgstandaarden voor zeldzame aandoeningen

De onbekendheid van zeldzame aandoeningen brengt voor patiënten vaak problemen met zich mee op het gebied van de zorg. Voor NF1 wordt in de loop van 2014 de bestaande richtlijn herzien en uitgebreid met aanbevelingen voor volwassenen met NF1. De zorgstandaard voor NF1 is niet bedoeld ter vervanging van de richtlijn, maar biedt een beschrijving van de aandoening, de diverse behandelingsmogelijkheden van de meest voorkomende klachten en complicaties en de beschrijving van de zorgorganisatie vanuit patiëntenperspectief. Naast medische en zorginhoudelijke aspecten komen ook maatschappelijke aspecten (zoals revalidatie, onderwijs en werk) aan de orde. Op deze manier zal deze zorgstandaard handvatten bieden voor zorgverleners om de aandoening NF1 te leren kennen en de daarbij horende optimale zorg te kunnen leveren.

Een patiëntenversie van de zorgstandaard biedt de individuele patiënt inzicht in het zorgproces en geeft handvatten voor het zelf managen van de eigen zorg. Deze patiëntenversie zal de NFVN in de loop van 2015 ontwikkelen.

Onderdelen van een zorgstandaard

Een zorgstandaard is per definitie ziektespecifiek en beschrijft de ziektespecifieke zorg, diens organisatie en kwaliteitseisen. Naast de ziektespecifieke zorgbeschrijving bevat een zorgstandaard zogenaamde generieke zorgmodules of beknoptere zorgthema's. Deze beschrijven vanuit het patiëntenperspectief het zorgtraject van een generieke component in de zorg die op meerdere chronische ziekten toepasbaar zijn.

Het Coördinatieplatform Zorgstandaarden (CPZ)⁴ heeft een format geïntroduceerd waaraan Nederlandse zorgstandaarden dienen te voldoen, willen zij kans maken op landelijke erkenning en registratie door het

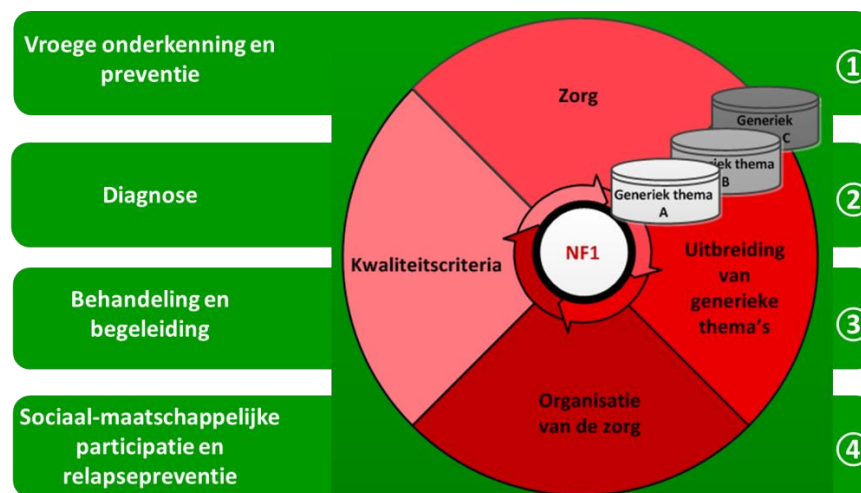
³ De zorgstandaard is een leidraad bij het contracteren van ketenzorg door de zorgverzekeraar en bij het bepalen van de aanspraken in verzekerde zorg en de onderliggende bekostigingssystematiek

⁴ Het CPZ is op verzoek van VWS door ZonMw ingesteld in 2010. Het CPZ is in 2013 opgegaan in het Kwaliteitsinstituut, dat onderdeel is van het Zorginstituut Nederland.

Kwaliteitsinstituut. Op grond van dit format wordt het ziektespecifieke zorgcontinuüm van een chronische ziekte in vier zorgfasen opgedeeld:

1. Vroege onderkenning en preventie;
2. Diagnostiek;
3. Behandeling en begeleiding;
4. Revalidatie, re-integratie, participatie & relapspreventie.

De zorg, organisatiestructuur en kwaliteitsinformatie worden voor elke van de vier zorgfasen beschreven (zie figuur 1 op pagina 2). Gekozen is om de ziektespecifieke uitbreidingen van generieke thema's en modules in het hoofdstuk ziektespecifieke zorg op te nemen en te integreren op plaatsen, waar dat logisch is m.b.t. de geleverde zorg.



Figuur 1: Schematische weergave van de structuur van de zorgstandaard. De vier fasen van het ziektespecifieke zorgcontinuüm (horizontale balken) zijn verweven in de hoofdstukken over de organisatie van de zorg, de kwaliteitsinformatie, de generieke zorgthema's (of modules) en hun ziektespecifieke uitbreidingen.

1.2 Verantwoording

De Zorgstandaard voor NF1 is tot stand gekomen binnen het project 'Zorgstandaarden voor zeldzame aandoeningen; de patiënt centraal', zoals aangevraagd bij en gehonoreerd door Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport/Fonds PGO/CIBG (29 december 2010). Voor de ontwikkeling van deze zorgstandaard heeft de NFDV aansluiting gevonden bij de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP).

Waar mogelijk wordt het zorgstandaardformat van het CPZ gevolgd. Daar waar het niet mogelijk was of het voor NF1 tot een minder logische indeling zou leiden, is gekozen voor een specifieke indeling die beter aansluit bij het verloop en de eigenschappen van de aandoening.

De projectorganisatie bestond uit drie werkgroepen: de stuurgroep, de ontwikkelgroep en de adviesgroep. De ontwikkelgroep bestond uit de projectleider, eerste contactpersoon vanuit NFDV, een afgevaardigd lid van de NFDV en leden van het Medisch Adviesraad (MAR) van de NFDV. De adviesgroep bestond uit leden

van het MAR, diverse specialisten en behandelaren van mensen met NF1 en de afgevaardigden van de uitgenodigde wetenschappelijke verenigingen. De taken en verantwoordelijkheden van alle betrokkenen en werkgroep leden waren duidelijk omschreven. Voor namen van leden van de diverse werkgroepen wordt verwezen naar [Bijlage 1 Projectorganisatie](#).

Voor de ontwikkeling van deze zorgstandaard heeft een inventarisatie van literatuur, kwaliteitsstandaarden en een achterbanraadpleging plaatsgevonden. De achterbanraadpleging bestond uit diepte-interviews met volwassenen met NF1 en ouders van kinderen met NF1 en een online enquête. Resultaten uit de achterbanraadpleging zijn systematisch geordend, geanalyseerd en verwerkt in de zorgstandaard. Voor beknopte beschrijving van de achterbanraadpleging en zijn resultaten wordt verwezen naar [Bijlage 2 Achterbanraadpleging](#).

1.3 Juridisch kader

Deze sectie is tot stand gekomen op grond van het adviesrapport ‘De gevolgen van het opnemen van professionele standaarden in een wettelijk register voor de juridische betekenis van deze standaarden en voor de juridische positie van zorgaanbieders.’[8].

Zorgstandaarden vallen onder de definitie van kwaliteitsstandaarden, zoals omschreven in de gewijzigde Wet cliëntenrechten zorg en andere wetten in verband met de taken en bevoegdheden op het gebied van de kwaliteit van de zorg (Stb. 2013, 578). De gewijzigde Wet cliëntenrechten zorg is in werking getreden met ingang van 1 april 2014.

De gewijzigde Wet cliëntenrechten zorg:

- brengt **geen** verandering in de bestaande juridische status van een standaard. Die status is dat van een beroepsbeoefenaar mag worden verwacht dat hij een toepasselijke standaard volgt, tenzij de omstandigheden van het geval een afwijking nodig maken (‘comply or explain’);
- heeft **geen** gevolgen voor de betekenis van standaarden in de context van de Inspectie voor de Gezondheidszorg of de zorgverzekeraars.

De gewijzigde Wet cliëntenrechten zorg:

- is **primair gericht** op het doen opnemen van wettelijke bepalingen met betrekking tot het Zorginstituut Nederland (ZiN).
- **stelt centraal** dat het KI (onderdeel van het ZiN) een openbaar register bijhoudt.

Kwaliteitstandaarden die voldoen aan het door het KI ontwikkelde Toetsingskader [9], worden in het register opgenomen. De opname van een zorgstandaard in het openbare register van het ZiN heeft geen gevolgen voor de rechtskracht en de juridische positie van deze standaard. Indien een zorgstandaard (nog) niet opgenomen is in het register, mag van beroepsbeoefenaren toch worden verwacht dat zij (ook) deze standaarden volgen. Dit impliceert wel dat m.b.t. zorgstandaarden gewerkt is conform “Zorgstandaarden in model” [10].

1.4 Beheer en onderhoud

De zorgstandaard is eigendom van de NFVN. De NFVN is als eigenaar verantwoordelijk voor het beheer en onderhoud van de zorgstandaard. Hierbij is de actualiteit, toegankelijkheid en leesbaarheid van de zorgstandaard van belang.

Bij oplevering van deze zorgstandaard is een onderhoudscommissie ingericht (zie [Bijlage 1 Projectorganisatie](#)). De onderhoudscommissie beoordeelt de zorgstandaard periodiek op:

- actualiteit ((inter)nationale ontwikkelingen);
- toegankelijkheid en leesbaarheid.

Deze beoordeling kan leiden tot een herzieningstraject. Hierin worden inhoudelijke en tekstuele aanpassingen door de onderhoudscommissie gedaan. De zorgstandaard zal vervolgens opnieuw door het bestuur van de NFVN worden vastgesteld en indien geadviseerd door het Medisch Adviesraad van de NFVN opnieuw een autorisatieproces ingaan.

De Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) is verantwoordelijk voor het signaleren van en inspelen op nieuwe ontwikkelingen binnen de generieke zorgthema's tijdens de projectduur en zal streven naar continuering hiervan na projectbeëindiging. Voor een up-to-date overzicht van deze thema's kan www.zorgstandaarden.net geraadpleegd worden.

1.5 Leeswijzer

De zorgstandaard als **e-boek** geeft de mogelijkheid om direct en gericht specifieke informatie te vinden. Deze vorm en werkwijze geven de mogelijkheid om te werken met verwijzingen binnen en buiten de zorgstandaard. In enkele gevallen is gekozen voor herhaling (van de inhoud), omdat het een meerwaarde geeft ten aanzien het betreffende onderwerp.

Naast figuren, worden ook **kernpunten** geformuleerd bij een aantal (sub)hoofdstukken, met het doel de essentie van de desbetreffende subhoofdstuk/paragraaf uit te lichten. **Aandachtspunten** worden -waar van toepassing- aangegeven met het doel een belangrijke/extra of minder bekend aspect van de zorg te benadrukken. Soms komen deze aandachtspunten overeen met de adviezen uit de richtlijn.

Verder worden preventie en vroegtijdige opsporing in afzonderlijke hoofdstukken besproken, gezien de aard van NF1 problematiek hier aanleiding toe geeft.

De zorgstandaard is tegelijk met de herziening en uitbreiding van de Nederlandstalige richtlijn voor kinderen met NF1 ontwikkeld [11]. Naar verwachting zal tijdens de commentaar- en/of autorisatieronde van de zorgstandaard de herziene/aangevulde richtlijn nog niet beschikbaar zijn voor de afgevaardigden van de autoriserende wetenschappelijke verenigingen. Hierdoor is besloten om gedeelten van de richtlijn in het zorgspecifieke hoofdstuk over te nemen en waar nodig in te korten of juist aan te vullen door informatie vanuit patiëntenperspectief.

2 Neurofibromatose type 1

2.1 Korte omschrijving van de aandoening

Neurofibromatose type 1 (NF1) is een genetische aandoening waarbij het risico groter is dan in de gemiddelde populatie op het ontwikkelen van goed- en kwaadaardige tumoren uitgaande van de zenuwen in de huid, maar ook in diverse andere organen (zie [2.5 Kenmerken van NF1](#)). Er is ook een ander type neurofibromatose, namelijk type 2, dat in zijn geheel een andere aandoening is dan NF1.

NF1 wordt ingedeeld bij de neurocutane aandoeningen en behoort tot de groep van RASopathieën [12][13] en tot de zogenaamde tumorpredispositie syndromen [14]. Het wordt veroorzaakt door mutatie in het neurofibromine-gen (NF1-gen), waardoor het eiwit neurofibromine niet meer de normale celdeling onderdrukkende functie kan uitoefenen en er ongeremde celgroei kan plaatsvinden (zie [2.3 Oorzaak en erfelijkheid](#)). Het NF1 gen speelt ook o.a. een rol bij botmineralisatie [15], groeiregulatie via de hypothalamus-hypofyse-as [16] en bij signaaloverdracht in de hersenen. Een gemuteerd NF1 gen verstoort signaaluitwisseling tussen zenuwcellen in het gehele lichaam waardoor mensen met NF1 vaak met leer-, psychische-, gedrag- en motorische problemen kampen [17].

De ziekte heeft een autosomaal dominant overervingspatroon, maar in de helft van de gevallen treedt het spontaan op als gevolg van de novo mutatie (sporadische NF1; zie ook [2.3.4 Overerving](#)). De meeste mensen met NF1 laten de typische kenmerken van de ziekte zien (zie [2.4.1 Gegeneraliseerde NF1](#)). Ongeveer 10% van de mensen met NF1 heeft echter een subtype van NF1⁵ (zie [2.4.2 Segmentale NF1](#) t/m [2.4.5 Café-au-lait \(CAL\) alléén fenotype](#)).

NF1 heeft een zeer variabel verloop in de tijd. De penetrantie van de uiterlijke kenmerken waarop de diagnose gesteld kan worden, is bijna volledig rond het zesde levensjaar [12]. NF1 is niet te genezen, maar de klachten en complicaties zijn vaak behandelbaar. Sommige symptomen en kenmerken zijn leeftijdsafhankelijk, andere kunnen zich tijdens het hele leven voordoen.

De aandoening vertoont een zeer divers klinisch beeld: dit kan variëren van een milde huidaandoening tot een ernstige multisysteem ziekte met aanzienlijke ziektelast en ernstige morbiditeit (zie ook [2.7 Ziekte-ernst](#) en [2.8 Ziektelast en kwaliteit van leven](#)).

Afhankelijk van de symptomen en/of klachten worden door (een multidisciplinair team van) zorgverleners medicamenteuze en/of niet-medicamenteuze behandelingen en/of controles ingezet. De behandelingen zijn gericht op het verminderen van de symptomen en/of klachten of het chirurgisch verwijderen van tumoren (zie [3.5 Behandeling en begeleiding](#)). Vanwege het variabele en onvoorspelbare beloop vereist NF1 periodieke, gestandaardiseerde controles en vanwege de diversiteit van de lichamelijke en psychische gevolgen van de aandoening, vaak ook begeleiding door of onder supervisie van multidisciplinaire expertiseteams (zie [4 Organisatiestructuur van het zorgproces](#)).

⁵ Met de komst van moleculaire (diagnostische) technieken zijn deze in ongeveer 95% van de gevallen vast te stellen [18].

NF1 is een levensverwachting limiterende aandoening. De levensverwachting varieert met de ernst van de aandoening (met name aanwezigheid maligne perifere nerve sheath tumoren (MPNSTs) [19].) en eventuele complicaties. De gemiddelde beperking is tussen de 8-15 jaar ten opzichte van de gezonde populatie [20][19].

Richtlijnen

Voor kinderen is een Nederlandstalige leidraad beschikbaar [11], die in de loop van 2014 herzien wordt en uitgebreid met aanbevelingen voor de zorg voor volwassenen met NF1. Er is ook een beknopte richtlijn ontwikkeld door de Stichting Opsporing Erfelijke tumoren (STOET) [21]. In de praktijk worden consensus-gebaseerde aanbevelingen gevolgd bij de behandeling van volwassenen met NF1 [22].

2.2 Incidentie en prevalentie

Wereldwijd is de incidentie van NF1 ongeveer 1 op de 2500 levendgeborenen. De prevalentie is, ongeveer 1 op de 3000-4000 [23] [14]. In Nederland leven ongeveer 4000-6000 mensen met NF1. Incidentie en prevalentie zijn onafhankelijk van geslacht, ras of etniciteit [24].

2.3 Oorzaak en erfelijkheid

NF1 wordt veroorzaakt door mutatie in het NF1 gen. Het NF1 gen is gelokaliseerd op chromosoom 17, (gebied 17q11.2). Het is een tumorsuppressor gen dat codeert voor het eiwit neurofibromine. Neurofibromine is een negatieve regulator van RAS proteïnen, die cruciaal zijn voor cellulaire signaaloverdracht bij o.a. celdeling [25][26] [13]. Bij slecht of niet functionerende neurofibromine als gevolg van mutatie in het NF1-gen, vindt ongelimiteerde celgroei plaats met als gevolg (voornamelijk goedaardige) tumoren in en over het gehele lichaam.

Tot op heden zijn honderden mutaties geïdentificeerd in het NF1 gen, veel daarvan zijn uniek voor het individu of familie. Met betrekking tot het type mutatie zijn o.a. deleties, inserties, splice-site mutaties, aminozuur-substituties en chromosomherstructureringen gevonden. In de meeste gevallen resulteert dit in een niet of minder functioneel eiwitproduct [27].

2.3.1 Genetica van NF1

Op genetisch moleculair niveau kan NF1 onderverdeeld worden in zogenaamde constitutioneel NF1 en mozaïek NF1. Bij constitutioneel NF1 bevatten alle lichaamcellen en de kiemcellen het aangedane NF1 gen. De aandoening presenteert zich in klassieke vorm, als gegeneraliseerd NF1, waarbij hoofdkenmerken van NF1 verdeeld zijn over het hele lichaam (zie ook [2.4.1 Gegeneraliseerde NF1](#)).

Mozaïek NF1 betekent dat niet alle cellen van het individu het gemuteerde NF1-gen bevatten, maar alléén een gedeelte van de cellen. Mozaïcisme ontstaat na de bevruchting en kan optreden in verschillende stadia van de embryonale ontwikkeling. Mutatie in een vroeg stadium, vóór de weefseldifferentiatie, resulteert in mozaïcisme, waarbij veel cellen aangedaan zijn en waardoor onderscheid met gegeneraliseerde constitutionele NF1 op klinische gronden moeilijk te maken is. Mutatie in een laat stadium, na de weefseldifferentiatie, resulteert in mozaïcisme, waarbij de aangedane cellen zich beperken tot één

lichaamsdeel of orgaan [28] en uit NF1 zich meestal als segmentale NF1 (zie [2.4.2 Segmentale NF1](#)). Kiembaan mozaïcisme, waarbij alléén een gedeelte van zaad of eicellen het gemuteerde gen bevatten komt zelden voor bij NF1 [29][30]. Het fenotype bij mozaïcisme zal mede afhangen van de combinatie van het aangedane cellijntype, het tijdstip van mutatie in embryogenese en het mutatietype (zie ook [2.3.2 Genotype-fenotype relaties](#))[31]. In het algemeen is mozaïcisme geassocieerd met een milder fenotype. Als er ernstige complicaties optreden (zoals een plexiform neurofibroom) zijn risico's (zoals maligne perifere nerve sheath tumoren (MPNST) echter identiek aan mensen die constitutioneel NF1 hebben.

2.3.2 Genotype-fenotype relaties

Met de komst van geavanceerde moleculaire technieken worden steeds meer studies gedaan naar genotype-fenotype relaties. Precieze mutatietypes zijn op deze wijze verbonden met de frequentie van voorkomen van diverse NF1 kenmerken [22]. Tot nu zijn er twee mutatietypen geïdentificeerd waarvan met zekerheid gesteld kan worden dat ze verband houden met diverse kenmerken van NF1.

Microdeleties

Bij microdeleties van het NF1 gen ontbreekt het gehele of een groot deel van het gen. Microdeleties zijn geassocieerd met ernstiger NF1 fenotype⁶: meer tumorlast, gezichtsdyssymorfieën, leerproblemen en mentale retardatie [32][14][33][34]. Bij ongeveer 5% van de personen met NF1 komt een microdeletie voor [35]. Binnen microdeleties worden diverse type deleties onderscheiden: type-1, type-2, type-3 en de zogenaamde atypische microdeleties. Type-1 microdeletie komt bij ongeveer 80% van de NF1 microdeleties voor en dat zijn meestal de novo mutaties [36]. Microdeletie type-2 komt minder vaak voor dan type-1 (10-20% van alle microdeleties is type-2) en is vaker geassocieerd met segmentale NF1 dan type-1. Microdeletie type-3 komt zelden voor, bij ongeveer 1-4% van alle microdeleties. Verder zijn er de atypische microdeleties, die 8-10% van alle microdeleties representeren [37]. Een microdeletie wordt geassocieerd met een NF1 subtype, het NF1 microdeletie-syndroom (zie ook [2.4.3 NF1 microdeletie syndroom](#)).

Exon 17 3-bp inframe deletie

Het tweede type mutatie, die geassocieerd is met een bepaalde NF1 fenotype (café-au-lait-alléén, zie [2.4.5 Café-au-lait \(CAL\) alléén fenotype](#)) is de 3-bp inframe deletie in exon 17 van het NF1 gen. Dit type mutatie is geassocieerd met een milder fenotype⁷ en o.a. de afwezigheid van cutane en plexiforme neurofibromen [38].

2.3.3 Testen van de genetische afwijkingen bij NF1

Genetische varianten in het NF1 gen kunnen aangetoond worden door middel van een gecombineerd gebruik van sequentieanalyse van de coderende exonen ("direct gene sequencing") en MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) analyse. Deze gecombineerde methode heeft een sensitiviteit van ongeveer 80% uitgaande van DNA verkregen uit bloedcellen [39]. Een hogere sensitiviteit is mogelijk maar

⁶ Zie 2.7 voor meer informatie over de typering van de aandoening in ernstig vs. mild.

⁷ Idem als 6.

alleen als er een complex detectie protocol wordt gevolgd, waarbij o.a. ook analyse op RNA plaatsvindt [40][41][42]. Gezien de kosten en logistiek die deze aanpak meebrengt, wordt deze methode in Nederland niet aangeboden. Het weten van de specifieke mutatie is noodzakelijk voor preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) en kan gebruikt worden voor prenatale diagnostiek en/of presymptomatische klinische screening van (nog) gezonde familieleden.

Bij mozaïek NF1 kan het voorkomen dat de eigenlijke mutatie niet aantoonbaar is in DNA geïsoleerd uit bloed. Aanvullend onderzoek op tumormateriaal (bijv. een neurofibroom) is dan noodzakelijk. Deze aanpak is qua logistiek vaak lastig, er dient bij voorkeur vers ingevroren tumormateriaal aanwezig te zijn van ten minste twee verschillende locaties, en de sensitiviteit ligt lager. Bij een individu met klinisch NF1 maar zonder neurofibromen en Lisch noduli kan er ook sprake zijn van het Legius syndroom i.p.v. NF1. De eigenlijke mutatie is dan te vinden in het SPRED1 gen [43].

2.3.4 Overerving

Bij familiale NF1 heeft de aangedane ouder een risico van 1 op 2 om de ziekte aan zijn / haar kind door te geven (autosomaal dominante overerving). Ouders van een kind met een spontane mutatie in het NF1 gen hebben bij een volgend kind een iets hoger risico op een kind met NF1 dan de normale populatie (vanwege het lage risico op zogenaamd kiemcel-mozaïcisme) en worden zij doorverwezen naar een klinisch geneticus vanwege het lage risico op zogenaamd kiemcel-mozaïcisme (zie 3.2 Preventie).

Mozaïcisme heeft ook gevolgen voor het risico op overerving: bij segmentale NF1 is het risico ongeveer 5% dat een nakomeling de ziekte zal erven [22]. Het is belangrijk dat de voorlichting over overervingsrisico door een klinisch geneticus gebeurt (zie 3.2 Preventie), voordat er sprake is van een (wens tot) zwangerschap. Belangrijk is om te weten dat de ernst en ziektebeloop van de aangedane ouder of bij een eerder geboren kind met NF1 niets zegt over de te verwachten ernst en ziektebeloop van de toekomstige kinderen die NF1 zouden erven.



2.4 NF1 subtypen

Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen de verschillende fenotype-varianten, gezien de gevolgen voor preconceptiezorg (zie 3.2 Preventie) en - waar van toepassing - lagere risico op complicaties (zoals bij segmentale NF1) [44]. Hieronder worden de ziekteverschijnselen en kenmerken van NF1 subtypen beschreven.

2.4.1 Gegeneraliseerde NF1

De diagnose gegeneraliseerde NF1 wordt in de eerste instantie⁸ op grond van klinische kenmerken gesteld (zie 3.4 Diagnose). Bij deze vorm van NF1 komen minstens twee diagnostische hoofdkenmerken voor [45]. Bij gegeneraliseerde NF1 bevatten alle of het merendeel van de cellen het gemuteerde NF1 gen (constitutionele vs. mozaïcisme, zie ook 2.3.1 Genetica van NF1). Symptomen of klachten beperken zich dan niet tot één lichaamsdeel. Er kunnen zich diverse neurologische, vasculaire, endocrinologische, skelet- en oftalmologische afwijkingen voordoen, naast motorische problemen, emotionele-, cognitieve- en gedragsproblemen (zie 3.5.2.1 Diagnostische kenmerken en 3.5.2.2 Overige kenmerken).

Gegeneraliseerde NF1 wordt gekenmerkt door een onvoorspelbaar ziektebeloop, al zijn er aanwijzingen voor genotype-fenotype relaties (zie 2.3.2 Genotype-fenotype relaties). De ernst van de aandoening bij de ouder heeft geen voorspellende waarde voor de ernst van de aandoening bij de nakomelingen [12]. Tijdens het leven kunnen zich allerlei hoofd- en nevenkenmerken van NF1 voordoen (zie 2.6 Leeftijdsafhankelijke symptomen, klachten en problemen) en is het risico op het ontstaan van maligne perifere nerve sheath tumoren (MPNST; evt. als maligne ontaarding vanuit bestaande plexiforme neurofibromen) ongeveer 8-13% [46].

2.4.2 Segmentale NF1

De diagnose segmentale NF1 wordt in de eerste instantie⁹ op grond van klinische kenmerken gesteld (zie 3.4 Diagnose). Bij deze vorm zijn de (neuro)cutane diagnostische hoofdkenmerken gelokaliseerd op één lichaamssegment in de lijnen van Blaschko [45]. Dit komt omdat maar één gedeelte van de lichaamscellen het gemuteerde NF1 bevat (mozaïcisme; zie ook 2.3.1 Genetica van NF1).

Segmentale NF1 is in alle gevallen sporadisch [47] en geeft wel een verhoogd risico van ca. 5% op een kind met NF1. Deze vorm van de aandoening wordt gekenmerkt door een mild ziekteverloop (zie ook 2.7 Ziekte-ernst en 2.8 Ziektelast en kwaliteit van leven). Vaak hebben mensen met segmentale NF1 weinig of geen klachten en wordt de ziekte niet of per toeval ontdekt. Segmentale NF1 komt veel minder vaak voor in de populatie dan gegeneraliseerde NF1 [36].

Segmentale NF1 komt tweemaal zo vaak voor bij vrouwen dan bij mannen, het rechter lichaamsdeel is vaker aangedaan dan het linker. Bij ongeveer 6% van de gevallen zijn beide kanten van het lichaam aangedaan. Aangedane lichaamsdelen zijn meestal borstkas, buik, armen, onderste ledematen en het gezicht [48].

⁸ Ter bevestiging van de klinische diagnose, kan later genetische diagnose verricht worden (zie hoofdstuk 3.4).

⁹ Ter bevestiging van de klinische diagnose, kan later genetische diagnose verricht worden (zie hoofdstuk 3.4).

In tegenstelling tot gegeneraliseerde NF1, komen maligne tumoren bij segmentale NF1 minder vaak voor [48][49]. Segmentale NF1 is geen systemische aandoening, het klinisch spectrum is dan ook niet zo uitgebreid als bij constitutionele NF1: vooral cutane verschijnselen en/of neurofibromen komen voor. De kans op cognitieve en gedragsproblemen is minder en oftalmologische bevindingen worden zelden gedaan [27].

2.4.3 NF1 microdeletie syndroom

In het algemeen worden microdeleties in het NF1 gen geassocieerd met een ernstiger NF1 fenotype. Voor de onderliggende genetische beschrijving van microdeleties bij NF1 (zie 2.3.2 *Genotype-fenotype relaties*). Microdeletie type-1 komt in 80% van de NF1 microdeleties voor [36]. Hoewel het meest consequente fenotype bij type-1 microdeletie is gezien, volgt hieronder een opsomming van het NF1-microdeletie syndroom, die betrekking heeft op alle gevonden typen microdeleties:

1. Gelaatsdysmorfisme: grof gelaat, schuin naar beneden hangende ooglidspleet, ptosis, hypertelorisme en brede neus [32].
2. Ontwikkelingsachterstand en leerproblemen: achterstand in motorische ontwikkeling, lager IQ, achterstand in cognitieve ontwikkeling, en mogelijke spierhypotonie en spraakproblemen [32] [50].
3. Hogere frequentie van alle typen neurofibromen¹⁰ en op jongere leeftijd dan de gemiddelde NF1 populatie [32].
4. Hoger risico op MPNST: voor alle typen NF1 is het risico op MPNST tijdens het leven tussen 8-13% [46], bij microdeletie is het risico ongeveer dubbel zo groot [52].
5. Aangeboren hartafwijkingen zijn gerapporteerd, o.a. *atriale of ventriculaire septumdefecten*, open blijvende ductus Botalli, pulmonalisstenose, verwijde aortaklep, hypertrofische cardiomyopathie en verzakking van de mitralisklep [33].
6. Gestalte: in het algemeen is NF1 geassocieerd met een kleine gestalte, maar in het geval van microdeletie syndroom is het individu vaak langer dan de gemiddelde populatie [53]. Dit is veroorzaakt doordat het gen dat overgroei veroorzaakt binnen de microdeletie valt [54].
7. Andere skelet- en bindweefselafwijkingen: grote handen en voeten met overmaat aan bindweefsel, botcysten, gewrichtshypermobiliteit, brede nek en hangende schouders, pectus excavatum (trechterborst) [55][32].

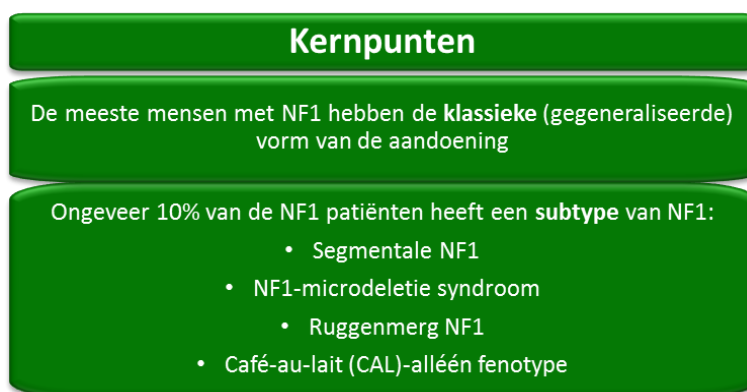
2.4.4 Ruggenmerg NF1

Deze variant van NF1 komt erg zelden voor [56]. Ruggenmerg NF1 wordt gekenmerkt door multipele neurofibromen op de zenuwwortels en de frequente afwezigheid van de hoofdkenmerken van NF1 en complicaties (zie 2.6 Leeftijdsafhankelijke symptomen, klachten en problemen). Dit type NF1 is vaak familiaal [57]. Missense en splice-site mutaties in het NF1 gen zijn geassocieerd met bilaterale spinale neurofibromen [58][57].

¹⁰ Maar zie ook: [51].

2.4.5 Café-au-lait (CAL) alléén fenotype

Dit fenotype wordt veroorzaakt door de exon 17 3-bp inframe deletie (zie 2.3.2 Genotype-fenotype relaties) en wordt gekenmerkt door de afwezigheid van cutane en plexiforme neurofibromen, de aanwezigheid van café-au-lait maculae, okselsproeten en een hoger risico op pulmonalisstenose [59]. Leerproblemen, macrocefalie en korte gestalte komen minder vaak voor bij dit fenotype dan bij de rest van de NF1 populatie [38]. Dit fenotype komt erg zelden voor en overlapt met de kenmerken van het Legius syndroom (veroorzaakt door een mutatie in SPRED1 op chromosoom 15 [60]).



2.4.6 Overige termen

Om de presentatie van NF1 aan te geven, worden door onderzoekers en zorgverleners diverse termen gebruikt. Bijvoorbeeld als NF1 zich vooral in het hoofd-halsgebied uit, wordt over craniofaciale NF1 gesproken [61][62]. Afhankelijk van welke regio wordt getroffen en in welke richting(en) uitbreiding(en) zijn, worden ook de termen orbitotemporale neurofibromatose [63][64][65], orbitofaciale neurofibromatose (OFNF) [66] en orbitopalpebrale neurofibromatose [67] gebruikt. Deze zeer uitgebreide presentaties worden vrijwel altijd behandeld in een multidisciplinair team, veelal bestaand uit een neurochirurg, plastisch chirurg en oogarts.

2.5 Kenmerken van NF1

NF1 is een systeemaandoening en kan gepaard gaan met zeer veel verschillende symptomen en klachten. Het beeld varieert van een onschuldige aandoening met milde huidverschijnselen tot een gecompliceerde ziekte. Ook spelen leer- en gedragsproblemen een belangrijke rol, vooral bij kinderen. Het is niet mogelijk te voorspellen welke klachten iemand zal krijgen en wanneer deze zullen optreden. De meeste mensen met NF1 hebben een beperkt aantal van de kenmerken.

Kenmerken van NF1 worden onderverdeeld in diagnostische kenmerken en overige kenmerken.

Diagnostische kenmerken zijn symptomen en afwijkingen op grond waarvan de klinische diagnose wordt gesteld (zie 3.4 Diagnose). Overige kenmerken betreffen symptomen, afwijkingen en klachten, die geassocieerd zijn met het ziektebeeld, maar niet vaak genoeg voorkomen om tot de diagnostische kenmerken gerekend te worden [17]. In de richtlijn, die momenteel in herziening is [11], zijn de meeste

kenmerken, symptomen en klachten beschreven die op de kinderleeftijd voorkomen. Deze worden hieronder opgesomd samen met kenmerken en symptomen, die (ook) op volwassen leeftijd kunnen voorkomen. In hoofdstuk 3 **Ziektespecifieke zorg** worden de kenmerken kort beschreven en wordt aangegeven of en zo ja in welke gevallen de eventuele klachten een behandeling vereisen en welke handelingsopties bestaan.

2.5.1 Diagnostische kenmerken

Acht kenmerken maken deel uit van de klinische diagnosestelling (zie 3.4 **Diagnose**). Deze hebben variabele prevalentie en uiten zich op diverse leeftijden:

Kenmerk	Prevalentie	Beginleeftijd
Café-au-lait maculae	99% bij volwassenen	geboorte tot 12 jaar
Sproeten in oksels en/of liezen	85%	3 jaar tot adolescentie
Lisch-noduli	90-95%	> 3 jaar
Cutane Neurofibromen	> 99%	> 7 jaar (meestal late adolescentie)
Plexiforme neurofibromen	20-45%	geboorte tot 18 jaar
Sfenoiddysplasie	1-5%	aangeboren
Pseudo-artrose	2%	geboorte tot 3 jaar
Opticusgloom	15% (waarvan 5% symptomatisch)	geboorte tot meestal 7 jaar, soms tot 30 jaar

Tabel 1. Diagnostische kenmerken van NF1, hun prevalentie (als percentage van NF1 populatie) en de beginleeftijd van uiting. De tabel is samengesteld op grond van tabel 4 uit [12] en tabel 1 uit [17].

2.5.2 Overige kenmerken

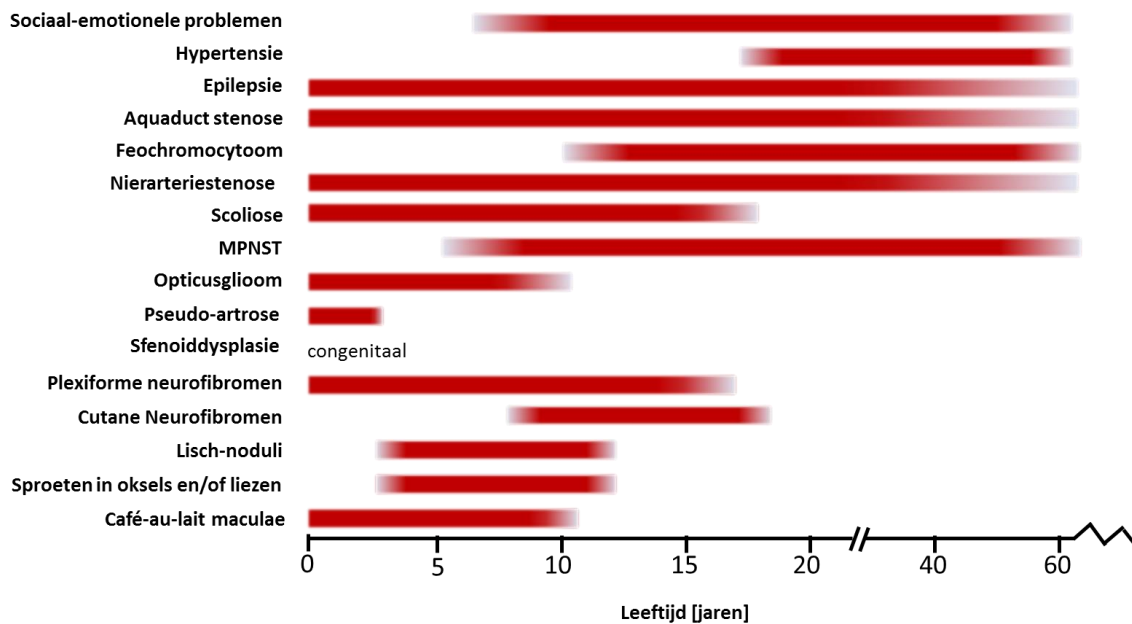
Exacte prevalentiegegevens van alle overige kenmerken van de aandoening zijn niet af te leiden uit wetenschappelijke publicaties. Tabel 2 (op pagina 25) beperkt zich dan ook tot de opsomming van alle - door onderzoekers en mensen met NF1 - gerapporteerde kenmerken en klachten. In hoofdstuk 3 **Ziektespecifieke zorg** worden deze overige kenmerken beschreven (en waar bekend, prevalentiegegevens gegeven) samen met de eventueel beschikbare handelingsopties. In figuur 2 (op pagina 26) wordt bij benadering de volgorde van symptoom- en klachtenpresentatie geïllustreerd m.b.t. de diagnostische en een aantal overige kenmerken.

Neurologisch	Oogheekundig
Hoofdpijn	Glaucoom
Aquaductstenose (met evt. hydrocefalus)	Cornea afwijkingen
Epilepsie	Afwijkingen van het vaatvlies (choroidea)
Cerebrovasculaire accident (CVA, o.a. moyamoya)	Strabismus
Hersentumoren	Myopie
Hyperintense laesies (UBOs)	Congenitale ptosis
Motorische problemen	Huidafwijkingen
Slaapproblemen	Pruritus
Cognitieve – en gedragsproblemen	Subcutane neurofibromen
Maligne perifere nerve sheath tumoren (MPNST)	Tumoren van de vingertoppen
Neuroblastomen	Juveniel xanthogranuloom
	Naevus anemicus
	Lymfoedeem
	Hyperelasticiteit van de huid in combinatie met hypermobilititeit
Orthopedisch	Endocrinologisch/vasculair
Macrocefalie	Feochromocytoom
Pseudoartrose	Centrale pubertas praecox
Kleine gestalte	Groeihormoondeficiëntie
Thorax abnormaliteiten (trechterborst)	Overmaat aan groeihormoon
Osteoporose	Darmtumoren (GIST en carcinoïdtumoren)
Dysplasie van de lange pijpbeenderen	Hypertensie
Scoliose	Stenosen
Dysplasie van de wervels	
Hemihypertrofie/gigantisme	
Maligniteiten	
Juvenile myelo monocyttaire leukemie (JMML)	Borstkanker
Secundaire tumoren	Rhabdomyosarcomen

Tabel 2. Overige kenmerken van NF1. In rood zijn maligniteiten aangegeven.

2.6 Leeftijdsafhankelijke symptomen, klachten en problemen

Er is grote variatie in de hoeveelheid symptomen en klachten per persoon en het tijdstip waarop deze zich presenteren. Vooral bij de overige kenmerken is de leeftijd van het optreden van de symptomen en klachten erg variabel. Echter, op populatieniveau is bij benadering een periode aan te geven waarin de diagnostische (zie tabel 1 op pagina 24) en een aantal van de vele overige symptomen (zie tabel 2 op pagina 25) en klachten zich uiten (zie figuur 2 op pagina 26).



Figuur 2. Periode waarin de diagnostische en enkele overige kenmerken en problemen zich meestal uiten bij individuen met NF1. Behalve bij kenmerken die congenitaal zijn of bij geboorte al vast te stellen, is het begin en einde van de uitingsperiodes niet nauwkeurig vast te stellen (grijze uiteinden van balken; op grond van tabel 4 uit [12] en [59]).

2.7 Ziekte-ernst

Met betrekking tot de ernst van de ziekte, is er geen consensus over classificatie [68][69]. Voor de frequentie van opvolgen van het individu met NF1 en de vraag of hij/zij in een Expertise of behandelcentrum (EC/BC) of bij de huisarts het beste onder controle kan staan, hanteert de NFDV samen met haar MAR de classificatie mild en ernstig op grond van de volgende kenmerken:

Ernstige vorm:

- NF1 veroorzaakt door microdeleties;
- grote (plexiforme) neurofibromen;
- neurologische en/of oogheelkundig belemmering of uitval;
- reeds aangetoonde maligniteiten of een opticus gloom en jonger dan 17 jaar;
- (chronische) pijn;
- belangrijke psychosociale en psychiatrische problematiek (depressiviteit of dysthymie, ASS, ADHD of ADD mét medicatie, verstandelijke beperking);
- instabiel ziektebeeld (snelle toename van medische klachten of symptomen over laatste jaren geconstateerd).

Indien aan géén van bovenstaande criteria wordt voldaan, dan heeft het individu met NF1 een **milde vorm** van NF1. Belangrijk is dat het vaststellen van een ‘milde’ vorm van NF1 momentopname is; het beloop en dus de **ernst kan met de tijd veranderen**.

Deze classificatie van de aandoening heeft geen gevolgen voor het al dan niet in aanmerking komen voor een bepaald type behandeling: op individueel niveau wordt, in overleg met het individu met NF1 besloten

welk traject wordt ingegaan, rekening houdend met de ervaren ziektelast door de persoon met NF1 en diens omgeving (zie [2.8 Ziektelast en kwaliteit van leven](#)).

2.8 Ziektelast en kwaliteit van leven

In deze zorgstandaard definiëren we ziektelast als een subjectieve ervaring van het individu van zijn/haar fysieke, mentale en sociale beperkingen die direct of indirect met de ziekte te maken hebben. Hoewel NF1 een progressieve ziekte is, kan de ziektelast variëren met de tijd, d.w.z. de persoon voor langere of kortere perioden hogere dan wel lagere ziektelast kan ervaren. Deze variatie hangt van diverse factoren af, waaronder leeftijd, bij de ziekte horende complicaties en/of behandelingen en de gezinssituatie. Belangrijk is dat zorgverleners bewust zijn van het gegeven dat een (tijdelijk) mildere ziektepresentatie (zie [2.6 Leeftijdsafhankelijke symptomen, klachten en problemen](#)) niet altijd evenredig is met de ervaren ziektelast.

De ervaren **kwaliteit van leven** is omgekeerd evenredig met de ervaren ziektelast. Verschillende generieke aspecten van de aandoening (afwijkend uiterlijk, pijn, maar ook huidproblemen etc.) worden - op grond van vragenlijstresultaten - al dan niet in verband gebracht met de afname van de kwaliteit van leven op verschillende levensgebieden [70][71][72][73][74][75]. In [2.9.2 Sociaal-emotionele problemen](#) als gevolg van NF1 kenmerken en klachten worden de meest voorkomende sociaal-emotionele problemen die diverse aspecten van NF1 veroorzaken opgesomd.

Recentelijk is een vragenlijst ontworpen, die de ziektespecifieke kwaliteit van leven meet bij volwassenen met NF1 [76]. Hoewel de vragenlijst goede initiële haalbaarheid, betrouwbaarheid en validiteit vertoont, dient het getest te worden op reproduceerbaarheid. Indien de vragenlijst blijkt te voldoen aan de gangbare wetenschappelijke kwaliteitscriteria [77], is een Nederlandse vertaling ervan wenselijk.

2.9 Psychosociale aspecten van NF1

Mensen met NF1 en hun naasten ondervinden in verschillende stadia van hun leven diverse problemen op het gebied van psychosociaal welbevinden. Zo kan er sprake zijn van psychosociale problemen rond preventie van NF1 bij nakomelingen (zie [3.2 Preventie](#)), vroegtijdige opsporing (zie [3.3 Vroegtijdige signalering](#)) of bij de diagnosestelling (zie [3.4 Diagnose](#)). In elke van deze fasen spelen onzekerheid en angst de grootste rol bij het individu met NF1 en/of naasten. Psychosociale behandeling en begeleiding van mensen met zeldzame aandoeningen in bovengenoemde zorgfasen komen aan bod in de generieke zorgthema's "Preconceptie- en prenatale zorg bij zeldzame aandoeningen" en "Erfelijkheid bij zeldzame aandoeningen". De generieke aspecten van psychosociale zorg inclusief de kwaliteitscriteria ervan worden in het generiek thema "Psychosociale zorg bij zeldzame aandoeningen" en in het thema "Communicatie en voorlichting bij zeldzame aandoeningen" beschreven. Ziektespecifieke aspecten van psychosociale zorg komen - indien van toepassing - in [3.5.2.4 Sociaal-emotionele problemen](#) aan bod.

De **impact van de diagnose** op het individu en naasten vereist speciale aandacht. De persoon zelf en naasten worden meestal "overdonderd" met de diagnose en de informatie dat het om een ongeneeslijke, levensbeperkende ziekte gaat, met kans op (ernstige) complicaties (bron: Achterbanraadpleging (AR) zie

Bijlage 2 Achterbanraadpleging). Het komt voor, dat het individu met NF1 en zijn/haar naasten al een lang traject hebben doorlopen voordat NF1 wordt gediagnosticeerd (bron: Achterbanraadpleging). Het is van belang om in de dialoog met het individu en naasten aandacht te hebben voor psychosociale gevolgen van deze lange periode, die bij velen ook met gevoelens van frustratie en behoefte aan erkenning gepaard gaan. Het vertellen van de diagnose aan het kind is een moeilijke opgave voor de ouders. Vragen als “Moet ik het mijn kind vertellen?”, “Wanneer moet ik het vertellen?”, “Hoe zal ik het mijn kind vertellen” en “Hoeveel moet ik uitleggen” rijzen op bij de ouders [78]. In 4.2.3.3 worden voor de zorgverlener handvatten gegeven voor de communicatieaspecten m.b.t. de grote impact van de diagnose (zie 4.2.3.3 **Fase 3: Diagnose**).

2.9.1 Leeftijdsafhankelijk psychosociaal profiel

Kinderen met NF1 (tot 6 jaar)

Vanaf jonge leeftijd kunnen er al ontwikkelingsproblemen naar voren komen bij kinderen met NF1, vooral op het gebied van de motoriek, het begrip en de spraak. Het gaat dan meestal om een vertraagde ontwikkeling die vanaf circa tweeënhalf jaar meer zichtbaar wordt. Op het gebied van gedrag of executieve functies worden nog geen duidelijke verschillen gezien met leeftijdgenootjes. Evalueren of testen van de ontwikkeling kan dus al vanaf deze leeftijd zinvol zijn, ook omdat er dan gerichte stimulatie, zoals fysiotherapie, logopedie of ergotherapie ingezet kan worden. Overigens betekent een normale ontwikkeling niet dat kinderen later geen problemen kunnen krijgen [79][80].

Soms worden ook al eerste problemen met het richten van de aandacht, beweeglijkheid, angst of contact maken op deze leeftijd gezien bij de kinderen met NF1. Het spelen of met andere kinderen iets ondernemen kan dan lastig zijn. Ook hebben sommige kinderen in de kleutergroepen op school toch al wat extra hulp nodig bij leren en spelen.”

Kinderen met NF1 (6-12 jaar)

Veel kinderen met NF1 hebben in meer of mindere mate emotionele- en gedragsproblemen [81][82]. Naarmate meer neurologische problemen bestaan, is het risico groter dat het kind sociaal geïsoleerd raakt en afgewezen wordt door leeftijdsgenoten [83].

Kinderen met NF1 kunnen angstig of teruggetrokken zijn; agressiviteit komt minder vaak voor. Kinderen met NF1 hebben nogal eens gebrekkige sociale vaardigheden (problemen met het omgaan met andere kinderen of volwassenen), zeker als ze ook ADHD hebben [83]. Kenmerken van AD(H)D en autisme komen vaker voor dan bij leeftijdgenoten [84][85]. Ze worden vaker gepest, hebben minder vriendjes en vriendinnetjes, spelen liever met jongere kinderen en zijn kwetsbaar. Kinderen met NF1 zijn volgens hun klasgenoten en leerkrachten emotioneel gevoeliger, hebben minder aansluiting bij anderen, en zijn meer afhankelijk; wel worden ze omschreven als aardig en behulpzaam (bron: Achterbanraadpleging). Kinderen met NF1 kunnen ook kenmerken van autisme spectrum stoornissen (ASS) laten zien[86], waarvan een deel voldoet aan de diagnostische criteria van ASS (zie ook 3.5.2.2 **Overige kenmerken** onder cognitieve- en gedragsproblemen). In deze levensfase worden meestal de problemen in cognitieve en executive functies duidelijk.

Adolescenten met NF1 (13-17 jaar)

Adolescenten met NF1 en steeds zichtbaarder wordende kenmerken (zie figuur 2) van de aandoening zijn zich erg bewust van de symptomen die zij hebben. Adolescentie is een moeilijke periode in het leven van iemand die er 'anders' uitziet. Leeftijdsgenoten kunnen afwijzend, vermijdend of plagend reageren op de adolescent, die juist graag wil voldoen aan de gemeenschapsnormen. Er komt ook meer behoefte aan privacy, ook m.b.t. medische behandelingen en controles. De adolescent kan het gevoel hebben in zijn/haar privacy te worden aangetast als ouders en medici aan hem/haar vragen stellen m.b.t. de gezondheid. Adolescenten kunnen verontwaardigd en afwerend reageren. Eerlijke voorlichting in begrijpelijke taal is essentieel om rust en vertrouwen in de relatie te brengen tussen de adolescent en zijn/haar ouders, maar ook het medische of verplegend personeel. Ziekenhuisopname kan een moeilijke tijd betekenen voor de adolescent, die zich verlaten voelt en bang is om misvormingen te krijgen of te sterven [78]. Daarnaast kunnen diverse fysieke kenmerken en/of klachten (waaronder plexiforme neurofibromen), cognitieve- en gedragsproblemen en stressvolle gebeurtenissen sociaal-emotionele problemen veroorzaken [81] en de omgang met de adolescent ook moeilijker maken. Adolescenten met NF1 kunnen sneller geïrriteerd raken of emotioneel instabieler zijn dan hun leeftijdsgenoten zonder NF1 [64]. Het merendeel van de ondervraagde adolescenten heeft een optimistisch toekomstbeeld (bron: SPOT-NF1 project; zie ook [Bijlage 2 Achterbanraadpleging](#)).

Op school hebben adolescenten meer leerproblemen en vaker extra begeleiding of speciaal onderwijs nodig [135]. Daarnaast kunnen adolescenten met NF1 extra last hebben van angst, somberheid, kenmerken van AD(H)D of autisme, waardoor het contact met anderen of een behandeling in het ziekenhuis extra spanning oplevert. Dit alles kan de persoonlijkheidsontwikkeling moeilijk maken.

Volwassenen met NF1 (18+)

De diverse neurocognitieve tekorten, die zich tijdens de kinderleeftijd manifesteren, blijven bestaan tijdens (jong) volwassenheid [87] [88]. Afhankelijk van de ernst van de neurocognitieve tekorten en de diverse fysieke klachten en uiterlijke kenmerken zal een volwassene met NF1 in meer of mindere mate goed kunnen functioneren in de maatschappij. Uit de achterbanraadpleging wordt duidelijk dat ongeveer één vijfde van de respondenten één of meerdere problemen ervaart m.b.t. werk. Er zijn mensen die afgekeurd zijn, die alléén maar deeltijd kunnen werken of die gestopt zijn met werken vanwege de klachten door NF1. Volwassenen hebben vaak vermoeidheidsklachten en zijn fysiek en psychisch minder belastbaar. Sociale contacten maken en onderhouden kan moeilijk zijn voor iemand met NF1 [89]. Uiterlijke kenmerken van de ziekte kunnen leiden tot een laag zelfbeeld [90].

Op onderwijsinstellingen hebben jong volwassenen meer leerproblemen en vaker extra begeleiding of speciaal onderwijs nodig [135]. Daarnaast kunnen jong volwassenen met NF1 extra last hebben van angst, somberheid, kenmerken van AD(H)D of autisme, waardoor het contact met anderen of een behandeling in het ziekenhuis extra spanning oplevert. Dit alles kan de persoonlijkheidsontwikkeling moeilijk maken.

2.9.2 Sociaal-emotionele problemen als gevolg van NF1 kenmerken en klachten

Mensen met NF1 hebben een **groter risico** op het ontwikkelen van sociale en emotionele problemen. Deze kunnen niet los gezien worden van de diverse fysieke klachten/beperkingen, de cognitieve en

gedragsproblemen die kinderen, adolescenten en volwassenen met NF1 kunnen ondervinden [81]. Hierdoor zijn gevolg en oorzaak van de complexe psychosociale problematiek bij NF1 niet altijd goed te onderscheiden: er is bijna altijd sprake van een complexe wisselwerking tussen de fysieke aspecten van de ziekte en de mentale consequenties ervan in samenspel met de invloeden van de sociale omgeving. Al spelen vele gemeenschappelijke problemen bij zowel kinderen als volwassenen een rol (bijvoorbeeld schaamte, negatief zelfbeeld, neerslachtigheid, angsten), sommige problemen zijn minder dan wel meer prominent aanwezig op verschillende leeftijden. De diverse leeftijdsafhankelijke sociale activiteiten worden door deze problemen beïnvloed en creëren op deze manier vaak moeilijke situaties voor het individu met NF1, maar ook voor zijn/haar omgeving. In de hoofdstukken 2.9.2.1 t/m 2.9.2.3 worden de meest voorkomende cognitief/emotionele-, gedragsmatige en sociale gevolgen weergegeven **per cluster van mogelijke oorzaken**. Indien er een duidelijk verschil is van gevolgen op diverse leeftijden, wordt dit aangegeven (zie [2.9.2.1 Ontwikkelingsproblemen \(leer-, spraak- en visuomotorische problemen\)](#) t/m [2.9.2.3 Pijnklachten, stress en vermoeidheid](#)).

Handelingsopties voor de diverse cognitief/emotionele- en gedragsmatige gevolgen worden in hoofdstuk [3.5.2.4 Sociaal-emotionele problemen](#) gegeven; aandacht voor de sociale gevolgen komt in hoofdstuk [3.6 Sociaal-maatschappelijke participatie en relapspreventie](#) aan bod.

Emotionele problemen kunnen zich bij ouders van het kind met NF1 voordoen, als gevolg van aanwezige ontwikkelingsproblemen [79]. Dit kan al het geval zijn vóór de diagnose van NF1 bij het kind. Onzekerheid en angst kunnen leiden tot depressie bij de ouder(s).

2.9.2.1 Ontwikkelingsproblemen (leer-, spraak- en visuomotorische problemen)

Schoolgaande kinderen kunnen zich schamen voor hun onhandigheid ten gevolge van hun motorische problemen. Onzekerheid en verminderde eigenwaarde (door problemen met leren en spreken) bij het kind en angst voor een (negatieve) beoordeling door anderen (sociale evaluatie) kunnen leiden tot depressie. Op latere leeftijd kunnen kinderen en adolescenten zich te snel negatief beoordeeld voelen in sociaal opzicht, omdat ze selectieve aandacht ontwikkelen voor sociale evaluatie en die bij voorbaat negatief interpreteren. Dit kan leiden tot vermijdingsgedrag en uiteindelijk tot sociale isolatie.

2.9.2.2 Uiterlijke kenmerken

Uiterlijke kenmerken van NF1 zoals kleine gestalte, opvallende neurofibromen, café-au-lait spots, scoliose en macrocefalie kunnen vanaf jonge leeftijd zorgen voor een reeks sociaal-emotionele problemen en verminderde kwaliteit van leven [75]. Bij tieners en adolescenten kunnen de gevolgen hiervan heftig zijn, maar ook op volwassen leeftijd kan het toenemen van de zichtbare kenmerken van de aandoening de volgende mogelijke gevolgen hebben:

Cognitieve en emotionele gevolgen	somberheid (klachten van dysthymie/depressie), schaamte, verminderde eigenwaarde, onzekerheid, angst voor sociale evaluatie, sociale angst, negatieve interpretatie van sociale feedback, selectief aandacht voor negatieve sociale feedback
Gedragmatige gevolgen	vermijdingsgedrag (van leeftijdsgenoten), over- of onderrepresentatie van de klacht, passieve leefstijl (kinderen spelen minder buiten, mijden schoolreizen; adolescenten mijden leeftijdsgenoten, schoolreizen, uitgaan; volwassenen gaan weinig de deur uit, ondernemen weinig activiteiten).
Sociale gevolgen	Kinderen: weinig vrienden, weinig sociale activiteiten Adolescenten: weinig sociale activiteiten, sociaal isolement Volwassenen: sociaal isolement, relatieproblematiek

2.9.2.3 Pijnklachten, stress en vermoeidheid

Pijnklachten treden het vaakst op door (groeierende) plexiforme neurofibromen omdat deze op diverse weefsels en zenuwen drukken (o.a. perifere neuropathie) [91]. Ook nodulaire neurofibromen die geassocieerd zijn met zenuwen kunnen pijnklachten geven. Hoofdpijn komt ook vaker voor dan bij de algemene populatie met aanvang al onder het 10^e levensjaar [92] en kan diverse oorzaken hebben (zie 3.5.2.2 Overige kenmerken).

Chronische pijn heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven [93]. Veel mensen met chronische pijn rapporteren dat ze niet langer in staat zijn om deel te nemen aan belangrijke activiteiten, zoals naar school gaan, huishoudelijk en betaald werk verrichten en het onderhouden van relaties met familie en vrienden. Met name deze negatieve gevolgen van de pijn zorgen ervoor dat veel mensen te maken krijgen met gevoelens van somberheid, boosheid en angst. Het denken aan bedreiging van de gezondheid lijkt hierbij een belangrijke rol te spelen [94]. Wanneer personen met NF1 de pijn als bedreigend ervaren, hebben ze de neiging om hun aandacht te richten op interne prikkels die kunnen wijzen op pijn. Deze verhoogde aandacht kan vervolgens leiden tot een versterkte waarneming van deze pijnprikkels en eventueel vermindering van activiteiten en diensgevolge vermindering van participatie. Vermijding van activiteiten leidt tot een verminderde conditie, waardoor de gevoeligheid voor pijn toeneemt. Uiteindelijk ontstaat een vicieuze cirkel van verminderde activiteit, aandacht voor de pijn, beperkingen en negatieve emoties. De diverse cognitief/emotionele-, gedragmatige en sociale gevolgen van chronische pijn zijn:

Lichamelijke gevolgen	slechte slaap, vermoeidheid/uitputting, symptomen van stress
Cognitieve en emotionele gevolgen	woede, verdriet, depressie, onzekerheid, selectieve aandacht voor pijn, frustratie, teleurstelling.
Gedragmatige gevolgen	over- of onderrepresentatie van de klacht, passieve levensstijl (kinderen spelen minder buiten, mijden schoolreizen; adolescenten mijden leeftijdsgenoten, schoolreizen, uitgaan; volwassenen gaan weinig de deur uit, ondernemen weinig activiteiten).
Sociale gevolgen	Kinderen: weinig vrienden kunnen maken, niet deel kunnen nemen aan sociale activiteiten (bijv. school, familie), ziekteverzuim in onderwijs Adolescenten: sociaal isolement Volwassenen: sociaal isolement, relatieproblematiek, verliezen betaald werk, problemen met verzekeringen

Vermoeidheid wordt als één van de voornaamste klachten gerapporteerd door mensen met NF1 (en hun verzorgers) (bron: Achterbanraadpleging). De oorzaak hiervan is nog onopgehelderd, maar heeft waarschijnlijk deels te maken met slaapproblemen, lage spierspanning, verminderde spierkracht en spieropbouw bij kinderen [82][95]. Neurocognitieve tekorten spelen waarschijnlijk ook een rol: het vasthouden van aandacht en verwerken van externe prikkels vraagt om extra inspanning.

Stress, bijvoorbeeld als gevolg van ziekenhuisbezoeken, maar ook van stressvolle gebeurtenissen, is vooral bij kinderen en adolescenten een grote risicofactor voor de ontwikkeling van sociaal-emotionele problemen [81]. Kinderen kunnen bang zijn voor (bloed) prikken of doorslikken van medicatie. Begeleiding door een medisch psycholoog kan hierbij noodzakelijk zijn (zie 3.5.2.4 Sociaal-emotionele problemen). Als het kind opgenomen wordt in het ziekenhuis voor een (operatieve) ingreep, dan kan dat met aanzienlijke stress gepaard gaan. Jonge kinderen kunnen overprikkeld zijn, angstig, en ze kunnen moeite hebben met slapen of eten. Oudere kinderen/adolescenten kunnen o.a. ook boos, opstandig of onzeker reageren. Na de ziekenhuisopname kunnen dan kinderen (en hun ouders) stressreacties krijgen, denk hierbij aan:

- vaak terugdenken aan wat er is gebeurd;
- prikkelbaarheid;
- nergens zin in hebben;
- lichamelijke klachten;
- moeite met slapen;
- moeite met concentreren.

Kinderen (ook broers en zussen) kunnen daarnaast meer aanhankelijk, bang of opstandig worden. Ouders en kinderen zullen na het ziekenhuis tijd nodig hebben om te herstellen. Bij de meeste ouders en kinderen zullen stressreacties doorgaans vanzelf verdwijnen als de situatie normaliseert. Dit is meestal na drie tot zes maanden. Bij onverminderde klachten na ziekenhuisopname, die langer dan die periode voortduren, is behandeling geïndiceerd (zie 3.5.2.4 Sociaal-emotionele problemen).

2.10 Arbeids- en sociale participatie

Tot voor kort was er weinig bekend over de mate waarin volwassenen met NF1 in de maatschappij participeren en betaald werk kunnen verrichten.

Recent is een kwalitatief en kwantitatief onderzoek verricht met het doel om verschillende domeinen (o.a. gezondheid, sociale steun, persoonlijkheid, ziektebeleving) in kaart te brengen die van belang zijn voor de arbeidsparticipatie en sociale participatie. De resultaten van dit onderzoek zijn gepubliceerd in een rapport [96]. Voor de zorgstandaard belangrijke bevindingen betreffen de volgende:

- Bij het kwantitatief onderzoek is een hoge arbeidsparticipatie gevonden (ca. 75% van de deelnemers (n=216; tussen de 18 en 65 jaar oud) had een betaalde baan), maar uit het kwalitatieve onderzoek komt naar voren dat mensen met NF1 daarnaast veel mentale en fysieke energie nodig hebben om met hun aandoening om te gaan. Werken met neurofibromatose, stond volgens de deelnemers in het teken van **vermoeidheid**, en de noodzaak om uit te kunnen rusten.
- Slechts ongeveer 10% van de werkenden vond werkaanpassingen nodig (zoals minder uren werken / het rustiger aan te doen).

- Iets minder dan de helft gaf aan tijdens het werk last te hebben van neurofibromatose maar toch te blijven werken (aanwezig op het werk met klachten) en ruim een kwart gaf aan meer dan twee maanden met klachten gewerkt te hebben in het afgelopen jaar.
- Een derde van de respondenten ontving (naast een evt. deeltijdbaan) een uitkering, waarvan de meeste door volledige arbeidsongeschiktheid. Lager opgeleiden ontvingen vaker een uitkering dan hoger opgeleiden.
- Een vijfde van de respondenten had ervaring met reïntegratiebegeleiding, met name door de bedrijfsarts. Bijna de helft hiervan was niet tevreden over de reïntegratiebegeleiding: er is te weinig kennis over hun specifieke aandoening bij het UWV en reïntegratiebureaus.
- Sociale participatie met betrekking tot sociale activiteiten hing samen met een betere algemene gezondheid.

De resultaten uit de achterbanraadpleging van deze zorgstandaard (zie ook [Bijlage 2 Achterbanraadpleging](#)) bevestigen grotendeels het bovenstaande: ongeveer 60% van de volwassenen (n=112) heeft betaald werk, ca. 10% is met pensioen of is een opleiding aan het volgen. De rest (ca. 20%) is arbeidsongeschikt. Ca. 20% doet (naast zijn/haar evt. werk/opleiding) vrijwilligerswerk. **Vermoeidheid** was de tweede meest voorkomende klacht (na neurofibromen in en/of op de huid).

In hoofdstuk [3.6 Sociaal-maatschappelijke participatie en relapspreventie](#) wordt ingegaan op de mogelijkheden om de sociaal-maatschappelijke participatie van mensen met NF1 te bevorderen (revalidatie, arbeidsparticipatie, reïntegratie, loopbaanbegeleiding en onderwijs).

3 Ziektespecifieke zorg

3.1 Inleiding

Een zorgstandaard beschrijft de (ziektespecifieke) zorg bij een chronische aandoening vanaf de vroege preventie tot en met de re-integratie in de maatschappij of de palliatieve zorg, indien van toepassing. In dit hoofdstuk komen preventie van NF1, vroegtijdige opsporing, diagnose en handelingsopties van de diverse kenmerken van NF1 aan bod. Tevens wordt er aandacht besteed aan de psychosociale behandeling en begeleiding van deze groep mensen.

3.2 Preventie

Het generiek thema “Preconceptie en prenatale zorg bij zeldzame aandoeningen” beschrijft de algemene aspecten van preventie bij zeldzame aandoeningen onder de term preconceptiezorg (zie thema):

- informatieverstrekking aan de aanstaande ouders;
- mogelijke onderzoekstypen bij de aanstaande ouders en de foetus;
- de keuzemogelijkheden voor de ouders;
- kwaliteitsinformatie over de te leveren zorg.

In dit subhoofdstuk komen alléén ziektespecifieke aspecten van preventie aan bod in het geval dat de toekomstige moeder nog niet zwanger¹¹ is.

3.2.1 Indicatie

Preventie van NF1 is van toepassing op niet-zwangere vrouwen met een al dan niet actieve kinderwens die:

- a. de diagnose NF1 hebben of een partner met diagnose NF1 hebben, van wie ze zwanger (willen) worden;
- b. zichzelf of hun partner de diagnose NF1 (nog) niet hebben, maar vermoeden van NF1 bestaat (door milde symptomen en/of familiegeschiedenis van NF1);
- c. al een kind met de diagnose NF1 hebben van dezelfde partner van wie ze nog een kind willen, maar noch zelf, noch hun partner de diagnose NF1 heeft.

3.2.2 Behandeling en begeleiding

Preventie van NF1 is mogelijk vóór de conceptie of na de conceptie tot 24 weken zwangerschap.

Van belang is dat de toekomstige ouders nog vóór de conceptie volledig geïnformeerd worden over alle bestaande behandelmogelijkheden zodat een weloverwogen keuze gemaakt kan worden m.b.t. een geplande zwangerschap.

¹¹ Zeer zelden zal voorkomen dat de toekomstige moeder met NF1 of met een partner met NF1 al zwanger is en invasieve prenatale diagnostiek (nog) mogelijk is (de precieze mutatie is bekend en de zwangerschap is nog niet ver gevorderd). In een dergelijk geval kan zij - na afwijkend uitslag - tot 24 weken nog de zwangerschap kunnen laten beëindigen.

Voor een weloverwogen keuze is gewenst dat de aanstaande moeder en vader voorgelicht worden over de volgende **thema's**:

1. de gezondheid van de toekomstige moeder met NF1 tijdens de zwangerschap;
2. het verloop van de zwangerschap/bevalling en effecten van NF1 bij de toekomstige moeder en evt. medicatie van haar op de baby;
3. het risico op een baby met NF1 en de preventiemogelijkheden voor haar specifieke situatie (zie indicatiecategorïeën bij [3.2.1 Indicatie](#)).

Indicatiecategorie (a): toekomstige moeder en/of vader heeft NF1

Thema 1 en 2: De gezondheid van de toekomstige moeder met NF1 tijdens de zwangerschap en het verloop van de zwangerschap.

Melding wordt gemaakt in ieder geval van de volgende bevindingen:

- zwangerschap wordt vaak geassocieerd met verergering van de bestaande maternale symptomen, meestal (55-60% van de NF1-zwangeren) in de vorm van versnelde groei van nieuwe of al bestaande neurofibromen [97][98]. Vooral de aanwezigheid hiervan in het (kleine) bekken geeft medische problemen tijdens en bij de bevalling;
- postpartum is bij ongeveer 30% van de moeders met NF1, bij wie versnelde groei van nieuw of bestaande neurofibromen is opgetreden tijdens de zwangerschap, afname van de grootte van deze neurofibromen waargenomen [98];
- zwangeren met NF1 hebben vaker cerebrovasculaire complicaties, zwangerschapshypertensie, preeclampsie en groeirestrictie dan zwangeren uit de algemene populatie [99].

Melding wordt gemaakt van de benodigde extra monitoring tijdens zwangerschap [98]:

- MRI bekken in functie van partus bij laesies in het bekken-gebied;
- bij kyphoscoliose wordt een longfunctietest uitgevoerd en consultatie met anesthesioloog gehouden i.v.m. mogelijke complicaties tijdens regionale anesthesie bij de bevalling;
- Echografische opvolging van de foetale groei.

Thema 3: risico op een baby met NF1 en de preventiemogelijkheden.

- *Minimale zorg en voorlichting.* Het risico op overerving van NF1 in de specifieke situatie van de toekomstige ouders in begrijpelijke taal uitgelegd (zie ook [2.3.4 Overerving](#)).
- Voor de specifieke situatie van de ouders wordt de invasieve prenatale diagnostiek (PND) en/of PGD uitgelegd. Welke procedure in aanmerking komt hangt van meerdere factoren af (zie [Bijlage 4 Stroomschema preventiemogelijkheden](#)).
- Mate van ernst van NF1 bij ouder zegt niets over de mate van ernst van NF1 bij toekomstig kind.

Indicatiecategorie (b): toekomstige moeder en/of vader heeft vermoedelijk NF1

Bij vermoeden van NF1 bij (één van) de toekomstige ouder(s) en familieplanning is belangrijk dat de toekomstige ouders geattendeerd worden op de mogelijkheid van directe of indirecte DNA-mutatieanalyse (zie [2.3.3 Testen van de genetische afwijkingen bij NF1](#)). Een DNA-mutatieanalyse zal - indien succesvol - een antwoord geven op de vraag of de toekomstige moeder en/of partner daadwerkelijk NF1 heeft. Indien dit het geval is, wordt gericht voorgelicht, behandeld en begeleid zoals bij indicatiecategorie (a).

Indicatiecategorie (c): geen NF1 bij toekomstige ouder(s), maar wel een kind met NF1

Als geen van beide toekomstige ouders NF1 heeft, maar wanneer zij wel al een kind met de diagnose NF1 hebben, is belangrijk dat beide ouders een DNA mutatieanalyse ondergaan, zodat familiale NF1 definitief wordt uitgesloten. Als er inderdaad geen sprake is van familiale NF1, dan heeft het kind sporadische NF1 door de novo mutatie of door eventueel kiembaan mozaïcisme bij één van de ouders (zie 2.3.1 Genetica van NF1). Vanwege eventuele kiembaan mozaïcisme, wordt door direct DNA mutatieanalyse getracht om de mutatie te identificeren uit het bloed en/of tumorweefsel van het kind. Als de mutatie met succes wordt geïdentificeerd, wordt de keuze van prenatale diagnostiek aan de aanstaande ouders aangeboden.

3.3. Vroegtijdige signalering

Vroegtijdige onderkenning van een risico, vroege NF1-kenmerken en vaker voorkomende aspecifieke kenmerken bij kinderen (zie hieronder) is essentieel voor tijdige diagnose¹². Een tijdige diagnose is belangrijk voor optimaal ziektemanagement, voor preventie van verergering van klachten en voor het psychisch welbevinden van het individu en zijn/haar naasten. Bovengenoemde risico's en kenmerken worden als volgt gedefinieerd ten behoeve van inclusiecriteria voor vroegtijdige signalering (zie 3.3.1 Indicatie (inclusiecriteria)) en ten behoeve van de beschrijving van zorgorganisatorische aspecten (zie 4.2.3.2 Fase 2: Vroegtijdige signalering) van deze zorgfase:

- Een **risico op NF1** is de diagnose NF1 bij ouder(s) of broers of zussen.
- Een **vroeg NF1-kenmerk** is een symptoom of klacht op grond waarvan NF1 vermoed kan worden (zoals meerdere café-au-lait maculae, Lisch noduli, opticusgloom, sferoïde dysplasie (zie ook 2.5.1 Diagnostische kenmerken)).
- Een **aspecifiek kenmerk** is een kenmerk die op ontwikkelingsachterstand duidt, zoals een niet behaalde mijlpaal (op het gebied van motoriek, spraak en taal, sociaal emotioneel en groei). Een dergelijk kenmerk komt voor bij meerdere aandoeningen en is niet NF1-specifiek. Op kinderleeftijd behoren gedrags- en leerproblemen ook tot deze aspecifieke kenmerken.

3.3.1 Indicatie (inclusiecriteria)

Op de volgende zorgvragers is vroege signalering van toepassing:

- a. pasgeborenen, baby's en kinderen met verhoogd risico op NF1;
- b. baby's en kinderen met aspecifieke kenmerken;
- c. pasgeborenen, baby's en kinderen met een vroeg NF1-kenmerk.

¹² Een tijdige diagnose is een diagnosestelling vóór het 7^e levensjaar. De meeste individuen die anno 2014 onder de 17 jaar zijn hebben hun diagnose in hun eerste levensjaren gekregen (bron: achterbanraadpleging). Bij milde presentatie van meestal sporadische gevallen van NF1 kan het voorkomen dat de aandoening pas op latere leeftijd, soms volwassenleeftijd gediagnosticeerd wordt. Dit (sub-)hoofdstuk gaat niet over deze groep patiënten, gezien hier geen sprake is van vroegtijdige signalering van NF1. In hoofdstukken over preventie (3.2) en diagnose (3.4) wordt wel ingegaan op deze (inmiddels kleine) groep patiënten.

3.3.2 Behandeling en begeleiding (geïndiceerde preventie en zorg)

De behandeling en begeleiding in deze zorgfase is afhankelijk van de indicatiecategorie, namelijk:

a. Pasgeborenen, baby's en kinderen met risico op NF1

Als één van de ouders de diagnose NF1 heeft en de baby niet d.m.v. PGD-procedure is geboren, wordt aan de ouders het volgende aangeboden:

- DNA mutatieanalyse uit bloed bij het kind;
- Periodieke presymptomatische klinische screening van het kind.

De ouders kunnen kiezen voor één van de opties. Bij presymptomatische screening wordt het kind jaarlijks gezien en gecheckt op diagnostische criteria. Als het kind 6 jaar is en niet voldoet aan de klinische diagnostische, is met zekerheid te stellen dat het kind geen NF1 heeft geërfd.

b. Baby's en kinderen met aspecifieke kenmerken

Bij baby's zullen ouders, consultatiebureau- of kinderdagverblijf medewerkers de eerste problemen signaleren op het gebied van motoriek, spraak, sociaal-emotionele ontwikkeling of groei. Bij schoolgaande kinderen (vanaf 4 jaar) merkt vaak de leerkracht de eerste problemen op m.b.t. gedrag en/of leren. Het opmerken van aspecifieke kenmerken geven aanleiding tot het invoeren van hulp van de huisarts, jeugdarts van het Centrum voor Jeugd en Gezin (integrale vroeghulp) of bij duidelijke ontwikkelingsachterstand de kinderarts. Deze laatste zal vervolgens verder onderzoek doen of doorverwijzen (naar het expertisecentrum) voor verder onderzoek en diagnosestelling.

c. Pasgeborenen, baby's en kinderen met een vroeg NF1-kenmerk

Bij het signaleren van een vroeg NF1-kenmerk is het van belang dat het kenmerk als zodanig herkend wordt, d.w.z. dat de zorgverlener bekend is met NF1 en de vroege symptomen ervan [11]. Bij verdenking op NF1 op grond van vroege NF1-kenmerk(en) wordt doorverwezen (naar het expertisecentrum) voor verder onderzoek en evt. de diagnosestelling (zie 4.2.3.2 Fase 2: Vroegtijdige signalering).

Het navolgen van JGZ-richtlijnen en handreikingen door professionals in de jeugdgezondheidszorg zoals de richtlijn "Opsporing visuele stoornissen" [100], de richtlijn "Vroegsignalering van psychosociale problemen" [101], de richtlijn "Huidafwijkingen" [102], de richtlijn "Signalering en verwijscriteria bij kleine lichaamslengte" [103] en de "Handreiking Uniforme signalering van taalachterstanden bij jonge kinderen" [104] kan vroege problemen / vermoeden van NF1 aan licht brengen en tijdige doorverwijzing bevorderen.

3.4 Diagnose

3.4.1 Indicatie (inclusiecriteria)

Deze zorgfase is van toepassing op:

- personen met **risico op NF1**, d.w.z. wie een ouder, zus of broer heeft met gediagnosticeerde NF1;
- personen met een (vroeg) **NF1-kenmerk**, d.w.z. een symptoom of klacht op grond waarvan NF1 vermoed kan worden (één of meerdere diagnostische kenmerken of meerdere overige kenmerken).

3.4.2 Diagnosestelling

In 1988 zijn door "the National Institutes of Health" (NIH) in de Verenigde Staten van Amerika klinische diagnostische criteria opgesteld voor gegeneraliseerde NF1 [105] (tabel 4). Deze criteria zijn de internationaal geaccepteerde klinisch diagnostische criteria geworden en worden ook in Nederland gebruikt. In 3.4.2.1 en 3.4.2.2 worden de belangrijkste elementen uit de diagnostische zorgfase (zie richtlijn NF1 voor meer detail; [11]) opgesomd.

3.4.2.1 Klinische diagnose en differentiaaldiagnose

De klinische diagnose wordt d.m.v. differentiaaldiagnose (tabel 5 op pagina 39) gesteld op grond van de NIH criteria [105] (tabel 4, zie hieronder) en wordt met genetische-diagnose (mutatieanalyse, zie 2.3.3 Testen van de genetische afwijkingen bij NF1) bevestigd. In het geval van vroegtijdige opsporing van mogelijke familiale NF1 wordt mutatieanalyse aangeboden zonder dat eerst de klinische diagnostische criteria vervuld worden (zie in 3.3.2 a. Pasgeborenen, baby's en kinderen met risico op NF1).

De klinische diagnose NF1 wordt gesteld bij aanwezigheid van 2 of meer van onderstaande criteria
Zes of meer café au lait (CAL) maculae van 0,5 cm diameter vóór de puberteit en 1,5 cm diameter na de puberteit
Twee of meer (sub)cutane neurofibromen of één of meer plexiforme neurofibromen
Sproeten (melanotic freckling) in de oksels of liezen
Opticusglioom (optic pathway glioma)
Twee of meer Lisch noduli (iris hamartomen)
Specifieke botlaesie (zoals sfenoiddysplasie, of cortex verdunning van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudo-artrose)
Eerstegraads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria (geldt niet van kind naar ouder)

Tabel 4. Klinisch diagnostische criteria voor NF1 zoals gedefinieerd door NIH [105] en vertaald in de richtlijn NF1 [11].

Van **tijdige klinische diagnose** kan gesproken worden vóór het 7^e levensjaar. Tegen die tijd is de penetrantie namelijk bijna 100% [106]. Met voortschrijdend alertheid door zorgverleners op symptomen van NF1, wordt de diagnose steeds vroeger gesteld (bron: Achterbanraadpleging).

Andere aandoeningen met CAL, o.a.:
Legius syndroom DNA -en <i>mismatch repair</i> syndroom Kabuki syndroom Tubereuze sclerose Familiaire multipale café-au-lait vlekken Ataxia-telangiectasia (A-T)
Aandoeningen met gepigmenteerde macula
Rasopathiën (LEOPARD, Noonan, CFC, Costello syndroom) Neurocutane melanose Peutz Jegher syndroom Piebaldisme Chromosomale mozaïeken
Gelocaliseerde overgroeisyndromen
Klippel-Trenaunay-Weber syndroom Proteus syndroom
Aandoeningen met tumoren
Lipomatosis Banayan-Riley-Ruvalcuba syndroom MEN2b syndroom Fibromatose Cowden syndroom (PHTS)
Andere vormen van NF
NF2 Schwannomatose

Tabel 5. Differentiaaldiagnose van NF1 op grond van Radtke et al. (2007) [97]; Ferner et al. (2011) [59] en Shah (2010) [107].

Bij kinderen kan de diagnosestelling enige jaren duren, omdat deze groep initieel niet volledig voldoet aan de diagnostische criteria. Periodieke presymptomatische klinische screening en follow-up van kinderen met verdenking op NF1 is daarom belangrijk:

- in het geval van vermoeden van NF1 op grond van multipale CAL-maculae wordt de anamnese en lichamelijk onderzoek verricht in samenwerking met de (kinder)dermatoloog en zoals aangegeven in [Bijlage 3 CAL en verdenking NF1](#) uit de richtlijn [11].
- bij verdenking van NF1 bij het kind, wordt volledig oogheelkundig onderzoek verricht: visusbepaling, kleurenzien, gezichtsveldonderzoek, oogbolmotoriek, pupilreflexen, refractie afwijkingen, funduscopie (direct, indirect) en spleetlamponderzoek [11];
- bij atypische presentatie van de aandoening, zoals spinale NF1, zijn de criteria niet toereikend om dit subtype van NF1 al op kinderleeftijd te diagnosticeren. Bevestiging van de diagnose d.m.v. DNA mutatieanalyse is dan noodzakelijk [108].

- in het geval van vermoeden van NF1 op grond van multipale CAL-maculae moeten ontwikkelings- of intelligentieonderzoek samen wordt een screening op leer-, emotionele en gedragsproblemen uitgevoerd.

Aandachtspunten

Bij het stellen van de diagnose bij een incompleet beeld van NF1 zijn van belang: de verdeling van de cutane verschijnselen, de aanwezigheid van minor criteria voor NF1 (kleine gestalte, macrocefalie, hypertelorisme en/of thorax afwijkingen, en motorische, leer-, spraak- of gedragsproblemen), de familieanamnese voor NF1 en de anamnese voor andere medische problematiek van belang (richtlijn NF1).

Indien een incompleet beeld voor NF1 op jonge leeftijd is herbeoordeling op de leeftijd van 6 jaar, of bij nieuw optredende verschijnselen geïndiceerd. Bij verdenking mozaïek NF1 wordt followup tot het 18e jaar geadviseerd om het fenotype vast te leggen (richtlijn NF1).

3.4.2.2 Genetische diagnose

Genetische diagnose van NF1 gebeurt in Nederland d.m.v. DNA mutatieonderzoek. Indicaties voor DNA mutatieonderzoek zijn:

- bevestiging diagnose;
- atypisch fenotype voor verhelderen diagnose of bij twijfel aan de diagnose NF1;
- de wens tot prenatale diagnostiek of PGD (zie 3.2 Preventie) in geval van kinderwens.

Mutatieanalyse wordt doorgaans uit bloed, in sommige gevallen uit tumorweefsel (zie 2.3.3 Testen van de genetische afwijkingen bij NF1), verricht. Een afwijkend resultaat uit het bloed bevestigt de klinische diagnose van NF1. Een afwijkende uitslag uit één of meerdere tumorweefsels wijst op mozaïek vorm van NF1. Echter, bij normaal resultaat dient de differentiaaldiagnose (m.n. NF1 mozaïcisme) te worden overwogen.

Het standaard aanbieden van DNA mutatieanalyse aan nieuwe individuen met NF1 vindt steeds meer aanhang [109][108][110]. Sommigen pleiten ook voor de herziening en uitbreiding van de inmiddels 25 jaar oude NIH diagnostische criteria [110].

Indien een persoon in aanmerking komt voor DNA mutatieanalyse en het resultaat ervan is ofwel een 3-bp inframe deletie in exon 17 ofwel een microdeletie, dan dient de (verzorger van de) persoon met NF1 hierover geïnformeerd te worden. Belangrijk dat duidelijk wordt gemaakt dat de gevonden genotype-fenotype relatie (zie 2.3.2 Genotype-fenotype relaties) gebaseerd is op gemiddelden in de NF1-populatie, waardoor er geen garantie bestaat op een mild dan wel ernstige verloop van de ziekte.

3.5 Behandeling en begeleiding

3.5.1 Indicatie (inclusiecriteria)

Deze zorgfase is van toepassing op individuen met gediagnosticeerde NF1.

3.5.2 Behandeling

In dit subhoofdstuk, dat grotendeels gebaseerd is op de richtlijn NF1 [11], komen de behandelopties van de diverse diagnostische en overige kenmerken aan bod. Een beknopte omschrijving van het kenmerk wordt gevolgd door de beschrijving van de eventuele klachten die het veroorzaakt en de bestaande behandelopties (indien van toepassing). Waar behandelopties voor verschillende leeftijdsgroepen afwijken, wordt hier expliciet melding van gemaakt en wordt dit onder aandacht gebracht d.m.v. een aandachtspunt.

Aangezien de begeleiding en follow-up van kinderen, adolescenten en volwassenen van elkaar verschillen [11], worden deze in afzonderlijke secties beschreven voor de verschillende leeftijdsgroepen (zie [3.5.2.3 Begeleiding en follow-up](#)). De behandelingsmogelijkheden van de sociaal-emotionele problemen komen in [3.5.2.4 Sociaal-emotionele problemen](#) aan bod.

3.5.2.1 Diagnostische kenmerken

Café-au-lait maculae

Café-au-lait maculae zijn meestal het eerste opvallende kenmerk van NF1. In deze fase speelt de dermatoloog een belangrijke rol in herkenning van de maculae en de andere huidverschijnselen (zie hierna). Café-au-lait maculae zijn vlakke, doorgaans scherp begrensde vlekken in de huid, die iets donkerder zijn dan de rest van de huid. Een aantal van meer dan 6 groter dan 0,5 cm, is verdacht voor NF1. Café-au-lait maculae kunnen aanwezig zijn bij de geboorte of ontstaan op kinderleeftijd. Verwijzing op grond van café-au-lait maculae door jeugdzorgverleners gebeurt volgens de JGZ-richtlijn “Huidafwijkingen” [102].

- **Klachten en behandeling**

Café-au-lait maculae geven meestal geen klachten. Indien ze wel ernstige psychosociale klachten veroorzaken (zie [2.9.2.2 Uiterlijke kenmerken](#)), kunnen ze eventueel met een pigmentlaser behandeld worden.

Sproeten in oksels en/of liezen

Bij NF1 ontstaan sproeten ook op plekken waar de zon nooit komt: vooral in de oksels en in de liezen, maar op oudere leeftijd ook in andere plooien. Bij 80% van de kinderen met NF1 zijn de sproeten vóór het 6^e levensjaar aanwezig.

- **Klachten en behandeling**

De sproeten geven geen klachten en hoeven niet behandeld te worden.

Lisch-noduli

Lisch noduli (ook wel irishamartoom genoemd) bestaan uit pigmentcellen waarvan er plaatselijk teveel zijn in de iris. Meestal ontstaan deze rondom de puberteit. Ze veroorzaken geen klachten en leiden niet tot zichtproblemen. Een oogarts kan de aanwezigheid van Lisch noduli vaststellen met behulp van een spleetlamp.

- **Klachten en behandeling**

Lisch noduli geven geen klachten en hoeven niet behandeld te worden.

Cutane neurofibromen

Cutane neurofibromen zijn paars-, soms huidkleurig of bruinig, week-elastisch en zitten in of op de huid. Cutane neurofibromen ontstaan meestal tegen de puberteit. Zij kunnen in aantal toenemen tijdens de zwangerschap. Sommige mensen met NF1 hebben slechts enkele cutane neurofibromen, maar in zeldzame gevallen kunnen zich er heel veel ontwikkelen. Maligne ontaarding komt niet voor.

- **Klachten en behandeling**

Cutane neurofibromen kunnen jeuken, prikken en kunnen een cosmetische belasting zijn. Bij milde klachten door cutane neurofibromen wordt conservatief beleid gehanteerd. Bij erge klachten zoals pijn, jeuk of psycho sociale problemen door een afwijkend uiterlijk, is gedeeltelijke verwijdering ervan wenselijk [111], d.m.v. uitsnijden. Laserbehandeling (verdampende-laser) ter gedeeltelijke verwijdering wordt ook gebruikt [112], vooral bij grote fibromen, dan wel bij hele grote aantallen volgens de geldende richtlijn [113]. Volledige verwijdering van neurofibromen is niet mogelijk. Cutane neurofibromen recidiveren snel, waardoor vaak herhaaldelijke behandeling noodzakelijk is.

Plexiforme neurofibromen

Plexiforme neurofibromen ontstaan uit zenuwwortels en/of zenuwen. Er bestaan twee typen: nodulaire (bobbelig van vorm) en diffuse (zonder duidelijke begrenzing) plexiforme neurofibromen.

Nodulaire neurofibromen kunnen voorkomen in het hele lichaam en ook langs de wervelkolom en kunnen soms bij ingroei in het wervelkanaal druk op het ruggenmerg geven. Deze nodulaire neurofibromen kunnen ook net onder de huid te voelen zijn als ronde vast elastische knobbels en liggen los van de onder- en bovenlaag. Vaker dan de cutane/dermale neurofibromen zijn ze drukpijnlijk.

Diffuus plexiforme neurofibromen kunnen ook overal in het lichaam ontstaan uit de zenuwen. Vaak groeien deze diffuse plexiforme neurofibromen in omliggende weefsels waardoor ze slecht afgrensbaar zijn. Bij een oppervlakkige lokalisatie toont de overliggende huid soms hypertrofie, hyperpigmentatie of hypertrichosis. Diffuus plexiforme neurofibromen zijn vaak bij de geboorte reeds aanwezig, maar worden vaak pas later opgemerkt door hun groei. Plexiforme neurofibromen (zowel de nodulair als de diffuus groeiende) kunnen progressief zijn en, in tegenstelling tot cutane neurofibromen, maligne ontaarden (Maligne Perifere Nerve Sheath Tumor (MPNST's) op jong volwassen leeftijd.

- **Klachten en behandeling**

Klachten zijn afhankelijk van de locatie en bestaan vooral uit: lokale (druk)pijn, uitstralende pijn in een arm of een been, neurologische uitvalsverschijnselen. Soms kunnen ze ook blaasklachten, wisselende darmklachten tot en met darmobstructies, obstructief slaapapnoe syndroom (OSAS), visusklachten, en restrictieve longafwijkingen geven. Ook kunnen ze bloedingen en vertraagde

wondgenezing vertonen. Het zijn vooral de plexiforme neurofibromen die forse misvormingen van het lichaam kunnen geven en soms tot handicaps leiden [11].

Bij pijn, snelle groei, consistentieverandering en/of functieverlies, dient de patiënt met NF1 zich te melden en wordt na nader onderzoek bepaald of en zo ja, welke behandeling het meest geschikt is. In principe zijn er twee opties: **conservatief beleid** (afwachten) en **chirurgie**.

- Bij **conservatief beleid** van plexiforme neurofibromen (nodulair en diffuus) is monitoring van de groei essentieel, gezien de mogelijkheid van maligne ontaarding (MPNST's), vooral op jong volwassen leeftijd. Verandering van het aspect, pijnklachten of forse groei of functieverlies indiceert beeldvorming (MRI en CT) en soms een FDG-PET CT scan t.a.v. eventuele maligne ontaarding [114]. Geadviseerd wordt om alleen PET-CT-scans te verrichten in een EC.
- **Chirurgische interventie** bij plexiforme neurofibromen kan soms zinvol zijn, waarbij altijd een afweging gemaakt moet worden van de pijnklachten en/of neurologische uitval enerzijds en de risico's van een dergelijke ingreep anderzijds. Kinderen met plexiforme neurofibromen, met complicaties als luchtwegcompressie of ernstige misvorming(en), hebben meestal baat bij chirurgie [115]. Chirurgie van grote craniofaciale tumoren kunnen soms complicaties geven zoals visusproblemen en verminkingen in het gelaat en dient uitgevoerd te worden in hierin gespecialiseerde centra [61].
Bij aanwijzingen voor maligne ontaarding (snelle toename van de grootte die al dan niet gepaard gaat met (uitstralende) pijn en vaak ook radicaire uitval of een dwarslaesie) dient een naaldbiopsie te volgen [11].

Neurofibromen kunnen overall in het lichaam voorkomen, zo ook in de darmen waar ze soms een obstructie kunnen geven. Bij de persoon met NF1 met (intermitterende) buikklachten moet men hierop bedacht zijn.

Postoperatieve en chronische pijn bij kinderen dient behandeld te worden volgens de richtlijn "Pijnmeting en behandeling van pijn bij kinderen" [116].

Sfenoiddysplasie

Een (gedeeltelijke) afwezigheid van het bot aan de achterkant van de oogkas kan vóórkomen bij NF1 (bij ca. 1-5% [17]). Hierdoor is het gezicht scheef en kunnen afwijkingen aan het oog optreden. Hoewel erg zeldzaam, kan sfenoiddysplasie leiden tot een pulserende exophthalmus.

- **Klachten en behandeling**

Naast een scheef gezicht, kan ook exophthalmus optreden. Exophthalmus kan zeer nadelige gevolgen hebben voor het oog: als de oogleden niet goed meer gesloten kunnen worden, waardoor de cornea continu wordt blootgesteld aan de buitenlucht, kan uitdroging van het hoornvlies ontstaan, wat tot blijvende beschadiging hiervan kan leiden. Behandeling van sfenoiddysplasie is afhankelijk van de ernst van de aandoening en kan variëren van conservatief beleid tot uitgebreide craniofaciale chirurgie.

Pseudo-artrose

Wanneer door botdysplasie de botfragmenten na een fractuur niet goed aan elkaar vastgroeien, spreekt men van pseudo-artrose. Ongeveer de helft van de fracturen treedt op voor de leeftijd van twee jaar. Vaak wordt de voorafgaande cortexverduinning en “bowing” van de lange pijpbeenderen pas opgemerkt wanneer er een fractuur ontstaat.

- **Klachten en behandeling**

Pseudo-artrose kan de functie van een arm of been aanzienlijk verminderen. Behandeling is intensief en weinig succesvol. Preventie van fracturen bij botdysplasie/bowing is geïndiceerd middels o.a. een brace, en instructie over belasting. Pseudoartrose vermindert de functie van een arm of been aanzienlijk, en soms kan amputatie en vervanging door een prothese een betere functionaliteit geven [117].

Optic pathway glioom (OPG)

Een van de meest voorkomende tumoren bij 20% van de patiënten met NF1 is het optic pathway glioom (OPG). Dit is een laaggradige gliale tumor die kan voorkomen in de oogzenuw, chiasma of relatief zeldzaam retrochiasmaal. Het beloop van een OPG bij kinderen met NF1 is zeer verschillend van een OPG bij kinderen zonder NF1. Meestal geven zij bij NF1 namelijk weinig symptomen en is er geen groei. Ze kunnen dan onbehandeld blijven. Wanneer zij symptomen geven betreft dit bijna altijd vermindering van de visus of beperking van de gezichtsvelden en een enkele keer ook proptosis. Tot de leeftijd van 8 jaar wordt jaarlijks onderzoek door de oogarts aanbevolen om afwijkingen uit te sluiten die mogelijk zouden kunnen berusten op een opticus glioom. Bij oudere kinderen zijn symptomen vaker leidend naar de diagnose. Als bij follow-up nauwkeurig oogheelkundig onderzoek geen afwijkingen toont en er geen endocrinologische stoornissen zijn, is aanvullend beeldvormend onderzoek niet nodig. Routinematig screenen op OPG of door middel van MRI is niet zinvol bij volwassenen en kinderen zonder klinische verschijnselen.

- **Klachten en behandeling**

Klachten van een OPG kunnen zijn: scheelzien, een verminderde visus, gestoord kleuren zien, relatief afferent pupildefect, papilatrofie, en minder frequent: proptosis of hoofdpijn. In geval van een OPG met betrokkenheid van het chiasma kan er sprake zijn van braken, anorexie door disfunctie van de hypothalamus, verminderde afbuigende lengtegroei of pubertas praecox. Bij verdenking op een OPG is een MRI van hersenen en orbitae nodig voor en na contrasttoediening om de aanwezigheid te bevestigen en grootte en uitbreiding vast te stellen. Bij aanwezigheid van een OPG worden controles aanbevolen (tabel 6 uit de richtlijn [11]). In geval er weinig symptomen zijn en er geen groei is, is er geen indicatie voor behandeling. Indien een OPG bij oudere kinderen voorkomt, vertoont deze zelden progressie. Follow up middels MRI is echter geïndiceerd na deze diagnose (zie tabel 6). Bij een progressief opticus glioom of OPG moet zeer zorgvuldig worden overwogen of behandeling is geïndiceerd, aangezien spontane stilstand van groei en zelfs spontane regressie is beschreven bij NF1. Slechts bij een minderheid van deze kinderen bestaat een noodzaak tot behandeling. De indicaties zijn: vermindering van de visus, progressieve beperking van de gezichtsvelden en protrusie van de oogbol. Kinderen in Nederland worden behandeld volgens het laaggradig gliomen protocol van de SIOP (Société International d’Oncologie Pédiatrie) met chemotherapie (combinatie van Vincristine en Cisplatinum). Bij grote volumina en/of cysteuze degeneratie kan chirurgische decompressie zinvol zijn [118][119]. Radiotherapie wordt ontraden gezien het relatief grotere risico op secundaire tumorvorming en vasculopathie (zie ook onder maligniteiten in [3.5.2.2 Overige](#)

kenmerken). Gezichtsveldonderzoek kan verricht worden zodra dit betrouwbaar is, meestal vanaf de leeftijd van 6 jaar.

Tijd na diagnose	Oogheelkundig onderzoek	MRI hersenen en orbitae
1 ^e jaar	3 maandelijks	6 maandelijks
2 ^e jaar	6 maandelijks	6 maandelijks
> 2 jaar	jaarlijks	Jaarlijks (evt. lagere frequentie bij oncologische stabiele situatie).

Tabel 6 Oogheelkundige follow-up protocol voor kinderen met NF1 en een opticus glioom (uit [11]).

3.5.2.2 Overige kenmerken

Neurologische kenmerken

Hoofdpijn

Hoofdpijn bij mensen met NF1 komt veel voor, ook al op jonge leeftijd (<10 jaar) [92]. Hypertensie, verhoogde intracraniale druk of feochromocytoom kunnen (in zeldzame gevallen) mogelijke oorzaken zijn, maar er is vaak geen ernstige oorzaak te vinden. Ook moet worden nagegaan of kinderen niet relatief overvraagd worden (op school). Bij (progressieve) hoofdpijn in combinatie met alarmsymptomen wijzend op verhoogde intracraniale druk kan er sprake zijn van een hersentumor of hydrocefalus en is laagdrempelig doen van beeldvormend onderzoek middels MRI geïndiceerd [11].

- **Klachten en behandeling**

Bij kinderen wordt hoofdpijn bij voorkeur behandeld volgens de (lokale) richtlijn¹³ van het Erasmus MC/Sophia kinderziekenhuis [120]. Bij volwassenen wordt hoofdpijn bij voorkeur behandeld volgens de "Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen" [121].

Aquaductstenose

Aquaductstenose is het verschijnsel van de vernauwing van het aquaduct van Sylvius in de hersenen, waardoor de stroming van het hersenvocht tussen de hersenkamers belemmerd wordt. Hierdoor kan hersenvochtophoping ontstaan met als gevolg hydrocefalus (waterhoofd). Aquaductstenose komt voor bij een gering percentage van individuen met NF1 (bij kinderen bij ongeveer 5% [122]). In geval van een chronische dilatatie van de supratentoriële ventrikels waarbij de drukverhoudingen in evenwicht blijven kan chronische compressie van het weefsel van de hemisferen bijdragen aan stagnatie of achteruitgang van cognitieve functies.

- **Klachten en behandeling**

Hoofdpijn en visusklachten worden in dit verband verklaard door een verhoogde intracraniale druk. In geval van een obstructieve hydrocefalus door een aquaductstenose, zijn de klachten vaak misselijkheid, braken, hoofdpijn en uiteindelijk een gedaald bewustzijn. Bij obstructieve hydrocefalus door een aquaductstenose is een neurochirurgische ingreep geïndiceerd, waarbij of endoscopisch

¹³ <http://www.erasmusmc.nl/47445/674532/2253329/Hoofdpijn>

een derde ventriculo-cisternostomie wordt verricht om de liquor intern om te leiden naar de basale cisternen, of een ventriculooperitoneale (of soms ventriculo-atriale) drain wordt geplaatst voor de afvoer van het hersenvocht.

Aandachtspunt

Bij klachten, die kunnen wijzen op draindysfunctie (acuut: symptomen van verhoogde intracranieële druk; chronisch: symptomen van minder cognitief functioneren) is controle van de patiënt noodzakelijk.

Epilepsie

Epilepsie komt bij NF1 iets vaker voor dan bij de doorsnee bevolking [123]. Structurele afwijkingen in de hersenen zijn echter zelden een verklaring [124].

- **Klachten en behandeling**

Klachten zijn epileptische aanvallen (vallen, spierschokken, vreemde bewegingen maken, iets vreemds ruiken of even afwezig zijn). De diagnose epilepsie wordt na diverse neurologische en beeldvormende onderzoeken gesteld. Epilepsie is altijd een indicatie tot beeldvorming en behandeling in de vorm van anti-epileptica of chirurgie (in het geval dat medicatie bij herhaling faalt en er een duidelijk begrensde epileptogene zone geïdentificeerd kan worden [125]. Bij voorkeur wordt de richtlijn epilepsie gevolgd [126].

Hersentumoren

Zie onder maligniteiten.

Cerebro Vasculair Accident (CVA's)

Cerebro Vasculair Accidenten kunnen ontstaan door vaatocclusie of als complicatie van hypertensief vaatlijden. Het kan een complicatie zijn na bestraling van een laaggradig glioom van de oogzenuw of het chiasma [11]. Kinderen met NF1 hebben ook een verhoogd risico (2,5%) op het ontwikkelen van cerebrovasculaire afwijkingen, zoals vaatvernauwingen en ectasieën, aneurysmavorming en het moyamoya syndroom [127].

- **Klachten en behandeling**

De eerste signalen van een CVA zijn acuut ontstane verlamingsverschijnselen van het gelaat (scheefstand mond/ogen), arm/been (halfzijdig), een spraak en/of taalstoornis, en/of verminderd bewustzijn [128]. Acute en lange termijn behandeling en nazorg wordt verleend zoals beschreven in de zorgstandaard CVA/TIA [128].

Hyperintense laesies (unidentified bright objects (UBO's))

Kinderen met NF1 kunnen op MRI-scans ophelderingen vertonen van de hersenen. Er is nog veel onduidelijkheid over deze zogenaamde Unidentified Bright Objects (UBO's). UBO's geven geen klachten en verdwijnen vaak met de leeftijd. Tot nu toe is er geen verband aangetoond tussen UBO's en motorische of leerproblemen.

- **Klachten en behandeling**

UBO's geven geen klachten en hebben geen klinische consequenties, follow-up MRI-onderzoek is niet noodzakelijk.

Aandachtspunt

Er dient alertheid te bestaan op neurologische uitvalsverschijnselen en symptomen van verhoogde intracraniale druk, vooral op kinderleeftijd. Laagdrempelige analyse naar neurologische complicaties bij NF1, zoals vasculopathie en hersentumoren is geïndiceerd.

Motorische problemen

Zowel een houterige en onhandige grove motoriek, als een beperkte fijne motoriek komen veel voor bij kinderen met NF1 [82]. 40% van de kinderen met NF1 krijgt remediale hulp om hun motorische vaardigheden op school te verbeteren [129]. Meer dan de helft van de kinderen heeft schrijfproblemen [130]. De presentatie past meestal binnen het spectrum van developmental coordination disorder¹⁴. Daarbij is vaak hypermobiliteit, verminderde spierkracht en bot- en spieropbouw aanwezig, welke de problemen kunnen versterken [131][132].

- **Klachten en behandeling**

De combinatie van een slechte coördinatie en slappe spieren leidt vaak tot snel vallen, onhandig zijn, maar ook tot schrijfproblemen. Behandelingen worden in de vorm van fysiotherapie, oefentherapie (Cesar) of ergotherapie gegeven, waarbij het verstandig is om duidelijk haalbare doelen te formuleren. Cluster 3 onderwijs en/of mytylonderwijs kan geïndiceerd zijn bij achterstand in motorische vaardigheden.

Slaapproblemen

Kinderen en volwassenen met NF1 rapporteren frequent slaapproblemen (bron: Achterbanraadpleging). Bij kinderen wordt een prevalentie van 13-86% gerapporteerd in vergelijking met 11-37% in de gewone bevolking [133]. Volwassenen studies rapporteren slaapproblemen tot 69% en 21% overmatige slaperigheid overdag [134]. Het betreft vaak moeite met inslapen en doorslapen; waarschijnlijk berust dit op een verminderde melatonine excretie. De slaapproblemen beïnvloeden school- en/of werkprestaties, geheugen en cognitie.

- **Klachten en behandeling**

Moeite met inslapen en doorslapen, concentratieproblemen, vermoeidheid. Naast maatregelen met betrekking tot een betere slaaphygiëne kan behandeling met melatonine een goed effect hebben [11].

Cognitieve- en gedragsproblemen

Onder dit neurologische domein vallen IQ, spraak- en taalproblemen, diverse niet specifieke en specifieke leer- en geheugenproblemen, executieve functiestoornissen, aandachts- en gedragsproblemen [82]. Diagnostiek en ondersteuning bij cognitieve en gedragsproblemen komen na de opsomming van de diverse kenmerken aan bod.

¹⁴ Gebaseerd op bevindingen van dr. A. Rietman (artikel in voorbereiding)

IQ

De IQ-scores zijn gemiddeld circa 10 punten lager bij kinderen met NF1 vergeleken met niet aangedane familieleden. Ongeveer 4-8 % van de personen met NF1 is verstandelijk beperkt (IQ<70) [130]. Veel IQ testen maken onderscheid tussen het *performaal IQ* (nodig voor ruimtelijke vaardigheden als puzzelen, lego bouwen en natekenen) en het *verbaal IQ* (nodig voor talige vaardigheden als lezen, woorden onthouden, maar ook rekenen en het onthouden van cijfers). Bij een ontwikkelingsleeftijd ouder dan zes en een half jaar kan zowel de performale als verbale intelligentie bepaald worden. Het *performaal IQ* van kinderen met NF1 is vaak lager dan het *verbaal IQ*, maar dit hoeft niet altijd zo te zijn; het omgekeerde wordt ook wel gezien in de praktijk.

Spraak- en taalproblemen

Bij 30-40% van de kinderen met NF1 komt een spraakstoornis en vaak ook een taalstoornis voor. Karakteristiek zijn de enigszins nasale, wat langzame spraak, afwijkende intonatie, monotonie, tremor en niet variërend volume. Veel mensen met NF1 hebben een verminderd taalbegrip, moeite met het vinden van de juiste woorden en het structureren van een verhaal. Tevens hebben ze moeite met het interpreteren van non-verbale communicatie [82][135]. Volwassenen met NF1 kunnen ook problemen hebben met horen en stotteren [136].

Het is belangrijk dat jonge kinderen met NF1 met ontwikkelingsproblemen op het gebied van spraak en taal alléén en zonder bijkomende problemen, doorverwezen worden naar een (pre)logopedist. Kinderen bij wie spraak- en taalproblemen gepaard gaan met andere zogenoemde "diffuse" en/of sensomotorische ontwikkelingsproblematiek worden meestal doorverwezen naar de kinderafdeling van een revalidatiecentrum. Mochten er duidelijke spraak-/taalproblemen zijn die nader onderzocht moeten worden, wordt het kind doorverwezen naar een audiologisch centrum (indien gecombineerd met gehoorproblematiek) of een afdeling voor diagnostiek en behandeling van ontwikkelingsproblematiek of kinderpsychiatrische aandoeningen (bij autisme).

Visueel ruimtelijk inzicht

Visueel-ruimtelijk inzicht bij kinderen met NF1 is vaak verstoord. Hierdoor kunnen ze afstanden en verhoudingen slecht schatten en de verbanden in visuele informatie moeilijk zien [137]. In het dagelijkse leven hebben kinderen hierdoor moeite met puzzelen, kaart lezen, tekenen, wiskunde, vangen van een bal en schatten van afstanden in het verkeer [138].

Geheugen

Geheugen voor visueel-ruimtelijke informatie is vaak aangetast, net als het werkgeheugen, dat zich al op een leeftijd van 5 jaar kan uiten [139].

Executieve functies (controlefuncties)

Executive functies zijn vaardigheden op het gebied van regulatie en controle van emoties en handelingen. Voorbeelden zijn probleemoplossend vermogen, aandacht kunnen volhouden en verdelen, eigen gedrag kunnen aanpassen, plannen van gedrag bij onverwachte situaties, maar ook responsremming [137]. Een hele reeks van problemen met controlefuncties zijn gerapporteerd in de literatuur (voor overzicht zie [137]).

Aandacht- en gedragsproblemen

Ongeveer 60% van de kinderen met NF1 heeft concentratieproblemen, waarvan ongeveer 38% ook druk gedrag of impulsiviteit vertoont en voldoet aan de criteria van ADHD [130]. Symptomen van ADHD kunnen blijven bestaan op volwassen leeftijd en uiten zich op vergelijkbare manier als bij volwassenen met ADHD zonder NF1 [140]. Ook kunnen deze problemen vóórkomen in het kader van een autisme spectrum stoornis.

- **Behandeling**

De behandeling van de specifieke gedragsproblemen bij NF1 is niet anders dan bij mensen zonder NF1 en gebeurt bij kinderen en jeugdigen volgens de multidisciplinaire richtlijn ADHD [141]. Bij kinderen met gedragsproblemen kan gedragstherapie of een andere vorm van pedagogische of psychologische ondersteuning ook hulp bieden. Omdat bij gedragsproblemen het gehele gezin betrokken is, kan ouderbegeleiding of gezinsondersteuning nodig zijn [138]. Belangrijk is om rekening te houden met het risico van psychofarmaca bij bestaand glaucoom.

Ongeveer 45% van de kinderen met NF1 laat kenmerken van autisme spectrum stoornissen (ASS) zien, waarvan ongeveer 25% voldoet aan de diagnostische criteria van ASS [142]. Behandeling gebeurt volgens de multidisciplinaire richtlijn diagnostiek en behandeling autismespectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen [143] en bij volwassenen volgens de multidisciplinaire richtlijn behandeling autismespectrumstoornissen bij volwassenen [144]

Schools leren

NF1 heeft duidelijk effect op schoolprestaties [129]. Schattingen van de frequentie van leerproblemen lopen uiteen van 30-65% van de kinderen met NF1 [137]. De helft ervan heeft zogenaamde specifieke leerproblemen, d.w.z. dat een kind specifiek op één (of een paar) vlakken veel lager presteert dan verwacht op grond van zijn/haar intelligentie, bijvoorbeeld alleen bij spelling of bij rekenen. Bijvoorbeeld dyslexie komt vaker voor bij kinderen met NF1 [145].

Een aantal factoren kunnen de leerprestaties negatief beïnvloeden:

- Lager IQ dan gemiddeld.
- Concentratieproblemen en beweeglijkheid, al dan niet in de vorm van ADHD, hebben een negatieve invloed op de leerprestaties.
- Dyslexie veroorzaakt lees- en spellingsproblemen, ook andere leerproblemen kunnen een nadelige rol hebben bij het leren (problemen met rekenen).
- Een zwak werkgeheugen kan ervoor zorgen dat kinderen onder andere moeite hebben met begrijpend lezen.
- Een gebrekkig visueel-ruimtelijk inzicht kan rekenproblemen veroorzaken (geometrie, visuele voorstelling van getallen en informatie halen uit plaatjessommen is moeilijk).
- Verminderde controlefuncties kunnen tot problemen leiden in de klas: het gebrek aan cognitieve flexibiliteit, een rigide leerstijl kunnen ervoor zorgen dat kinderen met NF1 veranderingen moeilijk kunnen accepteren en zich daar moeilijk aan aanpassen. Afwijken van de routine door de leerkracht kan ook angstklachten veroorzaken. Daarnaast kan het moeilijk zijn voor kinderen met verminderde controlefuncties om te beginnen en eindigen met een opdracht, en de tijd in de gaten te houden [137].

Aandachtspunten

Alertheid op eventuele problemen met concentratie, executieve functies, visueel-ruimtelijk inzicht en het visueel-ruimtelijk geheugen is geboden, omdat in lagere klassen deze problemen de prestaties nog vaak niet negatief beïnvloeden, i.t.t. het voorgezet onderwijs.

Bij kinderen met NF1 gaan concentratieproblemen niet altijd gepaard met druk gedrag (ADHD). Hierdoor worden aandachtsproblemen vaak verward met dromerigheid en afwezigheid.

Diagnostiek en ondersteuning bij cognitieve en gedragsproblemen

In de brochure over sociaal-emotionele en leerproblemen bij kinderen en jongeren [138] wordt gedetailleerd ingegaan op de aanpak van cognitieve en gedragsproblemen bij kinderen en jongeren met NF1. Met betrekking tot de aanpak van de problemen zijn de volgende adviezen van belang:

- Goede ondersteuning en begeleiding zijn pas mogelijk nadat de problemen gedetailleerd in kaart zijn gebracht door experts (neuropsycholoog, orthopedagoog, kinderfysiotherapeut, logopedist en eventueel een psychiater) die kennis en ervaring hebben met NF1 gerelateerde problematiek.
- Tijdens de diverse behandelingstrajecten is belangrijk om het effect van begeleiding of therapie te blijven vervolgen.
- Ouders spelen een belangrijke rol in het stimuleren van hun kind met NF1 op diverse vlakken, zoals bij de ontwikkeling van visueel-ruimtelijk inzicht, fijne motoriek, sociale vaardigheden en executive functies.

Aandachtspunt

(Neuro)psychologisch onderzoek met focus op de brede presentatie van leer- of gedragsproblemen bij NF1 wordt laagdrempelig geadviseerd, en is routinematig te overwegen bij leeftijden van schoolkeuze en beroep (6, 11 en 15-16 jaar).

Daarnaast dient alertheid te zijn op het ontwikkelen of bestaan van autistische kenmerken, AD(H)D, angst- en stemmingsstoornissen, eventueel zelfs persoonlijkheidsproblematiek; daarvoor is ook psychiatrische betrokkenheid bij de onderzoeken noodzakelijk.

Begeleiding en ondersteuning in het onderwijs, bij het vinden en houden van betaald werk en andere vormen van sociaal-maatschappelijke participatie komen in [3.6 Sociaal-maatschappelijke participatie en relapspreventie](#) aan bod.

Oogheelkundige kenmerken

Overige oogheelkundige afwijkingen bij NF1 (voor diagnostische afwijkingen zie [3.5.2.1 Diagnostische kenmerken](#)) kunnen zijn:

Cornea afwijkingen

Zeer zelden kunnen neurofibromen ook in de cornea ontstaan bij mensen met NF1 [146].

- **Klachten en behandeling**

Klachten kunnen zijn een verminderde visus of irritatieklachten. Behandelingen zijn meestal conservatief. Bij bedreigde visus kan een corneatransplantatie worden overwogen.

Glaucoom

Glaucoom is een ziekte van het oog waarbij schade aan de zenuwvezels en de oogzenuw ontstaat wat leidt tot uitval van het gezichtsveld. De belangrijkste risicofactor is een verhoogde oogdruk [147]. Glaucoom bij NF1 kan ook aangeboren zijn [148], maar ook ontstaan door een neurofibroom in de iris [149].

- **Klachten en behandeling**

Glaucoom geeft in het begin geen klachten, maar naarmate de tijd vordert, zal de gezichtsscherpte afnemen. Een te laat ontdekt glaucoom kan een sterk verminderd zicht en uitval van het gezichtsveld veroorzaken. Wanneer glaucoom wordt vastgesteld dan kan deze behandeld worden volgens de daarvoor geldende richtlijn van de European Glaucoma Society [150].

Afwijkingen van de chorioidea

Tussen de 80-100% van kinderen en adolescenten vertonen afwijkingen in het vaatvlies [151][152]. Bij volwassenen zijn dergelijke afwijkingen ook gevonden [153].

- **Klachten en behandeling**

Meestal geven deze afwijkingen geen klachten en hoeven niet behandeld te worden.

Strabismus

Scheelzien is bij NF1 een reden voor oogheelkundig en orthoptisch onderzoek, aangezien dit de presentatie van een opticusglioom kan zijn.

- **Klachten en behandeling**

Klachten kunnen zijn: Ontwikkeling van een lui oog [154]. Bij kinderen jonger dan 7 jaar kan amblyopie door scheelzien behandeld worden door een orthoptist door afplakken van het goede oog en intensieve begeleiding. Bij oudere kinderen kan dubbelzien optreden. Behandeling is afhankelijk van de reden van strabismus, mogelijk een scheelzien operatie [154].

Myopie

Myopie kan gepaard gaan met OPG bij personen met NF1 [155]. Orbitale plexiforme neurofibromen kunnen ook myopie veroorzaken [156]. Myopie komt vaker voor bij NF1 dan bij de normale populatie van jonge volwassenen (24% tegen 19%) [157].

- **Klachten en behandeling**

Beelden in de verte zijn onscherp [158]. Behandeling van ernstige progressieve myopie is medicamenteus met cycloplegie.

Hypertelorisme

Zie orthopedische kenmerken.

Gevolgen van neurofibromen rondom het oog

In het geval dat neurofibromen in het ooglid, wenkbrauwen en gezicht voorkomen wordt over orbitofaciale neurofibromatose (OFNF) gesproken¹⁵ [66]. OFNF treedt op bij 1-22% van de individuen met NF1 [159].

- **Klachten en behandeling**

Vooral op de oogleden kunnen de neurofibromen erg veel visusklachten veroorzaken en misvorming in het gezicht geven [67][159]. Ander klachten kunnen zijn: gezwollen ooglid, ptosis, proptosis, botdysplasie, afwijkende oogbolpositie [159]. Handelingsopties zijn in selectieve gevallen chirurgisch, na multidisciplinair overleg tussen oogarts, plastisch chirurg en neurochirurg.

Congenitale ptosis

Ptosis kan een gevolg zijn van een plexiform neurofibroom dat gelokaliseerd is in de orbitae.

- **Klachten en behandeling**

Hierdoor kunnen visuele problemen optreden, waarvoor oogonderzoek nodig is en overleg tussen oogarts en plastische chirurg over behandeling [11], die chirurgisch van aard is.

Behandelende oogartsen dienen op te hoogte te zijn van de richtlijn “Visusstoornissen, revalidatie en verwijzing” en het individu met NF1 en indicatie door te verwijzen naar een geschikte revalidatie-instelling [160].

Orthopedische kenmerken (specifieke botlaesies)

Dysplasie van de lange pijpbeenderen

Specifiek voor NF1 is cortexverdunding van de lange pijpbeenderen, leidend tot anterolaterale bowing van tibia en/of fibula, soms radius. De prevalentie is 3% in NF1 populatie, echter een anterolaterale bowing met of zonder pseudo-artrose bij een zuigeling berust in meer dan 50% van de gevallen op NF1 [59].

- **Klachten en behandeling**

Bij congenitale bowing van de lange pijpbeenderen bij een zuigeling is er een hoge verdenking op NF1. Vroege orthopedisch therapie is nodig ter voorkoming van pseudo-arthrose, zoals een brace en voorzorgsmaatregelen qua belasting.

Scoliose (idiopathisch en dystrofisch)

Bij 5-10% van de mensen met NF1 komt scoliose voor [161]. Deze wordt meestal tussen het 6^e en 10^e levensjaar vastgesteld. Zowel idiopathische en dystrofische scoliose treden op bij NF1 [162]. De idiopathische scoliose bij NF kent een vergelijkbare benadering als het voorkómen ervan zonder NF1, namelijk monitoring progressie in periode van forse lengtegroei, en houdingsadviezen. De dystrofische vorm is zeer progressief en heeft een slechte prognose. Bij vaststellen van scoliose is klinische beoordeling ten aanzien van het bestaan van paravertebrale neurofibromen geïndiceerd. Een röntgenfoto van de wervelkolom voldoet ter uitsluiting van werveldysplasie. Bij palpabele paravertebrale neurofibromen bij lichamelijk onderzoek, of verwijde foramina op de wervelkolomfoto, is een MRI te overwegen, vooral bij progressie van scoliose.

¹⁵ Er kunnen ook andere termen gebruikt worden, afhankelijk van de exacte richting van uitbreiding op het gezicht en/of hals (zie 2.4.6).

- **Klachten en behandeling**

Bij jonge mensen met NF1, is de scoliose vaak licht en veroorzaakt weinig ongemakken. Met de leeftijd verergert de kromming meestal en kunnen verschillende **scolioseklachten** ontstaan: pijn, vermoeidheid, chronische spierspanning, ademhalingsproblemen.

Voor de idiopathische vorm volstaan houdingsadviezen en follow-up middels lichamelijk onderzoek en volgens de richtlijn "idiopathische scoliose"[163] . Bij de dystrofische vorm is chirurgie geïndiceerd indien de scoliose tot ernstige complicaties leidt: chronische pijn, beschadiging van organen en/of opvallende misvormingen [164].

Dysplasie van de wervels

Bij personen met NF1 kunnen er misvormingen aan het ruggenmerg ontstaan die de vliezen van het ruggenmerg doen uitpuilen, (uitstulping van de dura). Bij jonge kinderen kan er een haarkrans groeien op de plek van de vertebrale dysplasie. Een dysplastische cervicale wervelkolom kan aanleiding geven tot atlanto-axiale dislocatie en instabiliteit. In dat geval kunnen bij een operatie complicaties optreden ten gevolge van hyperextensie van de nek bij intubatie. De betrokken specialisten bij een operatieve ingreep (vooral anesthesist) dient geïnformeerd te zijn over deze mogelijke complicatie. Het is een overweging om pre-operatief röntgenfoto's te maken (zie NF1-richtlijn voor meer informatie: [11]).

- **Klachten en behandeling**

Zolang er geen groei optreedt, is geen behandeling nodig. Chirurgie brengt grote risico's met zich mee.

Osteoporose

Mensen met NF1 hebben een lagere botdichtheid dan leeftijdsgenoten variërend van osteopenie tot osteoporose. De etiologie is onbekend maar bijdragende factoren zijn de verminderde lichamelijke inspanning en sportparticipatie.

- **Klachten en behandeling**

Optimalisatie van vitamine D en calciumstatus is geïndiceerd, maar standaard suppletie verbetert de botdichtheid niet. Diagnostiek en behandeling lijken vooral geïndiceerd bij signalen van gestoorde botopbouw, zoals verminderde groeisnelheid (afbuiging groeicurve), botdeformaties (progressie van scoliose), botdysplasie of fractures [11]. Bij volwassenen dienen de richtlijnen "Osteoporose en Fractuurpreventie" [165] en/of "Osteoporose" gevolgd te zijn [166].

Hemihypertrofie/gigantisme

Buitenproportionele groei kan bij elk deel van het lichaam voorkomen. De overgroei kan al dan niet geassocieerd zijn met een plexiform neurofibroom. De afwijking kan zich beperken tot de huid en subcutis of zich uitbreiden tot spieren en skelet en tot ernstige misvormingen leiden.

- **Klachten en behandeling**

Klachten zijn meestal pijn en psychisch van aard als gevolg van misvormingen. Behandeling bij verdere groei (van het onderliggende plexiforme neurofibroom) en/of (psychische) klachten bestaat uit gedeeltelijke verwijdering van de plexiforme neurofibroom waarbij omliggende weefsel zo veel mogelijk wordt gespaard [167]. In geval van fors beenlengte verschil is interventie gedurende de

groeispuurt te overwegen, waarbij timing afhankelijk is van het beenlengte verschil en de groeisnelheid, in overleg met orthopeed.

Kleine gestalte

Ongeveer 30% van de NF1 patiënten zijn gemiddeld kleiner dan op grond van de ouderlengte te verwachten is [161]. Vaak is er ook enige disproportie (relatief langere zithoogte). Sporadische NF1 blijkt vaker geassocieerd te zijn met kleine gestalte [168]. Kleine gestalte kan geassocieerd zijn met groeihormoondeficiëntie.

- **Klachten en behandeling**

Klachten zijn vooral psychosociaal van aard (o.a. verminderde eigenwaarde, laag zelfbeeld, depressie). Bij een aangetoonde groeihormoondeficiëntie vindt suppletie plaats met groeihormoon. In fysiologische dosering is er geen groeipotentieërend effect van groeihormoon op neurofibromen bekend [169]. Bij een normaal groeihormoonprofiel heeft groeihormoonsuppletie geen effect op de kleine lengte bij NF1.

Thorax abnormaliteiten (pectus excavatum (trechterborst))

Bij pectus excavatum ligt het borstbeen in relatie tot de rest van de borstwand te diep.

- **Klachten en behandeling**

Een trechterborst kan klachten veroorzaken aan hart en longen. Bij zowel kinderen als volwassenen is chirurgische behandeling mogelijk, waarbij met behulp van een kijkoperatie een stalen beugel in de borstholte wordt geplaatst (Nuss bar)[170].

Cranio-faciale abnormaliteiten

Hypertelorisme

Een wijde oogstand hoort bij het "facies neurofibromatosis", met een brede neusrug, pigment-afwijkingen ("dirty skin") en asymmetrie in het gezicht. Ongeveer 63% van de kinderen met NF1 heeft hypertelorisme [171].

- **Klachten en behandeling**

Een wijde oogstand geeft meestal geen fysieke klachten en veroorzaakt in enkele gevallen achteruitgang van de visus. De meeste problemen bij hypertelorisme zijn psychosociaal van aard (laag zelfbeeld, gepest worden). In sommige gevallen wordt chirurgische correctie toegepast tijdens kinderleeftijd [172].

Macrocefalie

Schedelomtrekken boven de +2SD worden gezien bij 45% van de individuen met NF1 die geen hydrocefalus hebben [161] [173]. Het wordt veroorzaakt door toegenomen hersenvolume. Macrocefalie kan een teken zijn van abnormale hersenontwikkeling, o.a. toename van witte stof volume [173].

- **Klachten en behandeling**

Macrocefalie zonder hydrocefalus geeft meestal geen (neurologische) klachten.

Endocrinologische kenmerken

Centrale pubertas praecox

Voortijdige puberteit komt bij 2,5% tot 3% van de kinderen met NF1 voor in vergelijking met 0.06% in de doorsnee bevolking [174]. Centrale pubertas praecox is geassocieerd met opticus- en chiasma glioom maar kan ook zonder afwijkende bevindingen op de MRI voorkomen.

- **Klachten en behandeling**

Gedragsproblemen bij jongens en slechtere psychosociale aanpassingsvermogen bij zowel jongens en meisjes (zonder NF1) zijn gerapporteerd [175]. Behandeling vindt plaats met een LHRH analoog net als bij kinderen zonder NF1 om de ontwikkeling van de puberteit af te remmen of te stoppen.

Groeihormonodeficiëntie

Zie kleine gestalte.

Overmaat aan groeihormoon

Overmaat aan groeihormoon bij NF kan optreden in associatie met opticusglioom en kan bijdragen aan de groei van het glioom.

Alle kinderen met NF1 en groeiende chiasmale of hypothalamische tumoren en overgroei-presentatie (d.w.z. versnelde groei zonder puberteit) dienen onderzocht te worden voor eventuele overmaat aan groeihormoon en voortijdige puberteit [176]. Ook kan overgroei een eerste signaal zijn van hypothalamische/chiasmale problematiek.

Darmtumoren

Zie onder maligniteiten.

Feochromocytoom

Zie onder maligniteiten.

Vasculaire kenmerken

Er zijn verschillende vasculaire problemen en anomalieën beschreven bij NF1. Er kunnen vasculaire laesies nieuw ontstaan, maar ook bestaande laesies kunnen verergeren [177]. Studies aan vasculaire problemen zijn vooral bij kinderen met NF1 verricht en laten zien dat ongeveer 5% cerebrovasculaire afwijkingen heeft [178] waarvan het moyamoya syndroom de meest voorkomende (3-5%) is [179]. Bij kinderen komt daarnaast aorta- en nierarteriestenose voor, dat vaak ontdekt wordt als het kind langere tijd ernstige hypertensie vertoont [177]. Op de huid ziet men met enige regelmaat naevi anaemici.

Nierarteriestenose

Nierarteriestenose komt ook bij volwassenen met NF1 voor. Een nierarteriestenose is een vernauwing in één of meerdere nierslagaders. Dit kan leiden tot hoge bloeddruk (hypertensie) en/of achteruitgang van de nierfunctie.

- **Klachten en behandeling**

Vasculaire afwijkingen geven meestal - behalve hypertensie - geen symptomen of klachten.

Behandelingsopties zijn niet anders dan bij mensen zonder NF1 en volgens de aanbevelingen in de richtlijn “Hypertensieve crisis” [180]. Ook is het belangrijk dat zorgverleners op de hoogte zijn van de Europese hypertensierichtlijnen¹⁶.

Pulmonalisstenose

Pulmonalisstenose is een vernauwing van de klep tussen longslagader en rechterventrikel. Cardiovasculaire afwijkingen komen bij ongeveer 2-3% van de NF1 patiënten voor [181], maar bij het NF1 microdeletie syndroom is dit rond de 11% [182].

- **Klachten en behandeling**

Bij ernstige pulmonalisstenose kan vermoeidheid en/of kortademigheid voorkomen.

Behandelingsopties zijn niet anders dan bij mensen zonder NF1.

Hypertensie

Hypertensie bij NF1 komt vaker voor dan bij mensen zonder NF1. Meestal is hypertensie bij adolescenten en volwassenen idiopathisch, maar kan duiden op (gedeeltelijke) afsluiting van de nierslagader of de aanwezigheid van een feochromocytoom (zie maligniteiten). Bij hypertensie bij een patiënt met NF1 moet altijd gedacht worden aan een onderliggende complicatie bij NF1, zoals feochromocytoom en renale oorzaken. Er moet ook gezocht worden naar ‘gewone’ oorzaken van hypertensie zoals parenchymafwijkingen (DMSA), nierfunctiestoornissen, medicatie en leefstijl.

Aquaductstenose

Zie onder Neurologische kenmerken.

Aandachtspunt

Jaarlijks bloeddrukcontrole is geïndiceerd bij NF1 patiënten ter detectie van hypertensie. Diagnostiek bij hypertensie richt zich op mogelijke complicaties van NF1 (feochromocytoom, nierarteriestenose) en ‘gewone’ renale oorzaken.

Dermatologische kenmerken

Pruritus

Jeuk bij NF1 kan een subtiel symptoom zijn van tumoren bij kinderen [183] en beïnvloedt negatief de kwaliteit van leven [184]. Jeuk kan door vele mechanismen ontstaan (o.a. door beschadiging of afknellen van zenuwen) en bij bekendheid daarvan, kan gericht medicinaal behandeld worden [185]. Er is nog weinig bekend van de mogelijke oorzaak of oorzaken van jeuk bij NF1 [186]. Een dermatoloog kan andere veel voorkomende oorzaken van jeuk eerst uitsluiten.

- **Klachten en behandeling**

Jeuk dwingt tot krabben en wrijven. Bij de behandeling kan o.a. het medicijn ketotifen worden gebruikt.

¹⁶ <http://www.cvgk.nl/d/1218/nieuwe-europese-hypertensierichtlijnen-%E2%89%A4-140-mm-hg-voor-iedereen>

Subcutane neurofibromen

Deze neurofibromen groeien uitgaande van zenuwen in een diepere huidlaag. Zij zijn vaak onopvallend, rond van vorm en voelen vast aan. Ze treden doorgaans op jong volwassen leeftijd op. Het risico dat deze gezwellen kwaadaardig worden is zeer klein [11], maar er zijn aanwijzingen dat deze typen neurofibromen geassocieerd zijn met toegenomen mortaliteit [184].

- **Klachten en behandeling**

Subcutane neurofibromen kunnen pijn veroorzaken, vooral als ze op plaatsen zitten waar ze vaak onder druk staan, zoals op de behaarde hoofdhuid, ter hoogte van de kledingranden, of op plaatsen waar b.v. de zitting of rugleuning van een stoel drukt. In dat geval lijkt chirurgie wel bijdragend [11]. Subcutane neurofibromen kunnen ook een doof gevoel en tintelingen veroorzaken [59].

Tumoren van de vingertoppen

Er kunnen in de vingertoppen en onder het nagelbed kleine gezwellletjes - glomus tumoren - voorkomen, al is het erg zeldzaam [187][188]. De glomus lichaampjes zorgen normaal voor regulatie van de perifere bloedstroom en lichaamstemperatuur.

- **Klachten en behandeling**

Deze tumoren veroorzaken veel pijn, de pijn is afhankelijk van de omgevingstemperatuur (meer pijn bij kou) en druk. Volwassenen met NF1 lopen soms jaren rond met pijn in de vingertoppen en weten niet weten waar het vandaan komt. Er is niets te zien aan de vingertop. Het kan op een eenvoudige manier behandeld worden, door onder een plaatselijke verdoving het gezwellletje onder het nagelbed weg te halen. Het is het gevolg van de NF1, maar het kan ook voorkomen bij mensen zonder NF1. Bij mensen met NF1 kunnen er bij meerdere vingers glomus tumoren voorkomen. Hetzij op hetzelfde moment of een aantal jaren later. Het kan ook onder de teennagels voorkomen.

Juveniel xanthogranuloom

Een juveniel xanthogranuloom (JXG) is een goedaardig huidafwijking te herkennen als een paars- tot soms oranje-bruine uiteindelijk vaak rood-gelige, vast aanvoelende verhevenheid met een doorsnede variërend van 0,5-2 cm. Het voorkomen in de algemene populatie is niet exact bekend, maar het wordt beschouwd als een vrij zeldzaam huidprobleem. Men ziet ze meestal bij jonge kinderen (soms al direct bij de geboorte) in het hoofd-hals gebied of de luierstreek. Er wordt in de literatuur voor gepleit om bij kinderen tot 2 jaar JXG op te nemen in de diagnostische criteria voor NF1 [189]. Het aantal kan per kind verschillen. Het komt bij tenminste 30% van de kinderen jonger dan 2 jaar met NF1 voor (in retrospectief onderzoek)[189][190] Met het stijgen van de leeftijd nam het aantal af.

- **Klachten en behandeling**

Meestal geven JXG geen klachten. Een enkele keer kan er een wondje in ontstaan dat pijnklachten kan geven. Zelden komt een JXG in het oog voor en begeleiding door de oogarts is dan noodzakelijk. De meeste JXG verdwijnen vanzelf in de loop van de tijd (maanden tot een paar jaar).

Naevus anemicus

Een naevus anemicus kan men herkennen aan een bleek gebied in de huid dat veroorzaakt wordt doordat de oppervlakkige bloedvaatjes ter plekke blijvend samentrekken. De bleekheid berust niet op pigmentverschil met de omgevende huid. Door stevig over de rand van de bleke vlek te wrijven wordt deze beter zichtbaar. Dit komt omdat als reactie op het wrijven de bloedvaatjes in de gewone huid rond de laesie wijf open gaan

staan en die huid daar roder wordt. Ook bij het warm worden van de huid (waardoor vasodilatatie in de niet aangedane huid) wordt de naevus anemicus beter zichtbaar (bijvoorbeeld bij baden). Men ziet ze meestal in de nek of op het bovenste deel van de romp. De plek kan van heel klein tot wel handgroot zijn en ook vloeien meerdere kleine laesies wel met elkaar samen tot een groot gebied. Soms zit er een wijnvlek vlak naast. De naevus blijft het gehele leven aanwezig. Het wordt zichtbaar bij de geboorte of in de loop van de kinderjaren[191]

- **Klachten en behandeling**

Een naevus anemicus geeft, behoudens cosmetische klachten, geen problemen. De cosmetische klachten kunnen zo nodig middels camouflage verholpen worden, er bestaat helaas geen adequate therapie.

Hyperelasticiteit van de huid in combinatie met hypermobiliteit

Elasticiteit van de huid is de mate waarin je de huid uit kunt rekken. Dit kun je vrij objectief meten door bijvoorbeeld bij een 90° gebogen arm de huid op de elleboog uit te rekken, de afstand van elleboog tot uiterste rekstand te meten en bij loslaten te bepalen of de huid weer geheel naar de oorspronkelijke toestand terugkeert. Bij NF1 blijkt de huid een grotere elasticiteit te bezitten dan bij controle personen. Het terugkeren van de huid naar de toestand vóór oprekken is vergelijkbaar met controles, echter boven neurofibromen keert de huid minder snel naar de normale positie terug [192]. Met betrekking tot hypermobiliteit/instabiliteit van de gewrichten in neurofibromatosis type 1 zijn geen uitgebreide onderzoeken in de literatuur verricht. De meldingen betreffen een enkel case-report.

- **Klachten en behandeling**

Klachten van hyperelasticiteit zijn gering, maar het niet geheel terugkeren naar de oorspronkelijke stand na rek boven een neurofibroom kan leiden tot problemen bij het mooi genezen van de huid na een excisie van een neurofibroom [191].

Lymfoedeem

Lymfoedeem wordt veroorzaakt door een verstoring van het evenwicht tussen lymfe-aanvoer en -afvoer, bij NF1 zijn aanwijzingen voor een verstoring van het lymfatische vaatbed [193][194]. Bij lymfoedeem ziet men dat het lichaamsdeel, bijvoorbeeld een arm of been, langzaam dikker wordt. Bij onderzoek kan men in het dikkere gebied een putje drukken (men duwt als het ware vocht weg), dit wordt wel 'pitting' oedeem genoemd. Op den duur, als de dikte aanwezig blijft is het vocht zó georganiseerd dat een putje drukken niet meer mogelijk is, dan spreekt men van 'non-pitting' oedeem. Lymfoedeem moet worden onderscheiden van oedeem veroorzaakt door veneuze insufficiëntie of cardiaal geïnduceerd oedeem. Lymfoedeem en lymfvatverwijding wordt ook beschreven in het kader van plexiforme neurofibromen.

- **Klachten en behandeling**

Afhankelijk van de plaats waar het oedeem zit variëren de klachten. In eerste instantie bijvoorbeeld een zwaar en dik been, of als het in de thorax-holte zit benauwdheid. Oedeem van armen en benen kan met name in de 'pitting' oedeem fase het best behandeld worden met een compressie verband of elastische kous.

Als het lymfoedeem langer bestaat heeft compressie een minder goed effect. De huid kan dan dikker, vaster en soms hobbelig worden. De kans op infectie in de huid neemt toe en bij rood worden van een lymfoedeem gebied moet over het algemeen snel met antibiotica behandeld worden.

Maligniteiten

Maligne tumoren bij NF1 kunnen ontstaan tijdens kinder- en volwassen leeftijd. Mensen met NF1 hebben een extra kans van 8-13% bovenop het life-time bevolkingsrisico van ca. 40% [195] op maligniteiten (exclusief gliomen van het visuele systeem). Hiervan zijn de MPNST's (vooral bij jong-volwassenen) de meest voorkomende. Vooral op de kinderleeftijd komen rhabdomyosarcomen, gliomen en neuroblastomen voor. MPNST's, gastro-intestinale tumoren (GIST), somatostatinomen, borstkanker en feochromocytomen komen vooral bij volwassen NF1 patiënten voor [196]. Het NF1-gen is bij meerdere typen tumoren (niet met NF1 geassocieerd) gemuteerd [197]. Zorgverleners dienen op de hoogte te zijn van de richtlijn "Herstel na kanker" [198].

Maligne perifere (nerve sheath) tumoren (MPNST)

Maligne ontleding van plexiforme neurofibromen tot maligne perifere nerve sheath tumors (MPNST) komt bij ongeveer 2-5% van de plexiforme neurofibromen voor [199]. Er is risico op het ontwikkelen van MPNST bij NF1 patiënten van ongeveer 8-13% [200].

- **Klachten en behandeling**

Alarmerende symptomen zijn snelle groei, verandering van consistentie, uitvalsverschijnselen en pijn. Een plexiform neurofibroom dat klachten geeft of zich op een bedreigende lokalisatie bevindt betekent een indicatie voor MRI-onderzoek naar groei, uitbreiding en maligne kenmerken. Ook een PET-scan is geïndiceerd. Indien een plexiform neurofibroom groeit of maligne aspecten vertoont is chirurgische verwijdering of een biopsie een eerste overweging¹⁷. De differentiaaldiagnose van een cervicaal gelokaliseerd neurofibroom is echter onder andere een aneurysma van de arteria vertebralis. Hou daar rekening mee bij het plannen van een biopsie en sluit een aneurysma eventueel uit met aanvullend onderzoek, zoals een CT angiografie.

Juvenile myelomonocytaire leukemie (JMML)

Juvenile myelomonocytaire leukemie kan op kinderleeftijd voorkomen bij NF1, vooral bij jongens. De diagnose is niet eenvoudig te stellen; het meeste voorkomende symptoom is een vergrote milt, maar ademhalingsproblemen en cutane symptomen kunnen ook wijzen op JMML. De aanwezigheid van juvenile xanthogranulomata bij NF1 is geassocieerd met een iets verhoogd risico op JMML, maar indiceert geen screenende diagnostiek [202]. Het ziektebeloop is erg variabel, maar de prognose is meestal slecht.

- **Klachten en behandeling**

Klachten kunnen o.a. zijn: moeheid, recidiverende infecties, bleekheid, hepatosplenomegalie of huiduitslag. De enige genezende behandeling is beenmergtransplantatie [203].

Borstkanker

Borstkanker bij vrouwen onder de 50 jaar komt vaker voor bij vrouwen met NF1 dan in de algemene populatie [204]. Zeer zelden wordt borstkanker bij mannen met NF1 gerapporteerd [205].

- **Klachten en behandeling**

¹⁷ Radiotherapie kan in sommige gevallen gebruikt worden als onderdeel palliatieve behandeling bij niet-operabele MPNST [201].

Klachten kunnen zijn: lokale palpabele afwijking, een door de vrouw gevoeld knobbeltje, lokale pijn of gevoeligheid in één borst, bruine of bloederige tepeluitvloed. Bij deze klachten is verwijzing naar een radioloog aanbevolen. Behandeling is conform de richtlijn voor mamacarcinoom [206].

Aandachtspunt

Vanwege het verhoogde risico op maligniteiten in het algemeen wordt vrouwen met NF1 geadviseerd om vanaf het 35^e jaar jaarlijks screening op borstcarcinoom uit te voeren (mammografie en specialistisch borstonderzoek), en vanaf hun 50^e jaar eens per twee jaar een mammografie (via het landelijke screeningsprogramma).

Hersentumoren

Hersentumoren komen vaker voor bij NF1 dan in de algemene populatie. Bij kinderen jonger dan 7 jaar is een laaggradige tumor (pilocytair astrocytoom) van de nervus opticus, chiasma of de tractus opticus ('optic pathway glioma', OPG) de meest voorkomende tumor. Bij oudere kinderen wordt deze tumor nauwelijks gediagnosticeerd en groeien ook eerder gediagnosticeerde tumoren in dit gebied niet meer. De meerderheid van de tumoren vertoont langzame groei.

NF1-geassocieerde hersenstamtumoren komen vooral voor bij iets oudere kinderen (8 tot 9,5 jaar) en voornamelijk in de medulla oblongata. Dit in tegenstelling tot de algemene populatie, bij wie hersenstamtumoren vooral in de pons voorkomen. Hersenstamtumoren hebben, evenals het OPG, bij kinderen met NF1 veelal een gunstiger beloop dan bij kinderen zonder NF1.

Volwassenen met NF1 ontwikkelen typisch meer hooggradige gliomen, met een 50-100 keer verhoogde prevalentie ten opzichte van de algemene populatie. Hoewel de absolute incidentie nog steeds laag is, vereist een presentatie van neurologische uitval of afwijkend neurologisch onderzoek diagnostiek naar hersentumoren. Er is een verhoogde incidentie van secundaire gliomen bij volwassenen met NF1 die eerder zijn behandeld met radiotherapie.

- **Klachten en behandeling**

Hersentumoren kunnen (neurologische) klachten geven zoals hersenzenuwuitval, hoofdpijn, diencephaal syndroom, lethargie en/of gewichtsverlies [11]. Hersentumoren geven altijd indicatie tot behandeling en follow-up (zie 3.5.2.3 [Begeleiding en follow-up](#)). Behandeling van progressieve gliomen is vergelijkbaar met overige laaggradige gliomen in de pediatrische populatie zonder NF1: chirurgische verwijdering geniet de voorkeur [207]. Er is een relatieve contra-indicatie voor radiotherapie gezien het meer frequent voorkomen van late complicaties bij NF1 patiënten (secundaire tumoren, vasculaire afwijkingen).

Rhabdomyosarcomen (RMS)

Rhabdomyosarcomen zijn kwaadaardige tumoren, waarbij de tumorcellen lijken op (voorlopers van) normale skeletspiercellen. Een rhabdomyosarcom doet zich meestal voor op jonge leeftijd en ontstaat vaak in de tractus urogenitalis [208]. Beeldvormend onderzoek zoals een MRI, eventueel een PET-scan om verdachte lymfeklieren goed te kunnen onderzoeken is wenselijk. Weefselonderzoek kan ook aan de orde komen (biopt).

- **Klachten en behandeling**

Klachten zijn afhankelijk van de plaats van de tumor en kunnen variëren van o.a. gezwollen en uitpuilende ogen, maandenlange verstopte neus met soms een verdikking in een neusvleugel of achterin de keel of een pijnloze massa bij de balzak, bloed in de urine, overgeven, te harde ontlasting. Behandeling is afhankelijk van locatie en grootte en kan medicamenteus, radiotherapeutisch of chirurgisch van aard zijn. Kinderen met NF1 en een rhabdomyosaroom dienen zeer oplettend gemonitord te worden [209].

Neuroblastomen

Neuroblastomen komen op kinderleeftijd voor. De klinische presentatie is erg variabel en wordt beïnvloed door o.a. de tumorlocatie, leeftijd bij diagnose en diverse moleculaire en biologische markers [210]. Sommige kinderen kunnen genezen worden, bij anderen slaan de behandelingen niet aan [211].

- **Klachten en behandeling**

Klachten hangen erg af van de primaire tumorlocatie en kunnen o.a. de volgende zijn: vermoeidheid, gebrek aan eetlust, pijn in de botten, pijn in de buik, verstopping, slikproblemen, ademhalingsproblemen, hoge bloeddruk. Bij uitzondering presenteert het kind zich met een heftig neurologisch beeld met ataxie, myoclonieën, oogbol motoriek stoornissen en gedragsstoornissen (Opsoclonus Myoclonus Syndroom) dat waarschijnlijk ontstaat als een paranoplastisch syndroom. Behandeling is afhankelijk van de biologische en genetische markers, die de patiënt in één van de drie risicogroepen indeelt. De behandeling kan conservatief zijn (afwachtend), chirurgisch, maar kan ook bestaan uit chemotherapie, radiotherapie of beenmergtransplantatie.

Feochromocytoom

Een feochromocytoom is een gezwel van de bijnieren. Het gezwel maakt stresshormonen (adrenaline en noradrenaline) aan. Ongeveer 17% van alle voorkomende feochromocytomen is kwaadaardig [212]. Tussen 5 en 25% van de mensen met NF1 heeft een feochromocytoom; daarentegen komt bij mensen zonder NF1 slechts bij 1% een feochromocytoom voor. Een snelle diagnose is van belang wegens ernstige hypertensie, hoofdpijn en cardiovasculaire complicaties speciaal tijdens anesthesie en zwangerschap [213].

- **Klachten en behandeling**

Klachten kunnen zijn: hoge bloeddruk, aanvallen van hoofdpijn, zweten, hartkloppingen, misselijkheid, trillen, bleekheid, druk op de borst, angst en andere psychische klachten. Het is onjuist om bij screening op feochromocytoom alléén op verhoogde bloeddruk te letten [214]. Immers feochromocytoom behoeft geen permanente hypertensie te geven en gaat ook vaak samen met kortstondige perioden van bloeddrukstijging (zogenoemde paroxysmen).

Er dient gericht naar symptomen gevraagd te worden en indien feochromocytoom op klinische gronden verdacht wordt, dienen plasma of urine (nor)metanefrineconcentraties gemeten te worden. Jaarlijkse bloeddrukcontrole is geïndiceerd bij mensen met NF1.

Behandeling is niet verschillend van behandeling van feochromocytoom bij individuen zonder NF1, waarbij gedeeltelijk of volledige verwijdering van de tumor overwogen wordt en het behandelbeleid op grond van de internationale richtlijn voor de behandeling van feochromocytomen en paragangliomen wordt vastgesteld [215].

Darmtumoren [216][59]

Carcinoidtumoren komen met name ter plaatse van het duodenum voor [217]. Een carcinoid is aan te tonen door de verhoogde uitscheiding van de serotonine metaboliet (5-hydroxyindoleacetaat zuur) in de urine.

- **Klachten en behandeling**

Klachten kunnen zijn: flushes (blos), diarree, faciale teleangiëctasieën, bronchoconstrictie.

Behandeling is niet verschillend van behandeling van carcinoidtumoren bij individuen zonder NF1 en gebeurt volgens de richtlijn 'Richtlijn neuro endocriene tumoren (NET) van de tractus digestivus en pancreas' [218].

GIST (gastrointestinale stromale tumoren) komen bij 7% van mensen met NF1 voor meestal in de dunne darm en zijn verspreid (multicentrisch) [219]. GISTs kunnen ontaarden in maligne tumoren [220].

- **Klachten en behandeling**

Kleinere GISTs geven vaak geen klachten. Grotere tumoren kunnen o.a. de volgende klachten geven: bloedingen in buikholte, anaemie, buikpijn, misselijkheid, braken, verstopping, diarree, vermoeidheid. Bloedingen, scheuren in de tumor en darmperforatie of darmobstructie kunnen spoedoperatie vereisen [220]. Behandeling is niet verschillend van behandeling van GISTs bij individuen zonder NF1 en gebeurt volgens de richtlijn wekedelentumoren op OncoLine¹⁸ waarbij chirurgische verwijdering een optie kan zijn al dan niet gevolgd door chemotherapie (imatinib).

Secundaire tumoren

Secundaire tumoren ontwikkelen zich in maar liefst 21% van de personen met NF1 met een primaire maligniteit, vergeleken met 4% van de doorsnee bevolking. Het verhoogde risico op een secundaire tumor ten opzichte van de doorsnee bevolking is met name gerelateerd aan eerdere behandeling met radio¹⁹- of chemotherapie, vooral bij kinderen [221][222][223].

3.5.2.3 Begeleiding en follow-up

Begeleiding en follow-up bij kinderen gebeurt volgens de richtlijn [11] en volgens het in 4.1.8 Transitie^{zorg} en 4.2.5 Transitie^{zorg} beschreven transitieproces. De kinderarts in het team in het Expertisecentrum (EC) of Behandelcentrum (BC) heeft bij voorkeur een subspecialisatie EAA (erfelijke en aangeboren afwijkingen). **Als regievoerend arts (RA) treedt bij voorkeur de kinderarts op of anders de kinderneuroloog, beiden met kennis over NF1.** Voor een schematisch overzicht van follow-up zie [Bijlage 6 Follow-up schema voor mensen met NF1](#).

Kinderen 0-6 jaar

Jaarlijkse controle door kinderarts-EAA, kinderneuroloog en oogarts (indien geïndiceerd ook klinisch geneticus) in BC.

Dit is de leeftijd waarop vaak de diagnose wordt gesteld, maar het fenotype nog niet duidelijk is. De impact van cognitieve en gedragsproblematiek kan bij het snel ontwikkelende jonge kind groot zijn, en specifieke

¹⁸ <http://www.oncoline.nl/gist>

¹⁹ Radiotherapie kan eventueel complementair aan chirurgie toegepast worden bij MPNST, wanneer de risico's van tumorvoortgang groter zijn dan het risico op secundaire tumoren [201].

begeleiding vereisen. Daarnaast kan op jonge leeftijd relatief snelle groei van plexiforme neurofibromen worden gezien.

Tevens wordt neuropsychologisch onderzoek verricht op 3 en 6 jaar voor onderkenning van gedrags- en cognitieve problematiek, en adviezen gericht op scholing. Hierbij moet een kinder- en jeugdpsychiater betrokken zijn, vanwege het verhoogde risico op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen met NF1 (zoals autisme en AD(H)D).

Indicaties voor controle in EC:

- Eenmalig bij gestelde diagnose: informatie verstrekking ouders, objectivering complicaties, genetische counseling.
- Op leeftijd 3 en 6 jaar: in combinatie met neuropsychologisch onderzoek voor onderkenning van cognitieve en sociaal- emotionele problematiek en voor adviezen gericht op school.

Kinderen 6-10 jaar

Jaarlijkse controle door kinderarts, kinderneuroloog en oogarts in het BC.

Indien er geen complicaties zijn, kunnen deze kinderen jaarlijks gevolgd worden in een BC. Focus is monitoring van lengtegroei, scoliose, puberteitsontwikkeling, bloeddruk, en het optreden van complicaties bij NF1. Tevens jaarlijkse controles met fundusoculoscopie bij de oogarts tot het 9^e jaar.

Indicaties voor jaarlijkse controle in EC:

- Gecompliceerde NF1 presentaties zoals een (groeïend) plexiform neurofibroom, tumor cerebri, opticusgloom, pubertas praecox.
- Nieuw presenterende problemen waarvoor beoordeling en/of diagnostiek geïndiceerd zijn (neurofibroom, gedrags- en/of leerproblemen).

Kinderen rond 10-12 jaar

Eénmalige controle in EC door kinderarts en kinderneuroloog. Tevens neuropsychologisch onderzoek voor advies t.a.v. voortgezette scholing. Bij dit neuropsychologisch onderzoek dient een kinder- en jeugdpsychiater betrokken te zijn, vanwege het verhoogde risico op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen met NF1 (zoals autisme en AD(H)D), angst en stemmingsklachten.

Deze leeftijd kenmerkt zich door mogelijke veranderingen in leer- en gedragsproblematiek en complicaties bij het optreden van de puberteit (o.a. optreden cutane neurofibromen, toename groei en scoliose, optreden of groei van plexiforme neurofibromen).

Kinderen 12-16 jaar

Tweejaarlijkse controle door regievoerend arts (kinderarts of kinderneuroloog) in BC.

Indien er geen complicaties zijn, kunnen deze kinderen tweejaarlijks gevolgd worden in een BC.

Transitieplanning (zie [4.1.8 Transitiezorg](#)) met aandacht voor leeftijdsafhankelijke vroege-, midden en late adolescentie.

Indicatie voor controle in EC door kinderarts en kinderneuroloog:

- Bekende complicaties: (groeïend) plexiform neurofibroom, tumor cerebri.
- Nieuw presenterende problemen waarvoor beoordeling en/of diagnostiek geïndiceerd zijn (neurofibroom, gedrags- en/of leerproblemen). Bij evt. neuropsychologisch onderzoek dient een kinder- en jeugdpsychiater betrokken te zijn, vanwege het verhoogde risico op

ontwikkelingsstoornissen bij kinderen met NF1 (zoals autisme en AD(H)D), angst en stemmingsklachten.

Kinderen 16-18 jaar: transitie

Eénmalige afsluitende beoordeling in het EC door kinderarts, kinderneuroloog en klinisch geneticus.

Overdracht rol regievoerend arts (zie 4.2.5 Transitiezorg voor adequaat overdracht).

- Neuropsychologisch onderzoek in kader vervolgopleiding, ondersteuning in mogelijkheid tot zelfstandig wonen, arbeidsparticipatie, mogelijk optreden van sociaal isolement. Hierbij moet een kinder- en jeugdpsychiater betrokken zijn, vanwege het verhoogde risico op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen met NF1 (zoals autisme en AD(H)D), maar ook verhoogde kans op angst- en stemmingsstoornissen, als een verstoorde persoonlijkheidsontwikkeling.
- Genetische counseling.
- Voorlichting anticonceptie (meisjes).
- Informatie over transitie en instructie van alarmsymptomen (zie einde van deze sectie).

Volwassenen

In principe éénmalige beoordeling door regievoerend arts voor volwassenen in het EC.

Voorlichting en instructie alarmsymptomen (zie onderaan dit (sub-)hoofdstuk) aan zowel het individu met NF1 als aan de eigen huisarts. In de voorlichting moet gesproken worden over:

- Eventuele counseling bij de klinische genetica bij kinderwens en t.a.v. borstkanker risico meisjes (eind pubertijd) en moeders die zelf NF1 hebben.
- Het verhoogde risico op het krijgen van diverse maligniteiten.
- De jaarlijkse mammografie en specialistisch borstonderzoek van het 35^e tot het 50^e jaar bij vrouwen (daarna regulier bevolkingsonderzoek).
- Snelle laagdrempelige afspraak bij het EC/BC bij nieuwe onbegrepen pijnklachten, snelle groei van een (plexiform) neurofibroom of bij functieverlies/neurologische uitval.
- De jaarlijkse controle van de bloeddruk bij de huisarts en verwijzing naar het EC of BC bij hypertensie.
- Kans op de ontwikkeling van angst- en stemmingsproblemen, alsook eventueel moeite met functioneren in relaties en werksituaties.
- De vormgeving voor de verdere monitoring in het EC/BC is afhankelijk van het fenotype.

Er is een sterke voorkeur voor een jaarlijkse monitoring/controle door de RA in een EC of een BC bij een ernstige vorm van NF1 (zie 2.7 Ziekte-ernst) [11]. Bij een milde vorm van NF1 kan de volwassene met NF1 onder jaarlijkse controle staan van de huisarts. Echter: de huisarts verwijst het individu ten minste één keer in de vijf jaar naar een EC of BC waar de RA de nodige controles uitvoert. Indien de RA aanwijzingen heeft voor een meer frequentere controleschema, wordt hij/zij met die frequentie verwezen door de huisarts naar de RA.

Alarmsymptomen

Het individu met NF1 en/of naasten worden geïnstrueerd over de mogelijke alarmsymptomen die zich kunnen voordoen bij NF1. In deze gevallen dient een afspraak gemaakt te worden voor tussentijdse controles bij het kernteam. Alarmsymptomen zijn:

- Bij een plexiform neurofibroom, indien deze:
 - snel groeit;
 - verandert van aspect;
 - functieverlies geeft van het betreffende lichaamsdeel;
 - pijn doet;
- Hypertensie;
- Hoofdpijn/braken in de ochtend;
- Verslechtering van het zien wat niet met een brilcorrectie kan worden verbeterd.

3.5.2.4 Sociaal-emotionele problemen

In hoofdstuk 2.9.2 Sociaal-emotionele problemen als gevolg van NF1 kenmerken en klachten, zijn mogelijke cognitieve, emotionele en gedragsmatige gevolgen beschreven van een afwijkend uiterlijk, pijnklachten, stress en vermoeidheid, maar ook van de ontwikkelingsproblemen. Vele van deze gevolgen overlappen en worden hieronder geclusterd weergegeven samen met de vermelding van de mogelijke behandelopties. Behandelopties van slechte slaap komen in 3.5.2. onder **Slaapproblemen** aan bod.

Depressie & (sociale) angst

Bij overmatige angst of depressie is bij kinderen een aantal behandelingen mogelijk, zoals cognitieve gedragstherapie (CGT) (vanaf leeftijd van ca. 7 jaar) of relaxatietherapie en/of in sommige situaties eventueel medicatie (antidepressiva) indien er sprake is van ernstige symptomen en/of indien CGT onvoldoende effect heeft. De kinderarts, tevens RA, dient alert te zijn op signalen van overmatige angst of neerslachtigheid en dient tijdig door te verwijzen naar een medisch psycholoog of kinder- of jeugdpsycholoog of een kinder- en jeugdpsychiater. Bij volwassenen geldt hetzelfde met ook mogelijkheid voor medicatie (in de meeste gevallen antidepressiva indien CGT niet snel genoeg werkt) of in combinatie met CGT. Bij aanwijsbaar trauma is EMDR geïndiceerd. EMDR is hoogstwaarschijnlijk ook geschikt bij angst voor min of meer duidelijk te omschrijven probleemsituaties.

Bij angst voor de onderstaande punten bij kinderen (vanaf ca. 7 jaar) en volwassenen kunnen CGT en/of sociale vaardigheidstraining helpen. Verwijzing hiervoor naar een Gz-psycholoog/psychotherapeut is noodzakelijk bij angst voor:

- sociale evaluatie;
- negatieve interpretatie van sociale feedback;
- negatieve sociale feedback.

Onzekerheid & verminderde eigenwaarde

Bij ernstige schaamte, verminderde eigenwaarde en/of onzekerheid wordt verwezen naar een Gz-psycholoog/psychotherapeut.

Bij ernstige seksuele problemen kan worden doorverwezen naar een Gz-psycholoog of seksuoloog.

Pijn en stress

Onderzoek heeft laten zien dat cognitieve gedragstherapie en relaxatie **pijnklachten** kunnen doen verminderen en de kwaliteit van leven kunnen vergroten bij volwassenen [224]. Bij kinderen is dit hoogstwaarschijnlijk ook werkzaam.

Bij over- of onderrepresentatie van klachten worden zowel de kinderen als volwassenen doorverwezen naar een Gz- of medisch psycholoog en (kinder)arts die vooraf en gedurende de behandeling goed overleg hebben met elkaar en met de patiënt met NF1.

Bij kinderen die veel stress ervaren bij diverse (pijnlijke) onderzoeken en controles, kan een sedativum en/of sederend analgeticum voorgeschreven worden volgens de geldende richtlijn [225].

Bij aanhoudende (langer dan een 1 maand) posttraumatische stressreacties (bijvoorbeeld slaapproblemen, eetproblemen, huilerigheid, angstigheid, bezorgdheid, schoolweigering, neerslachtigheid etc.) is het noodzakelijk kinderen en ouders door te verwijzen voor een traumabehandeling zoals traumagerichte cognitieve gedragstherapie of EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) door een hiervoor in een landelijk register geregistreerde Gz-psycholoog (of kinder- en jeugdpsychiater) met een opleiding op het gebied van EMDR. Het doel van deze traumabehandelingen is het weer op gang brengen van het natuurlijke verwerkingsproces. [226].

Selectieve aandacht voor pijn wordt behandeld door Gz- of medisch psycholoog/psychotherapeut en dient doorverwezen te worden naar één van deze specialisten.

Indien de impact op het gezin erg groot is, wordt systeemtherapie, ouderbegeleiding, mediatie-therapie en (door de ouders voortzetten van cognitieve) gedragstherapeutische interventies in de thuissituatie geadviseerd.

3.6 Sociaal-maatschappelijke participatie en relapspreventie

3.6.1 Indicatie (in- en exclusiecriteria)

- Volwassenen en kinderen met NF1 met indicatie voor revalidatie.
- Volwassenen met NF1, die deel willen nemen aan het arbeidsproces.
- Kinderen en adolescenten met NF1 met onderwijsplicht
- Jong volwassenen met NF1 die vervolgonderwijs willen volgen.

3.6.2 Begeleiding

Revalidatie

Revalidatie richt zich op het herstel of de verbetering van mogelijkheden van mensen met blijvend lichamelijk letsel of een functionele beperking ([227], zie ook [4.1.9 Revalidatiezorg](#) voor meer informatie over algemene zorgorganisatorische aspecten van revalidatiezorg). Revalidatie bij personen met NF1- vindt meestal plaats na:

- diverse ingrijpende behandelingen (zoals chirurgie van tumoren);
- optreden klachten en/of complicaties (zoals scoliose).

Het individu met NF1 wordt door de RA doorverwezen voor een revalidatiebehandeling naar een revalidatiearts in een revalidatiecentrum of op de revalidatieafdeling van het ziekenhuis.

Bij kinderen is het belangrijk om het revalideren onderdeel uit te laten maken van (speciaal) onderwijs door voor elk kind een gezamenlijk plan te maken waarin leerdoelen en revalidatiedoelen op elkaar afgestemd zijn (zie Onderwijs).

Bij volwassenen is het belangrijk om aan het begin van de revalidatiefase de eerste oriëntatie op toekomstige arbeidsparticipatie te maken. In dit verband dienen ook de mogelijkheden voor bij- of omscholing geïnventariseerd te worden (zie Arbeidsparticipatie, reïntegratie en loopbaanbegeleiding).

Arbeidsparticipatie, reïntegratie en loopbaanbegeleiding

Bij NF1 kunnen klachten en complicaties afzonderlijk bestaan, maar kunnen ook samen optreden, waarbij het individu tegelijk met meerdere beperkingen te maken krijgt. Het is essentieel om bij het bestaan van meerdere beperkingen, altijd naar geïntegreerde oplossingen te zoeken, waarbij de mogelijkheden van het individu centraal staan en niet de afzonderlijke regelingen en trajecten.

Als de functionele beperkingen zodanig ernstig zijn dat de persoon met NF1 zijn/haar oude werk/functie niet meer kan uitoefenen, dan wordt de persoon door loopbaanbegeleiders uit de diverse kennis-, expertisecentra en organisaties begeleid met het doel om:

- een goed beeld van de eigen (fysieke, psychische en cognitieve) capaciteiten, talenten en drijfveren te krijgen;
- vaardigheden te trainen om de eigen loopbaan actief te beïnvloeden;
- begeleiden bij het zoeken naar passend bijscholing of nieuwe opleiding;
- ondersteuning te bieden bij het zoeken naar nieuw werk/functie.

Mocht het individu met NF1 geen betaald werk meer kunnen verrichten, dan dient deskundig naar de problematiek gekeken te worden in overleg met de RA volgens de richtlijn "Bepaling van functieverlies en beperkingen bij neurologische aandoeningen" [228].

Het op tijd signaleren en aangeven van klachten en beperkingen in verband met werk is belangrijk. Een arbeidsdeskundig onderzoek kan tevens worden ingezet. Is het werken in de oude functie niet meer mogelijk, dan wordt begeleid bij het vinden van passend ander werk.

Onderwijs

Kinderen met NF1 kunnen vaak naar een reguliere basisschool gaan. Belangrijk is daarbij dat de school rekening houdt met de eventuele beperkingen die het kind ofwel chronisch heeft ofwel ontwikkelt na een periode na een medische behandeling of in de loop van de ontwikkeling. In het laatste geval is het belangrijk dat het revalideren onderdeel uitmaakt van het onderwijs, zodat het kind de juiste en werkbare combinatie van medische hulp en onderwijs krijgt. Het maken van een gezamenlijk plan waarin leerdoelen en revalidatiedoelen op elkaar afgestemd zijn helpt om dit doel/evenwicht te bereiken.

Net als bij volwassenen met NF1, kunnen klachten en complicaties afzonderlijk, maar ook samen aanwezig zijn, waardoor het kind één enkele ofwel meerdere beperkingen heeft. Het is essentieel dat bij het bestaan van meerdere beperkingen, het kind naar de juiste speciale school wordt verwezen.²⁰

- Verstandelijke beperking => speciale basisschool bij milde verstandelijke problemen of cluster 3 voor zeer moeilijk lerende kinderen (ZMLK).
- Ernstige visueel-ruimtelijke problemen => cluster 3 (afhankelijk van het IQ en leerachterstand)
- Invaliderende vermoeidheid of andere beperkende lichamelijke klachten => cluster 3
- Ernstige motorische problemen => cluster 3
- Ernstige taal-en spraakproblemen => cluster 2
- Ernstige concentratieproblemen, gedragsproblemen en autisme => cluster 4 (bij gemiddelde IQ)

Binnen het regulier onderwijs is het mogelijk om ambulante begeleiding te krijgen m.b.t. diverse probleemterreinen, waarvoor tot nu toe de kinderen naar speciale scholen zijn verwezen. Daarnaast zijn veel tips en aangepaste leermethoden beschreven die de leerkracht in het regulier onderwijs helpen bij de diverse problemen van het kind met NF1 (zie deel II van brochure over sociaal-emotionele en leerproblemen bij kinderen en jongeren [138]). Leerkrachten op reguliere scholen dienen alert te zijn op eventuele leerachterstanden, overvraging, afname zelfvertrouwen of ontwikkeling angst en somberheid op basis van faalervaringen en die tijdig te bespreken met de ouders.

De school kan de ouders helpen bij het in kaart brengen van de problemen en mogelijkheden en bij het zoeken naar juiste hulp als problemen blijven bestaan.

²⁰ In een aantal regio's zal vanaf 2014 mogelijk zijn om ambulante begeleiding vanuit de diverse clusters in te schakelen waardoor het kind op zijn/haar reguliere school kan blijven.

4 Organisatiestructuur van het zorgproces

NF1 is een progressieve chronische ziekte waarbij meerdere organen aangedaan kunnen zijn. Zorg voor een individu met NF1 vereist een proactieve, multidisciplinaire aanpak en tijdige, op elkaar afgestemde communicatie tussen de zorgverleners onderling en tussen de zorgverleners en (ouders/verzorgers van) het individu met NF1.

In dit hoofdstuk worden de zorgstandaard onafhankelijke/generieke kenmerken (4.1) evenals de ziektespecifieke kenmerken van de zorgorganisatie beschreven (4.2). Onderdelen van dit laatste subhoofdstuk kunnen gezien worden als addenda op een aantal generieke thema's die voor NF1 relevant zijn (zie 5 [Generieke zorg](#)).

De **onafhankelijke** kenmerken (4.1) betreffen algemene zorgorganisatorische aspecten, die voor chronische zeldzame ziekten in zijn algemeenheid gelden en die gedetailleerd in het visiedocument "Concentratie en organisatie van zorg bij zeldzame aandoeningen" zijn beschreven [229]. In dit subhoofdstuk (4.1) worden de belangrijkste spelers bij en onderdelen van (in het visiedocument beschreven) zorgorganisatie op een rij gezet. Daarnaast wordt extra aandacht besteed aan transitiezorg (van kinder- naar volwassenengeneeskunde), revalidatiezorg en zelfmanagement.

De **concentratie en organisatie van ziektespecifieke zorg** (4.2) beschrijft *waar* de specifieke kennis en expertise voor NF1 zich bevindt in Nederland, *waaruit* deze bestaat (inhoud van de samenwerking) en - waar mogelijk - hoe de regie en afstemming (coördinatie, communicatie, afspraken, verantwoordelijkheden) plaatsvinden. Daarnaast biedt het ziektespecifieke deel van dit hoofdstuk handvatten m.b.t. keuzemogelijkheden voor de (ouders/verzorgers van) de persoon met NF1 bij de verschillende onderdelen/fasen van de zorg.

4.1. Zorgstandaard onafhankelijke kenmerken

4.1.1 Integrale zorg

Zorg voor mensen met NF1 dient als integrale zorg aangeboden te worden. "Integrale zorg is zorg waarbij verschillende zorgverleners hun activiteiten zoveel mogelijk op elkaar af stemmen, zodat het individu met NF1 alle zorg krijgt die hij nodig heeft." [230]. Bij integrale zorg staat de patiënt centraal met eigen regie en verantwoordelijkheid [229]. *Integrale zorg is per definitie multidisciplinair en omvat alle aspecten van zorg: medisch, paramedisch, psychosociaal en verpleegkundig. Voor dit type zorg worden ook wel de termen ketenzorg en diseasemanagement gebruikt* [231].

4.1.2 Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking

De organisatie van zorg voor individuen met NF1 wordt gekenmerkt door adequate verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking. Voor handvatten voor goede organisatie van en samenwerking in de zorg én voor inzicht wat de patiënt hierin mag verwachten, wordt verwezen naar de "*Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg*", ontwikkeld door de KNMG, in samenspraak

met negen andere beroeps- en brancheorganisaties en koepels in de zorg [232]. Deze Handreiking is gericht op zowel simultane als op volgtijdelijke samenwerking tussen zorgverleners onderling binnen dezelfde instelling of uit verschillende instellingen of een mengvorm hiervan (deels binnen een instelling en deels tussen instellingen). In de Handreiking worden dertien aandachtspunten benoemd en toegelicht die van belang zijn bij een regeling van verantwoordelijkheden bij samenwerking in het zorgproces tussen zorgverleners.

Taken en verantwoordelijkheden van de zorgverleners passen in het functie-/takenpakket en de hiermee samenhangende verantwoordelijkheden zoals bepaald door de instellingen waarbinnen zij werkzaam zijn of waarmee zij functioneel verbonden zijn.

4.1.3 Zorginstellingen

In het VSOP-visiedocument “Organisatie en concentratie van zorg bij zeldzame aandoeningen” [229] is de concentratie- en organisatiestructuur van de zorg voor zeldzame aandoeningen beschreven zoals door de VSOP en haar leden als optimaal wordt gezien²¹. Hieronder worden de relevante elementen voor de concentratie en organisatie van zorg kort samengevat en uitgebreid met zorgstandaardinhoudelijke informatie en informatie uit het patiëntenperspectief.

Een **expertisecentrum (EC)** levert hooggespecialiseerde (topreferente) zorg en is belast met de aansturing en de coördinatie van het integrale zorgnetwerk. Als er sprake is van 'shared care', dan houdt het expertisecentrum samen met (de ouders/verzorgers van) de patiënt de regie voor het hele integrale zorgnetwerk. Instellingen die onderdeel zijn van 'shared care', rapporteren en sturen medische gegevens / bevindingen periodiek en bij voorkeur elektronisch²² naar het expertisecentrum ten behoeve van bevordering van kennis over de (zorg voor) de desbetreffende zeldzame aandoening en ten behoeve van verzamelen van (patiënt)gegevens (patiëntenregister). De criteria voor een EC worden in [4.2.1 Zorginstellingen en zorgvormen](#) opgesomd.

Een **behandelcentrum (BC)** levert hooggespecialiseerde (topreferente) zorg. Als er sprake is van 'shared care', dan houdt het behandelcentrum samen met (ouders/verzorgers van) de patiënt de regie voor het hele integrale zorgnetwerk. Het behandelcentrum voert minimaal één keer per jaar inhoudelijk overleg met het expertisecentrum over de breedte van haar zorgaanbod (wanneer wordt een patiënt doorverwezen naar het expertisecentrum) en bespreking van bijzondere gevallen. Een behandelcentrum rapporteert en stuurt medische gegevens/bevindingen periodiek en bij voorkeur elektronisch naar het expertisecentrum ten behoeve van bevordering van kennis over de aandoening en ten behoeve van het verzamelen van (patiënt)gegevens (patiëntenregister en biobank).

Een **interventiecentrum (IVC)** biedt zorg in de vorm van een specifieke interventie zoals een bijzondere diagnosestelling, behandeling of operatie(techniek). Deze specifieke interventie is vaak van toepassing bij meerdere verschillende aandoeningen met overeenkomstige klachten en symptomen. Een IVC kan een

²¹ Dit document wordt periodiek geactualiseerd op basis van landelijke ontwikkelingen en ontvangen reacties van patiëntenorganisaties.

²² Volgens de Gedragscode Elektronische Gegevensuitwisseling in de Zorg - EGIZ (2013) van de KNMG (herzien in november 2014).

zelfstandig instituut zijn, (onderdeel/buitenpoli van) een algemeen of academisch ziekenhuis of een privékliniek.

4.1.4. Zorgverleners

De **regievoerend arts (RA)** is een medisch specialist (geen arts-assistent), die op de hoogte is van de recente wetenschappelijke ontwikkelingen en behandelmethoden van de aandoening en heeft regie op de totale (levenslange) multidisciplinaire zorg (inclusief follow up en monitoring) en is het aanspreekpunt voor ouders en patiënt betreffende zorginhoudelijke vragen. De RA heeft het medisch inhoudelijk overzicht en coördineert het multidisciplinaire overleg en zorg. Het hoofdbehandelaarschap - zoals juridisch bepaald - kan in de diverse zorgfasen bij diverse specialisten liggen (zie volgende paragraaf) met duidelijk omschreven juridische status. De verantwoordelijkheden van de RA worden wel vastgelegd, maar heeft geen juridische status. De RA is het eerste aanspreekpunt voor de patiënt betreffende zorginhoudelijke vragen. De RA stelt samen met de patiënt het individueel zorgplan op. Hierbij kan de RA zijn/haar multidisciplinaire teamleden consulteren. Het is mogelijk dat de RA ook de hoofdbehandelaar is voor een bepaald traject/periode. Daarnaast heeft de RA als taak: coördinatie van zorg, toezien op het uitvoeren van het individueel zorgplan en het ondersteunen van het zelfmanagement van de patiënt. De RA coördineert het zorgaanbod en bewaakt de kwaliteit van de zorg(keten). De RA geeft sturing, zodat op het juiste moment de juiste zorg wordt geboden en bewaakt het zorgproces. De RA is verantwoordelijk voor het verloop van de transitie van kinder- naar volwassenenzorg (zie [4.2.2 Zorgverleners](#) voor meer over de regievoerend arts bij NF1).

De **hoofdbehandelaar (HB)** is een medisch specialist en (meestal) lid van het multidisciplinair team. De HB draagt verantwoordelijkheid voor de tijdens het behandeltraject uitgevoerde verrichtingen, die binnen het terrein zijn gelegen waarop de HB als specialist werkzaam is. De HB draagt geen verantwoordelijkheid voor de door andere specialisten uit het team tijdens het behandeltraject uitgevoerde verrichtingen die zijn gelegen buiten het terrein waarop de HB als specialist werkzaam is. Voor die verrichtingen zijn en blijven die andere specialisten zelf ten volle verantwoordelijk [233].

Een behandeltraject is in tegenstelling tot de totale (levenslange) multidisciplinaire zorg een afgebakende periode. Het hoofdbehandelaarschap - zoals juridisch bepaald - kan in de diverse zorgfasen bij diverse specialisten liggen met duidelijk omschreven juridische status (zie in [4.2.2 Zorgverleners](#) voor meer over HB van mensen met NF1)

De specialist, die een bepaalde verrichting uitvoert wordt door de HB ingeschakeld en wordt formeel **medebehandelaar** genoemd. Zowel het hoofdbehandelaarschap als het medebehandelaarschap kan overgedragen worden indien beide betrokken specialisten daarmee instemmen, de overdracht in het medisch dossier van de patiënt is verwerkt en de patiënt (of diens vertegenwoordiger) is geïnformeerd.

De **consulent** is de door de hoofd- of een medebehandelaar ten behoeve van het beleid bij een bepaalde patiënt ingeschakelde arts van een ander specialisme, uitsluitend ter verkrijging van een oordeel of advies over een bepaald aspect van de diagnostiek of de in te stellen therapie.

Ieder ziekenhuis beschikt over een reglement waarin de verantwoordelijkheden en taken van de HB/medebehandelaar/consulent in relatie tot elkaar en tot de patiënt beschreven zijn. In het reglement staat ook wie in welke setting welke rol vervult en hoe de informatie-uitwisseling dient te gebeuren tussen de

zorgverleners en tussen de zorgverleners en de patiënt. De RA houdt het medisch-inhoudelijk overzicht en coördineert het multidisciplinaire overleg en zorg.

Idealiter heeft iedere patiënt met een zeldzame aandoening een **casemanager (CM)**. De CM is het eerste aanspreekpunt voor de patiënt betreffende niet-medisch inhoudelijke vragen. De CM, ondersteunt de RA en zijn/haar multidisciplinair team en is de spin in het web m.b.t. de coördinatie van afspraken voor de patiënt. De CM heeft een belangrijke functie in de voorlichting voor de patiënt betreffende diverse onderzoeken en behandelingen en schakelt zo nodig de RA in voor medisch-inhoudelijke input. Idealiter neemt de CM deel aan het multidisciplinaire overleg of krijgt in ieder geval het verslag van elk overleg m.b.t. de patiënt. De CM ondersteunt de patiënt m.b.t. het gebruik van het (digitaal) individueel zorgplan (IzP; zie ook [4.1.5 Individueel zorgplan](#)). De CM heeft een adequate opleiding en kwaliteiten, communicatievaardigheden om de beschreven taken te kunnen uitvoeren. Er is nauwe samenwerking tussen de CM en RA, dat vastgelegd is en bekend voor de (ouders/verzorgers van) patiënt.

4.1.5 Individueel zorgplan

Een individueel zorgplan²³ (IzP) dient bij elke zorgverlening die langer dan drie maanden duurt opgesteld te worden [234]. Het doel van het individuele zorgplan is, samen met de patiënt, de zorgbehoeften vanuit patiëntenperspectief vast te stellen, uit te voeren, te monitoren en zo nodig bij te stellen. Het individueel zorgplan is de praktische vertaling van de in de zorgstandaard beschreven ziektespecifieke en generieke zorg naar de concrete zorgbehoefte van de individuele patiënt. De hoofdbehandelaar stelt het individuele zorgplan op in samenwerking met de patiënt en de centrale zorgverlener²⁴. Alle bij de samenwerking betrokken zorgverleners beschikken over een gezamenlijk en up-to-date individueel zorgplan betreffende de patiënt en stemmen de zorg voor de individuele patiënt af; zij voeren samen het individueel zorgplan uit. Bij de samenstelling van de individuele zorgplannen wordt het Raamwerk Individueel Zorgplan als uitgangspunt genomen [235].

In de fasespecifieke subhoofdstukken van de ziektespecifieke zorgorganisatie (4.2.3.1 Fase 1: preventie t/m 4.2.3.4 Fase 4: behandeling en begeleiding) worden aandachtspunten geformuleerd op grond waarvan individuele zorgplannen voor mensen met NF1 ontwikkeld kunnen worden.

4.1.6 Patiëntenregister

Een patiëntregister (PR) is een georganiseerd systeem voor de opslag, analyse en verspreiding van informatie over individuen met een bepaalde aandoening. De termen databank en patiëntenregister worden vaak in elkaars verlengde genoemd. Een databank is echter een breder begrip dan een register en kan ook een verzameling zijn van lichaamsmateriaal (biobank) of andere systematisch geordende gegevens, die vaak onderdeel zijn van een register.

²³ Het Coördinatieplatform Zorgstandaarden (CPZ) heeft het Raamwerk Individueel Zorgplan ontwikkeld. Het geldt als leidraad voor de ontwikkeling van individuele zorgplannen met het doel uniformiteit in opzet en in uitgangspunten te bevorderen (www.zorgstandaarden.nl/activiteiten-platform/lopende-projecten/raamwerk-individueel-zorgplan/).

²⁴ Bij zorg voor mensen met NF1 wordt de rol van een centrale zorgverlener vervuld door de regievoerend arts.

De informatie in een PR heeft altijd betrekking op individuen. In Nederland is er een klein aantal bruikbare en kwalitatief goede registraties voor zeldzame aandoeningen. Er bestaat echter nog geen landelijk registratiesysteem of nationale databank van zeldzame aandoeningen. Vanwege de kleine aantallen patiënten met zeldzame aandoeningen is de behoefte aan grensoverschrijdende registers groot.

4.1.7 Zelfmanagement

Het Chronic Care Model (CCM) beschrijft zelfmanagement als het individuele vermogen van de mens met een chronische ziekte om goed om te gaan met symptomen, behandeling, lichamelijke en sociale consequenties en leefstijlaanpassingen inherent aan leven met een chronische ziekte [236].

Zelfmanagement draait dus om: kennen en kunnen, willen, doen en blijven doen. In het generiek thema “Zelfmanagement bij zeldzame aandoeningen” worden de diverse aspecten van zelfmanagement belicht. In het kort: voor zelfmanagement is noodzakelijk, dat:

- de zorgvrager geïnformeerd is;
- een flexibele invulling van zelfmanagement mogelijk is;
- de zorgvrager gezien wordt als medebehandelaar;
- de zorgvrager overzicht heeft over het totale zorgproces.

Zelfmanagement betekent dat zorgvragers zelf kunnen kiezen in hoeverre zij de regie willen nemen over de invulling van hun leven en de inzet van de beschikbare zorg. Met als resultaat het bereiken of behouden van de best mogelijke kwaliteit van leven.

Voor het slagen van zelfmanagement is het belangrijk dat zelfmanagement door betrokken partijen als gezamenlijke verantwoordelijkheid wordt gezien. Van belang is ook dat zowel de zorgvrager als de zorgverlener elkaars expertise erkennen en op basis hiervan gezamenlijk tot een individueel zorgplan komen waarin ook zelfmanagement een plek heeft.

4.1.8 Transitiezorg

Transitiezorg is de doelbewuste planmatige overgang van adolescenten en jongvolwassenen met een chronische aandoening van een kindgericht zorgsysteem naar een zorgsysteem dat gericht is op volwassenen [237]. In de richtlijn “Transitie voor adolescenten” worden twee fasen onderscheiden in transitie: de transitieplanning en de transitie in de praktijk [238]. Hiervoor kan ook gebruik worden gemaakt van het individueel transitieplan voor jongeren met chronische aandoeningen (zie hiervoor ook de website www.opeigenbenen.nu). Transitieplanning bevat naast kiezen van het moment waarop de voorbereidingen worden getroffen en ook de voorbereidingen zelf voor de transitie naar volwassenenzorg. De daadwerkelijke transitie is het proces van overdracht en inbedding in de volwassenenzorg.

Belangrijk aspect van de transitiefase is zelfmanagementvaardigheid van de jonge patiënt. Die helpt de patiënt om steeds meer verantwoordelijkheid te nemen bij beslissingen betreffende zijn of haar gezondheid. Het kiezen van het moment waarop de transitie wordt voorbereid is cruciaal voor een soepel verloop van het transitietraject. Onderstaande leeftijdscategorieën zijn slechts een indicatie waarop de jongere in staat wordt geacht de verschillende competenties en vaardigheden te bezitten, die noodzakelijk zijn voor de

transitiezorg. In alle gevallen geldt, dat de jongere zelf het tempo van het transitieproces moet aangeven met de hulp van de CM [238].

Vroege adolescentie (12-14 jaar):

- bekend worden met het begrip transitie;
- begrijpen de noodzaak van eigen autonomie;
- bewustwording van eigen behoeften t.a.v. gezondheid en zorg;
- bewustwording van de consequenties van zijn/haar aandoening.

Middenadolescentie (14-15 jaar):

- op de hoogte zijn van inhoud transitie;
- weten wat te verwachten van volwassenenzorg;
- zelfmanagementsvaardigheden oefenen;
- doelen stellen voor eigen participatie in de zorg.

Late adolescentie (15-16 jaar):

- de jongere beschikt over autonomie over eigen zorg
- de jongere beschikt over voldoende zelfmanagements-vaardigheden
- de familie en de jongere zijn toe aan de daadwerkelijke transitie

Zelfstandigheid van jongeren in de zorg is geregeld in het kader van de Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO) en deels in de jeugdwet (per 1-1-2015). Jongeren tussen 12 en 16 jaar zijn samen met hun ouders verantwoordelijk voor de keuzes die ze maken in de zorg. Bij 16 jaar bepaalt de jongere zelf of en zo ja welke behandelingen hij/zij wil ondergaan [239].

4.1.9 Revalidatiezorg²⁵

Revalidatie richt zich op het herstel of de verbetering van mogelijkheden van mensen met blijvend lichamelijk letsel of een functionele beperking [227]. De patiënt wordt door een medisch specialist doorverwezen voor een revalidatiebehandeling naar een revalidatiearts in een revalidatiecentrum of op de revalidatieafdeling van het ziekenhuis.

Kinderrevalidatie is er voor kinderen en jongeren die blijvende gevolgen ondervinden van een ziekte, ongeval of aangeboren aandoening [240]. Belangrijk is om bij kinderen het revalideren onderdeel uit te laten maken van (speciaal) onderwijs door voor elk kind een gezamenlijk plan te maken waarin leerdoelen en revalidatiedoelen op elkaar afgestemd zijn.

Revalidatie onderscheidt de functies diagnostiek, advisering, medebehandeling en behandeling, waaronder nazorg. Revalidatie is **onderdeel van het zorgnetwerk**: de zorg vindt plaats in afstemming met andere specialismen in ziekenhuizen, verpleeghuizen, thuiszorg, huisartsen en andere eerstelijnsvoorzieningen.

²⁵ Op grond van/uit: www.revalidatie.nl van Revalidatie Nederland. Revalidatie Nederland is de vereniging van revalidatiecentra en revalidatieafdelingen van ziekenhuizen.

In het ziekenhuis of revalidatiecentrum werken de verschillende behandelaars²⁶ nauw samen in de vorm van een **behandelteam** onder leiding van een revalidatiearts (hoofdbehandelaar). Het behandelteam zorgt ervoor dat de gevolgde therapieën onderling afgestemd zijn. Het team stelt samen met de patiënt het behandelplan op.

Het **behandelplan** kan gezien worden als een onderdeel van het individueel zorgplan (zie [4.2.4 Individueel zorgplan](#)). Het plan is opgesteld op grond van inventarisatie van de behoeften van de patiënt en diens mogelijkheden. In het behandelplan staat wat de doelen zijn van de revalidatiebehandeling en op welke gebieden (bijvoorbeeld bewegen en mobiel zijn, zelfverzorging, huishouden, communicatie etc.). Daarnaast staat in het behandelplan hoe de patiënt aan deze doelen gaat werken, met welke therapeuten hoe vaak en gedurende welke periode. Het team bespreekt de behandeldoelen regelmatig met de patiënt en stelt ze zo nodig bij.

Uiteindelijk moet de revalidatiebehandeling leiden tot een zo zelfstandig mogelijke terugkeer in de maatschappij. Daarom is er in de revalidatiebehandeling aandacht voor arbeid, onderwijs, vrijetijdsbesteding en sport en met welke hulpmiddelen de patiënt weer kan deelnemen aan diverse activiteiten. Na de afronding van de revalidatiebehandeling volgt vrijwel altijd een controle- of evaluatiegesprek met de revalidatiearts. De revalidatiearts evalueert samen met de patiënt de behandeling die zij/hij heeft gehad. Ook geeft hij informatie over eventuele noodzaak voor aanvullende zorg, hulpmiddelen of maatregelen.

4.1.10 Voorlichting en communicatie

Communicatie is het uitwisselen van informatie in de breedste zin van het woord. Communicatie kan op verschillende manieren plaatsvinden, onder andere mondeling, schriftelijk en digitaal.

In het generieke thema Communicatie en Voorlichting bij zeldzame aandoeningen komen de diverse aspecten van communicatie en voorlichting **tussen de zorgverleners en de patiënt** aan de orde. In verband met de eventuele lagere IQ van personen met NF1 zal de communicatie vaak extra aandacht vereisen (zie [4.2.3.4 Fase 4: behandeling en begeleiding](#)).

Communicatie **tussen de zorgverleners onderling** verloopt volgens de afspraken, die gemaakt en schriftelijk vastgelegd zijn door de samenwerkingspartners (aandachtspunt 12 in [232]).

4.2 Concentratie en organisatie van de ziektespecifieke zorg

4.2.1 Zorginstellingen en zorgvormen

De zorg voor mensen met NF1 in Nederland is integrale zorg, die aangeboden dient te worden in de vorm van een integraal zorgnetwerk, waarbij het netwerk - afhankelijk van de individuele zorgbehoefte - opgebouwd is uit de diverse vormen van geconcentreerde expertise voor NF1: het expertisecentrum, behandelcentra en diverse interventiecentra. Zorg voor individuen met NF1 kent ook de reguliere zorgvormen zoals lokale basiszorg en huisartsenzorg.

²⁶ Zoals: fysiotherapeut, ergotherapeut, logopedist, orthopedagoog, maatschappelijk werker, psycholoog, verpleegkundige, een cognitief trainer, bewegingsagoog, activiteitenbegeleider, sportinstructeur, diëtist, een prothese- en orthesemaker, etc.

Ten tijde van de publicatie van deze zorgstandaard is er nog geen officieel EC in Nederland. Per september 2014 is onder regie van de Nederlandse Federatie van Universitaire Medisch Centra (NFU) in samenwerking met de VSOP de officiële toetsingsprocedure van start gegaan waarbij EC's zowel vanuit medisch als vanuit patiëntenperspectief getoetst gaan worden.

Uit achterbanraadplegingen onder mensen met NF1 en onder alle UMC's blijkt dat NF1-zorg in diverse UMC's geleverd wordt. Gezien de frequentie van NF1 is dit ook nodig: niet alléén vanwege capaciteitsproblemen die anno 2014 al in het Erasmus MC bestaan, maar ook vanwege de behoefte aan zorg in eigen regio (achterbanraadpleging).

De NFDV wil graag naar een zorglandschap van NF1-zorg toe dat beschreven is in het visiedocument van de NFDV [241]. In het kort:

- De NFDV ziet graag dat de zich aangemelde **EC's** getoetst word(en) aan de geldende criteria voor EC's.
- Er **behandelcentra** benoemd en erkend worden waar hooggespecialiseerde zorg wordt geboden, vergelijkbaar met een EC en waar zowel kinderen, adolescenten en volwassenen multidisciplinaire zorg ontvangen (zie [4.1.3 Zorginstellingen](#)).
- Er diverse **interventiecentra** blijven bestaan, die voldoen aan de criteria van de Inspectie van de Gezondheidszorg²⁷ en die een samenwerkingsovereenkomst hebben met het EC('s) en BC('s). Interventiecentra leveren symptoomspecifieke zorg.
- Huisartsenzorg. De **huisarts** van het individu met NF1 behoort voldoende geïnformeerd te zijn over het ziektebeeld; is op de hoogte van de aandachtspunten zoals vermeld en beschreven in de Huisartsenbrochure NF1 [242] en weet waar het EC zich bevindt. Indien een persoon met NF1 onder controle is bij de huisarts, krijgt hij/zij periodiek (frequentie te beoordelen door EC) controles in het EC. De huisarts dient op de hoogte te zijn/kennis genomen te hebben van het Individueel Zorgplan (IzP).
- Naast de bovengenoemde specialistische zorgvormen voor NF1, wordt zorg geleverd in de vorm van **lokale basiszorg**. De lokale basiszorg wordt verstrekt in de eigen regio en kan de vorm van revalidatie- en/of diverse vormen van geestelijke of paramedische zorg aannemen. Het individu of team dat de lokale basiszorg levert werkt - net als een IVC - samen en rapporteert direct aan het EC (en BC) die de persoon verwezen heeft. Het EC (of BC) levert specifieke informatie en evt. instructies m.b.t. NF1.

Op grond van de EUCERD criteria en op grond van de criteria van de Stuurgroep Weesgeneesmiddelen is het onderstaande lijst met toetsingscriteria van EC's samengesteld door de *Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra* (NFU).

²⁷ De IGZ houdt toezicht op de kwaliteit van de geneeskundige zorg die ziekenhuizen, huisartsen, apotheken en andere zorgaanbieders leveren. De kwaliteit waaraan deze zorg moet voldoen is vastgelegd in onder andere de Kwaliteitswet zorginstellingen en in normen die verschillende zorgsectoren zelf opstellen in overleg met de inspectie en patiëntenverenigingen (bron: www.igz.nl).

Toetsingscriteria expertisecentra (EC)
Thema Kwaliteit van zorg
Het EC is in staat tot het leveren van hoog gespecialiseerde complexe patiëntenzorg op het gebied van diagnostiek, behandeling en nazorg en onderzoek.
Het EC levert, waar nodig, de zorg met een vaststaand multidisciplinair team.
Het EC is verantwoordelijk voor het realiseren van en levert inbreng bij de ontwikkeling van (patiënterversies van) zorgstandaarden en richtlijnen en werkt mee aan de verspreiding hiervan, samen met vertegenwoordigers van betrokken patiëntenorganisaties.
Het EC coördineert het zorgaanbod binnen de gehele keten voor de specifieke aandoening.
Binnen het EC is men op de hoogte van de meest recente (basaal) wetenschappelijke ontwikkelingen ten aanzien van de diagnostiek, causale en/of symptomatische behandeling en van secundaire en tertiaire preventieve maatregelen en/of van specifieke psychosociale begeleiding van de patiëntengroep. Het EC deelt die informatie met de behandelcentra indien van direct belang voor betere patiëntenzorg.
Het EC beschikt over een systematiek om de kwaliteit van de zorg te waarborgen.
Thema Transitie
Het EC zorgt, waar nodig, voor waarborging van de continuïteit van de zorgverstrekking van kinderjaren, via adolescentie tot en gedurende volwassen leeftijd (transitiezorg).
Thema Continuïteit van het expertisecentrum
Het EC waarborgt de opleiding van c.q. de overdracht van kennis naar (nieuwe) experts van het multidisciplinaire team.
Het EC is bereid tot visitatie.
Thema Samenwerking met andere partijen
Het EC werkt met patiëntenorganisatie(s) samen om de kwaliteit van zorg te verbeteren.
Het EC werkt samen op het terrein van onderzoek en patiëntenzorg met andere expertisecentra in binnen- en buitenland.
Thema Informatie & communicatie
Het EC fungeert als informatieloket en vraagbaak voor zorgverleners, patiënten en hun naasten.
Het EC draagt zorg voor voorlichting en deskundigheidsbevordering over de (cluster van) zeldzame aandoening(en) aan zorgprofessionals buiten het EC en andere beroepsbeoefenaars buiten de gezondheidszorg.
Thema Onderzoek
Het EC verricht wetenschappelijk onderzoek op het gebied van de zeldzame aandoening en publiceert hierover.
Het EC draagt zorg voor opslag van medische data en/of van lichaamsmateriaal van patiënten met de aandoening.
Thema Grensoverschrijdende gezondheidszorg
Het EC coördineert en adviseert, indien nodig, grensoverschrijdende gezondheidszorg met aangewezen expertisecentra in andere EU-landen, waarnaar patiënten of lichaamsmaterialen of patiëntendata kunnen worden doorverwezen.

Tabel 3 Criteria van expertisecentra voor zeldzame en genetische aandoeningen samengesteld door de Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU).

4.2.2 Zorgverleners

De regievoerend arts (RA; voor taken en verantwoordelijkheden zie 4.1.4. *Zorgverleners*) van een individu met NF1 is op kinderleeftijd een kinderarts of kinderneuroloog en op volwassen leeftijd bij voorkeur een neuroloog.

Bij voorkeur heeft ieder persoon met NF1 een **casemanager** die de taken en verantwoordelijkheden heeft zoals beschreven in [4.1.4. Zorgverleners](#).

Bij alle betrokkenen (de zorgvrager, vertegenwoordigers van de zorgvrager en zorgverleners) is bekend wie de RA is, wie de casemanager is en wie op dat moment de hoofdbehandelaar is (varieert per individu/per zorgfase). Al deze informatie wordt vastgelegd in het IzP (zie ook [4.2.4 Individueel zorgplan](#)).

Binnen een **multidisciplinair team** werken specialisten nauw samen en verlenen gezamenlijk de zorg voor de zorgvrager met NF1 (zie ook [4.1.2 Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking](#)). De variatie in symptomen en klachten bij NF1 tussen personen met NF1, maar ook bij één individu met NF1 over de jaren heen, vereist een proactief en dynamisch multidisciplinair team. Een dergelijk team speelt in op de specifieke problematiek van een individu met NF1 en past zijn samenstelling hierop aan. Bovendien is de zorgvraag anders in de diverse fasen van NF1 (gerelateerde) zorg, zoals bij de preventie of vroegtijdige opsporing of behandeling van gediagnosticeerde NF1. Het hoofdbehandelaarschap kan dan ook in handen zijn van diverse specialisten in de verschillende zorgfasen (zie [4.1.4. Zorgverleners](#)). De hoofdbehandelaar staat altijd in nauw overleg met de RA.

4.2.3 Fase-specifieke organisatie

4.2.3.1 Fase 1: preventie

Zorgverleners

Bij preventie van NF1 gaat het om voorlichting en eventuele preconceptie- en prenatale zorg bij een kinderwens (zie [3.2 Preventie](#)). Afhankelijk van de indicatiecategorie (zie [3.2.1 Indicatie](#)) zal de zorgvrager met andere zorgverleners te maken hebben:

- in het geval dat de toekomstige moeder zelf de diagnose NF1 heeft zal de RA in samenwerking met de klinisch geneticus betrokken zijn bij deze fase.
- bij de overige gevallen indicatiecategorieën (als toekomstige vader NF1 heeft en bij indicatiecategorieën b en c in [3.2.1 Indicatie](#)), zal (nog) geen RA aangesteld zijn en zal de klinisch geneticus de zorg coördineren.

Voorlichting en communicatie

Als de toekomstige moeder NF1 heeft is voorlichting aan haar in multidisciplinaire setting noodzakelijk. De RA zorgt ervoor dat alle relevante disciplines aanwezig zijn bij de voorlichtingsbijeenkomst. De vaste kern van specialisten hierbij zijn: neuroloog (bij voorkeur de RA), klinisch geneticus en gynaecoloog. Afhankelijk van de klachten kan een dermatoloog, neurochirurg en evt. anesthesist aanschuiven. Belangrijk is dat alle drie de voorlichtingsthema's (zie [3.2.2 Behandeling en begeleiding](#)) doorlopen en eventuele vragen van de toekomstige moeder beantwoord worden.

Bij de overige gevallen/indicatiecategorieën (als toekomstige vader NF1 heeft en bij indicatiecategorieën b en c in [3.2.1 Indicatie](#)) zal de voorlichtingsbijeenkomst alléén met de klinisch geneticus plaatsvinden. Afhankelijk van de exacte indicatiecategorie zullen eventueel vervolgspraken plaatsvinden voor uitgebreide voorlichting, waarbij de klinisch geneticus verantwoordelijk is voor de samenstelling en

coördinatie van het multidisciplinaire (voorlichtings-)team. Aandacht wordt besteed aan de heldere en begrijpelijke uitleg van risico op een kind met NF1.

Behandeling en begeleiding bij preventie

De voorlichting en zorg in deze fase wordt verleend in het expertisecentrum. De RA of klinisch geneticus zorgt ervoor dat na de grondige voorlichting en bij welk besluit dan ook (zwangerschap aangaan, zwangerschapsafbreking, adoptie, donorzaad en donoreicel) de nodige vervolgstappen in de zorg genomen worden. Hierbij worden de door het expertisecentrum gebruikelijke stappen ondernomen en waar nodig verwezen naar andere instellingen of ziekenhuizen. Voor PGD wordt naar het MUMC verwezen.

Individueel zorgplan en zelfmanagement

Als de toekomstige moeder de diagnose NF1 heeft, is het belangrijk dat ze tijdens haar zwangerschap extra alert is op alarmerende symptomen (zie 3.2.2 [Behandeling en begeleiding](#)). Verder gelden de algemene aanbevelingen voor een gezonde zwangerschap en bevalling [243].

Als de toekomstige moeder al de diagnose NF1 heeft in deze fase, dan is zwangerschap altijd een indicatie tot aanpassing van het IzP. Het IzP wordt uitgebreid met afspraken en informatie die betrekking hebben op de zwangerschap en perinatale fase (zie 4.2.4 [Individueel zorgplan](#)).

4.2.3.2 Fase 2: Vroegtijdige signalering

Zorgverleners

Afhankelijk van de indicatiecategorie zullen diverse zorgverleners betrokken zijn in deze fase (zie 3.3. [Vroegtijdige signalering](#)) en zorgen voor verwijzing ofwel naar een kinderarts in een ziekenhuis dichtbij ofwel rechtstreeks naar het expertisecentrum.

- a. Pasgeborenen, baby's en kinderen met risico op NF1: klinisch geneticus.
- b. Baby's en kinderen met specifieke kenmerken: consultatiebureauartsen, jeugdartsen, schoolartsen, schoolkrachten, huisartsen, medewerkers van crèches, medewerkers van Integraal Vroeghulp-teams.
- c. Pasgeborenen, baby's en kinderen met een vroeg NF1-kenmerk: huisartsen, kinderartsen, dermatologen, consultatiebureauartsen, jeugdartsen.

Behandeling en begeleiding bij vroegtijdige opsporing

De zorgverlener in kwestie verwijst de baby of het kind naar de kinderarts in het lokale ziekenhuis (indien NF1 niet direct vermoed wordt) of naar het EC/BC (indien NF1 wel vermoed wordt).

Voorlichting en communicatie

Bij vroegtijdige signalering is het belangrijk dat ouders niet een voortijdige (wellicht foute) diagnose te horen krijgen van de zorgverlener die het specifieke of vroege NF-1 kenmerk signaleert (indicatiecategorie b en c hierboven en in 3.3.1 [Indicatie \(inclusiecriteria\)](#)).

Individueel zorgplan en zelfmanagement

In deze zorgfase is nog geen IzP opgesteld.

4.2.3.3 Fase 3: Diagnose

Zorgverleners

De specialisten van het multidisciplinaire team uit het expertisecentrum of behandelcentrum zijn in deze fase betrokken: kinderarts, oogarts, orthopeed, dermatoloog, kinderneuroloog, kinderradioloog, klinisch neuropsycholoog, klinisch geneticus. Indien de diagnose niet op kinder-, maar op (jong) volwassen leeftijd gesteld wordt, zullen andere zorgverleners betrokken kunnen zijn zoals de huisarts, dermatoloog, neuroloog etc.

Behandeling en begeleiding bij diagnose

Zowel bij de klinische als bij de DNA diagnostiek is het belangrijk dat de noodzakelijke onderzoeken zo min mogelijk belastend zijn voor het individu met NF1. Het liefst gebeuren alle klinische onderzoeken op één dag (ook bij de periodieke presymptomatische klinische screening en follow-up van kinderen).

Voorlichting en communicatie

Voorlichting is toegespitst op de indicatiecategorie (zie 3.4.1 **Indicatie (inclusiecriteria)**), d.w.z. de ouders van kinderen met risico op NF1 zullen soms lang in onzekerheid verkeren omdat het kind pas na jaren voldoet aan de diagnostische criteria. DNA onderzoek (indien afwijkend) kan snel duidelijkheid geven. De zorgverlener dient de voor en nadelen van alle mogelijke opties te bespreken met de ouders van het kind.

Individueel zorgplan en zelfmanagement

Als een kind regelmatig periodieke presymptomatische klinische screening ondergaat omdat hij/zij (nog) niet voldoet aan de diagnostische criteria, wordt een IzP opgesteld. In alle andere gevallen wordt na de definitieve diagnose van NF1 een IzP opgesteld.

4.2.3.4 Fase 4: behandeling en begeleiding

Zorgverleners

Volwassenen met gediagnosticeerde NF1 hebben **bij voorkeur een neuroloog als RA**. Bij volwassenen met NF1 is continuïteit van de zorgrelatie van belang en verandert de persoon met NF1 bij voorkeur niet van RA. In deze fase - indien interventie nodig is - zal ook een hoofdbehandelaar (kan de RA zijn) aangesteld worden en eventueel ook een medebehandelaar of consultant (zie 4.1.4. **Zorgverleners**). Mensen met NF1 hebben bij voorkeur ook een casemanager (zie 4.1.4. **Zorgverleners**).

Kinderen t/m 18 jaar met gediagnosticeerde NF1 hebben de **kinderarts of kinderneuroloog als RA**. Deze is voor de ouders/verzorgers, later voor de volwassene zelf het eerste aanspreekpunt voor inhoudelijke vragen. Ieder kind met NF1 heeft bij voorkeur een casemanager (zie 4.1.4. **Zorgverleners**).

Het multidisciplinaire team rondom een individu met NF1 bestaat altijd uit een “kernteam” dat uitgebreid kan worden met andere specialisten als dat geïndiceerd is. De volgende specialisten maken deel uit van een “kernteam”:

Kinderen met NF1

- RA: kinderarts of
- kinderneuroloog
- oogarts

Volwassenen met NF1

- RA: neuroloog
- dermatoloog

Voor algemene begeleiding, consultatie met enige regelmaat:

Klinisch geneticus, dermatoloog, (kinder)(neuro)psycholoog, (kinder- en jeugd)psychiater, maatschappelijk werker.

Voor specifieke gerichte begeleiding, onder andere:

Internist, logopedist, gynaecoloog, (kinder)revalidatiearts, (kinder)fysiotherapeut, (kinder)oncoloog plastisch chirurg, neurochirurg, anesthesist.

Behandeling en begeleiding

Het multidisciplinaire team in het EC of BC, waar het individu met NF1 onder behandeling is:

- Overlegt periodiek om te evalueren en adviezen te formuleren m.b.t (vervolg)acties in de zorg voor het individu. De RA bespreekt deze adviezen met de persoon met NF1 en neemt een gemeenschappelijk besluit welk daarna opgenomen wordt in het individueel zorgplan (IzP) en wordt opgevolgd/uitgevoerd.
- Verwijst - indien nodig - het individu met NF1 naar een IVC.
- Verricht symptoomspecifieke behandelingen volgens geldende richtlijnen.
- Verleent zorg volgens de zorgstandaard voor NF1.
- Zorgt ervoor/is ervoor verantwoordelijk dat ieder teamlid beschikt over een actueel IzP van de persoon met NF1.

De RA vraagt (de vertegenwoordigers van) het individu met NF1 bij controles naar eventuele behoefte aan psychosociale zorg / begeleiding. Bij volwassenen kan daarbij gebruik gemaakt worden van het signaleringsinstrument (lastmeter), dat aanbevolen is in de richtlijn "Detecteren behoefte psychosociale zorg" [244].

Afstemming en verwijzing

Zowel een EC als een BC biedt hoog gespecialiseerde, complexe patiëntenzorg met een multidisciplinair team volgens de zorgstandaard voor NF1. Een BC voert samen met een EC overleg en er vindt onderlinge rapportage plaats. Een EC en BC's voeren jaarlijks overleg waarin o.a. de bijzondere gevallen besproken worden, voor wie de zorg in het EC gecontinueerd zal worden.

Als er sprake is van doorverwijzing van het EC/BC naar een IVC of lokale behandelaren dan rapporteren deze aan de RA van het doorverwijzende EC/BC. Bij het maken van afspraken over het rapporteren richting de RA dienen afspraken gemaakt worden over de periodiciteit waarmee gerapporteerd wordt en over de inhoud ervan. De wijze van rapportage is bij voorkeur digitaal.

Voorlichting en communicatie

De voornaamste knelpunten, die mensen met NF1 ervaren in deze zorgfase zijn:

- dat ze tegenstrijdige informatie krijgen m.b.t. behandelmogelijkheden van de diverse symptomen;
- dat de uitwisseling van informatie tussen de diverse zorgverleners gebrekkig verloopt.

Belangrijk is daarom de persoon met NF1 (of diens vertegenwoordigers) door de RA voorgelicht wordt over het volgende:

- Diverse behandelmogelijkheden met de voor- en nadelen van elk type behandeling, de te verwachten revalidatieperiode en vooruitzicht van kwaliteit van leven na elke handelingsoptie.
- Stabilisatie van de gezondheid, de frequentie, inhoud, reden van controles/onderzoeken.
- Indien het moment van uitbehandelen nadert, de patiënt hierover eerlijk inlichten en vervolgstappen van zorg, onderzoeken en palliatie bespreken.
- De actualiteit van het IzP en de behoefte aan actualisering ervan (expliciet naar vragen).
- De verslagen van multidisciplinaire teambijeenkomsten over het individu met NF1. In heldere en begrijpelijke taal uitleggen en samenvatten, en indien van toepassing expliciet vermelden welk lid uit het multidisciplinair team welk advies heeft gegeven en waarom.

Individueel zorgplan en zelfmanagement

In tegenstelling tot de voorgaande fasen, waarin niet altijd een IzP opgesteld wordt, beschikt ieder individu met NF1 in deze zorgfase over een IzP (zie [4.2.4 Individueel zorgplan](#)).

4.2.3.5 Sociaal-maatschappelijke participatie (revalidatie, arbeid, onderwijs)

Revalidatiezorg

Zorgverleners

De patiënt wordt door een medisch specialist doorverwezen voor een revalidatiebehandeling naar een revalidatiearts in een revalidatiecentrum of revalidatieafdeling van een ziekenhuis. In beide situaties is de revalidatiearts de medisch eindverantwoordelijke m.b.t. de revalidatiegeneeskundige zorg. De patiënt behoudt zijn/haar RA op de polikliniek, gezien regelmatige poliklinische controles en/of onderzoeken, die nodig zijn.

Revalidatie is onderdeel van het integrale zorgnetwerk: de zorg vindt plaats in afstemming met andere specialismen in ziekenhuizen, verpleeghuizen, thuiszorg, huisartsen en andere eerstelijnsvoorzieningen. Afspraken die door samenwerkingspartners worden gemaakt over de aard en inrichting van de samenwerking en over ieders betrokkenheid worden schriftelijk vastgelegd.

Behandeling en begeleiding

In de revalidatieafdeling van het ziekenhuis of het revalidatiecentrum werken de verschillende behandelaars nauw samen in de vorm van een behandelteam onder leiding van een revalidatiearts. Het behandelteam zorgt ervoor dat de gevolgde therapieën onderling afgestemd zijn. Het team stelt samen met de (verzorgers van de) patiënt het behandelplan op. Het behandelteam dient expertise en ervaring te hebben op het gebied van de specifieke problematiek van de patiënt (bijv. cognitieve en/of emotionele problematiek).

Individueel zorgplan en zelfmanagement

Het IzP wordt uitgebreid met het behandelplan, gericht op het revalidatietraject.

Voorlichting en communicatie

Het doel en werkwijze tijdens de revalidatie wordt in begrijpelijke taal uitgelegd. Indien nodig wordt de casemanager betrokken uit het EC/BC voor afstemming en extra steun aan de persoon met NF1.

Reïntegratie en loopbaanbegeleiding

Al tijdens de revalidatiefase wordt door het revalidatieteam vaak overlegd met of informatie gegeven (na toestemming van de betreffende persoon) aan de bedrijfsarts/werkgever over het reïntegratietraject. In een vroege fase worden al de mogelijkheden tot terugkeer naar het oude werk bekeken (zie 3.6 Sociaal-maatschappelijke participatie en relapspreventie). Daarbij is van belang dat naar alle mogelijke beperkingen en de mogelijkheden van de persoon met NF1 gekeken wordt. Hierbij worden eerst de bestaande combinaties van beperkingen geïnventariseerd. Daarna wordt in overleg met de werkgever (indien van toepassing) gekeken welke aanpassingen in werkomstandigheden en/of functie gedaan moeten worden, zodat de persoon met NF1 optimaal kan functioneren. Arbeidsconsulenten van de diverse kennis-, expertisecentra en organisaties helpen het individu (en werkgever) hierbij. Belangrijk is dat met één reïntegratieplan gewerkt wordt. Wanneer meerdere arbeidsconsulenten en adviseurs van diverse organisaties betrokken zijn in het traject, dienen zij afspraken te maken voor gezamenlijk overleg met de persoon met NF1.

Bovenstaande geïntegreerde aanpak geldt ook voor loopbaanbegeleiding, waarbij eveneens geldt, dat loopbaanadviseurs/loopbaanbegeleiders van de diverse kennisinstellingen samen dienen te werken. Overleg tussen de adviseurs en persoon met NF1 wordt periodiek gehouden en geëvalueerd.

Taken en verantwoordelijkheden van de arbeidsconsulenten en loopbaanbegeleiders/loopbaanadviseurs passen in het functie-/takenpakket en de hiermee samenhangende verantwoordelijkheden zoals bepaald en schriftelijk vastgesteld door de instellingen waarbinnen zij werkzaam zijn of waarmee zij functioneel verbonden zijn. Het individu met NF1 heeft recht op inzage in dit document.

Onderwijs

Kinderen met NF1 hebben na een intensieve behandeling, baat bij goed op elkaar afgestemde zorg en onderwijs, die één geheel vormen. Het maken van een gezamenlijk plan waarin leerdoelen en revalidatiedoelen op elkaar afgestemd zijn helpt om dit doel/evenwicht te bereiken.

Bij ambulante onderwijskundige begeleiding maken de (speciale) school, de ambulant onderwijskundig begeleider (aob'er) en de ouders afspraken, die worden vastgelegd in het begeleidingsplan. De onderwijsbehoeften van de leerling en de ondersteuningsbehoeften van de leraar zijn richtinggevend voor de ondersteuning die de aob'er biedt.

Taken en verantwoordelijkheden van de zorgverleners en onderwijskundig personeel passen in het functie-/takenpakket en de hiermee samenhangende verantwoordelijkheden zoals bepaald en schriftelijk

vastgesteld door de instellingen waarbinnen zij werkzaam zijn of waaraan zij functioneel verbonden zijn. De ouders/verzorgers van het kind met NF1 hebben recht op inzage in dit document.

4.2.4 Individueel zorgplan

Het IzP zal ten minste de volgende elementen bevatten uit de lijst van het generieke IzP:

1. Diagnose NF1 en (in de toekomst ook) ICF-classificatie of mogelijke diagnose NF1.
2. Eventuele multi-morbiditeit (diagnose(s)).
3. Vastlegging RA en casemanager (naam en contactgegevens).
4. Beschrijving van de klachten/vragen en van gezondheidsproblemen.
5. Bevindingen lichamelijk en ander onderzoek (beeldvormend-, functie-, laboratoriumonderzoek etc.).
6. Overzicht van voorgeschreven en mogelijk ook afgeleverde medicijnen.
7. Proces van SDM (gezamenlijke besluitvorming): voor welke opties werd gekozen, eventueel met onderbouwing.
8. Inventarisatie van problematiek in, bijvoorbeeld, de SFMPC matrix: Somatisch, Functioneel, Maatschappelijk, Psychologisch, Communicatief.
9. Doelen waarvoor gekozen wordt.
10. Het prioriteren van handelingsopties in relatie tot de doelen van de persoon met NF1.
11. Afspraken over de aanpak die nodig is om de gestelde doelen te bereiken, te onderscheiden naar wat de zorgverlener doet en wat de persoon met NF1 zelf doet, welke ondersteuning waarbij nodig is en wie die ondersteuning zal bieden. **Dit is de kern van het IzP.**
12. Vastleggen begeleiding van het individu met NF1 door de zorgverleners (controles).
13. Vastleggen hoe en wanneer afspraken worden geëvalueerd.

Het IzP kan worden uitgebreid met:

- informatie over zorg rondom eventuele zwangerschap en perinatale fase;
- informatie over eventuele besluiten m.b.t. preconceptiezorg;
- behandelplan, zoals opgesteld door revalidatiecentrum/afdeling;
- bij eventuele multi-morbiditeit relevante informatie (wisselwerkingen medicatie- en klachten, aandachtspunten m.b.t. ingrepen etc.);
- andere door de RA relevant geachte informatie.

4.2.5 Transitiezorg

Transitieplanning en het transitieproces

Het tijdstip waarop transitieplanning begint, wordt bepaald in overleg tussen de ouders, het kind en RA. Meestal is dat op 13- of 14-jarige leeftijd, maar het onderwerp transitiezorg kan ook eerder aangesneden worden door de RA of juist iets later als de jongere cognitieve en/of emotionele problematiek heeft.

Indien de RA aanwijzingen heeft voor een problematisch begin van de transitieplanning door gedrags-, psychosociale of psychiatrische problematiek van de jongere, dan schakelt de RA - na overleg en toestemming van de ouders en het kind - de (kinder)psycholoog/medisch psycholoog of kinder- en

jeugdpsychiater in die het kind met NF1 kent en/of behandelt of heeft behandeld met het doel om meer inzicht te krijgen over de zelfmanagementsvaardigheden van het kind en eventuele andere relevante zaken waarmee rekening gehouden dient te worden tijdens het transitieproces.

Het klinisch pad voor de transitie voor adolescenten is een waardevol instrument om het transitieproces gestructureerd vorm te geven. Bij voorkeur wordt dit klinisch pad gevolgd tijdens het transitieproces (zie [Bijlage 5 Klinisch pad transitie](#)). Belangrijk is echter dat in alle gevallen geldt, dat de jongere zelf het tempo van het transitieproces moet aangeven met de hulp van de RA [238]. Naast de gemeenschappelijke consulten aan het einde van elk jaar waarbij de jongere samen met de ouder(s) aanwezig is (zie [Bijlage 5 Klinisch pad transitie](#)), worden ook aparte gesprekken gevoerd met de jongere. Tussen ongeveer 12 en 16 jaar kan de jongere steeds vaker alléén naar de spreekkamer gaan. De ouders kunnen aan het einde in de spreekkamer worden uitgenodigd en worden bijgepraat door de jongere. Op deze manier wordt de jongere getraind en worden ouders niet buitengesloten.

Communicatie en voorlichting

Zorgverleners in de kinderzorg zijn eraan gewend van begin af aan met de ouders te communiceren; in de volwassenenzorg wordt de persoon zelf aangesproken, ouders worden niet (of veel minder) bij de besluitvorming betrokken. Dit is één van de meest opvallende verschillen tussen kinder- en volwassenenzorg.

Aandachtspunt

Bij de voorbereiding op de transitie is het nodig dat zorgverleners de omslag maken naar het consequent aanspreken van de jongere.

Overdracht van de rol van regievoerend arts (RA)

Onder de volgende voorwaarden wordt de rol van RA in het transitieproces adequaat overgebracht:

1. De RA tijdens de kinderleeftijd (kinderarts/kinderneuroloog) en de toekomstige RA tijdens de volwassenenzorg (bij voorkeur neuroloog) moeten beiden met het overdracht instemmen.
2. De (vertegenwoordiger van de) persoon met NF1 heeft vertrouwen in de overdracht en deskundigheid van de nieuwe RA.
3. De (vertegenwoordiger van de) persoon met N1 is geïnformeerd en stemt in.
4. In het IzP is de overdracht vastgelegd.

5 Generieke zorg

In de eerste hoofdstukken van de zorgstandaard is de ziekte specifieke zorg beschreven. In die hoofdstukken wordt verwezen naar generieke zorgthema's voor zeldzame aandoeningen die door de VSOP ontwikkeld zijn. Deze zorgthema's en landelijke generieke zorgmodules kunnen onderdeel uitmaken van het generieke hoofdstuk van een zorgstandaard. Een generieke module beschrijft een generieke component in de zorg voor chronische zieken. Een generiek zorgthema beschrijft een generiek component in de zorg voor zeldzame aandoeningen. Deze zorgthema's zijn beknopte beschrijvingen van de zorg en informatievoorziening voor en aan mensen met zeldzame aandoeningen en hun naasten, gebundeld rondom een aantal thema's. De thema's zijn volgens het format van generieke modules ontwikkeld [10] en bevatten naast de indicatiecriteria en behandeling/begeleiding, ook kwaliteitsinformatie.

Binnen het zorgcontinuüm van NF1, zijn de volgende generieke zorgthema's²⁸ van toepassing:

- Communicatie en voorlichting;
- Farmaceutische zorg;
- Erfelijkheid;
- Preconceptie- en prenatale zorg;
- Psychosociale zorg;
- Registraties/patiëntregisters.

Binnen het zorgcontinuüm van NF1, zijn de volgende afgeronde landelijke generieke zorgmodules van toepassing:

- Zorgmodule zelfmanagement [245]
- Zorgmodule arbeid [246]

²⁸ Te downloaden van zorgstandaarden.net

6 Kwaliteitsinformatie

Voor NF1 bestaan momenteel geen ziektespecifieke kwaliteitsindicatoren. De kwaliteitsinformatie beperkt zich daarom tot algemene (6.1) en themaspecifieke (6.2) kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief. Daarnaast gelden enkele kwaliteitscriteria, die binnen het programma Kwaliteit in zicht zijn ontwikkeld (6.3). De kwaliteitscriteria behorend bij de generieke zorgmodules en thema's worden niet herhaald, maar wordt naar het desbetreffende subhoofdstuk van de module/thema verwezen (6.4).

6.1 Algemene kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief

Kwaliteitscriteria voor NF1 vanuit patiëntenperspectief zijn tot stand gekomen op grond van de resultaten van de achterbanraadpleging (zie Bijlage 2), deelresultaten van het SPOT-NF1²⁹ project en input van ervaringsdeskundigen van de NFVN.

Voor **alle fasen** in het zorgproces zijn de volgende criteria³⁰ van toepassing:

- Ervaring en kennis over de behandeling van NF1 bij betrokken hulpverleners.
- Aandacht voor psychologische en sociaal maatschappelijke gevolgen voor het individu met NF1 en directe familie.
- Zorg binnen een multidisciplinaire aanpak en zo min mogelijk belastend voor het individu met NF1 en directe familie (combineren van afspraken op één bezoek).
- Duidelijke toelichting voor de persoon met NF1 over zorg, individueel zorgplan, de controle termijnen en de indicaties voor patiënt en directe familie, in welke gevallen direct contact opgenomen moet worden.
- Er wordt nauw samengewerkt tussen betrokken centra/hulpverleners in het Nederlandse zorglandschap voor NF1 op het gebied van zorgverlening.
- Er wordt nauw samengewerkt tussen betrokken centra/hulpverleners voor het opzetten van een centraal patiëntenregister en biobank.
- Een EC/BC verzorgt screening van familieleden op NF1.
- Informatie-uitwisseling tussen hulpverleners is goed afgestemd en iedere specialist is in het bezit van een up-to-date IZP.

6.2 Thema-specifieke kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief

Effectieve en transparante zorg

- Een EC/BC biedt diagnostiek, zorg en begeleiding zowel aan kinderen en hun ouders, als aan jongeren in de transitiefase, als aan volwassenen. Dit zoals afgesproken in de landelijke richtlijnen en protocollen en volgens de zorgstandaard of, indien die niet aanwezig zijn, volgens de laatste,

²⁹ In 2012 is het project "Sociale en Psychologische Ondersteuning van Tieners en Twintigers met NF1" (SPOT-NF1) van start gegaan in het ENCORE team van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam. Het project onderzocht de zorgbehoeften van tieners en twintigers met NF1 (voor meer informatie zie Bijlage 2).

³⁰ De NFVN heeft de intentie om deze criteria verder uit te werken en een duidelijk maatstaf te geven bij ieder genoemde punt (criterium).

beschikbare kennis op NF1 gebied. Betrokken zorgverleners zijn goed op de hoogte van NF1 en daarbij behorende symptomen en complicaties.

- Aandachtspunten in het contact met de persoon met NF1 en diens familie is het welbevinden van het gezin.
- Chronische vermoeidheid speelt een grote rol bij NF1-patienten, welke specifieke - nog nader vast te stellen - begeleiding vereist.

Informatie, voorlichting en educatie

- Het EC/BC geeft informatie over NF1 aan de (ouders van) het individu met NF1. Het EC/BC houdt hierbij rekening met de sociaal emotionele en leerproblematiek bij kinderen en volwassenen met NF1 en de beperkingen die dit kan veroorzaken in de mogelijkheden tot een zelfstandige regievoering van de persoon met NF1.
- Het EC/BC verschaft digitale en/of schriftelijke informatie over werking en bijwerkingen van medicatie, mogelijke behandelingen en complicaties van de behandeling.
- Het EC/BC geeft informatie over NF1 aan andere hulpverleners, artsen en therapeuten in de eerstelijnszorg.
- Eerlijke en volledige informatie m.b.t. vragen over stoppen met behandeling en laatste levensfase.

Toegankelijkheid van de zorg

- De controle afspraken/onderzoeken worden in goed overleg tussen EC/BC en patiënten gepland. Bij het maken van afspraken voor polikliniekbezoek wordt rekening gehouden met de reisafstand van het individu met NF1. De wachttijd tijdens een polibezoek tussen onderzoeken van de verschillende teamleden is beperkt.
- Mensen met NF1 kunnen bij het psychosociale team van het EC/BC terecht met vragen en advies over hun psychosociale situatie, studie en arbeidsparticipatie.

Regie over de zorg

- Bij de controlebezoeken bij de regievoerend arts (RA) van het EC/BC worden naast de nodige screening en evaluaties, de verwachtingen en de verdere planning met het individu met NF1 besproken. De RA arts evalueert de gehele behandeling en mogelijkheden met de persoon met NF1. Hij/zij wordt attent gemaakt in welke gevallen hij direct contact dient op te nemen met het EC/BC.
- Het EC/BC staat open voor een second opinion als patiënten dat willen en werkt mee aan een adequate informatieoverdracht. Wat de (vertegenwoordiger van de) persoon met NF1 vertelt, wordt altijd serieus genomen door de zorgverlener.
- De persoon met NF1 en zijn/haar naasten bepalen, in overleg met regievoerend arts, waar en hoe de behandeling in de laatste fase van het leven wordt geboden.

Continuïteit van zorg

- Een EC/BC is op werkdagen bereikbaar.
- In een EC/BC werken de teams voor kinderen en volwassenen intensief met elkaar samen. Dit houdt onder meer in dat gezorgd is voor een soepel verlopende transitie van pediatrische zorg naar zorg voor volwassenen.

6.3 Kwaliteitscriteria vanuit het programma Kwaliteit in Zicht

- Kwaliteitscriteria algemeen voor mensen met een chronische aandoening [247]
- Kwaliteitscriteria voor de zorg, vanuit het perspectief van mensen met een hersentumor [248]
- Kwaliteitscriteria bewegen chronisch zieken_[249]
- Kwaliteitscriteria Ketenzorg in Zicht [250]

6.4 Kwaliteitscriteria Generieke zorg

Kwaliteitsinformatie zoals beschreven in de geldende generieke zorgthema's (zie 5 Generieke zorg) en in de volgende landelijke zorgmodules:

- Zorgmodule zelfmanagement [245]
- Zorgmodule arbeid [246]

Bronnen

- [1] A. Klink and J. Bussemaker, *Kamerbrief: Programmatische aanpak van chronische ziekten*. 2008, pp. 1–12.
- [2] Coördinatieplatform Zorgstandaarden, “Zorgstandaarden in Model,” ZonMw, Den Haag, 500/02/2010/3, 2010.
- [3] Kwaliteitsinstituut, “Toetsingskader kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten,” College voor zorgverzekeringen, Diemen, Apr. 2014.
- [4] Stuurgroep Weesgeneesmiddelen, “Nationaal Plan Zeldzame Aandoeningen. De Nederlandse strategie ten aanzien van zeldzame ziektes.,” 2013.
- [5] E. I. Schippers, *Kamerbrief: de Nederlandse strategie met betrekking tot de zeldzame ziekten*. 2012, pp. 1–12.
- [6] E. I. Schippers and J. Bussemaker, *Kamerbrief: positioneringsnota umc’s*. 2014, pp. 1–12.
- [7] Coördinatieplatform Zorgstandaarden, “Zorgstandaarden in Model,” ZonMw, Den Haag, 500/02/2010/3, 2010.
- [8] Prof. mr. Legemaate, “De gevolgen van het opnemen van professionele standaarden in een wettelijk register voor de juridische betekenis van deze standaarden en voor de juridische positie van zorgaanbieders,” Academisch Medisch Centrum Amsterdam en Universiteit van Amsterdam, Amsterdam, Feb. 2013.
- [9] “Consultatiedocument Toetsingskader kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten.” College voor zorgverzekeringen, 2013.
- [10] Coördinatieplatform Zorgstandaarden, “Zorgstandaarden in Model,” ZonMw, Den Haag, 500/02/2010/3, 2010.
- [11] R. Oostenbrink, A. de Goede-Bolder, and C. E. Catsman-Berrevoets, “Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen met Neurofibromatosis type-1.” 2014.
- [12] R. E. Ferner, S. M. Huson, N. Thomas, C. Moss, H. Willshaw, D. G. Evans, M. Upadhyaya, R. Towers, M. Gleeson, C. Steiger, and A. Kirby, “Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1,” *J Med Genet*, vol. 44, no. 2, pp. 81–8, 2007.
- [13] K. A. Rauen, “The RASopathies,” *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, vol. 14, no. 1, p. null, 2013.
- [14] E. Pasmant, M. Vidaud, D. Vidaud, and P. Wolkenstein, “Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype,” *J. Med. Genet.*, vol. 49, no. 8, pp. 483–489, Aug. 2012.
- [15] J. de la Croix Ndong, A. J. Makowski, S. Uppuganti, G. Vignaux, K. Ono, D. S. Perrien, S. Joubert, S. R. Baglio, D. Granchi, D. A. Stevenson, J. J. Rios, J. S. Nyman, and F. Elefteriou, “Asfotase- α improves bone growth, mineralization and strength in mouse models of neurofibromatosis type-1,” *Nat. Med.*, Jul. 2014.
- [16] B. Hegedus, T.-H. Yeh, D. Y. Lee, R. J. Emmett, J. Li, and D. H. Gutmann, “Neurofibromin regulates somatic growth through the hypothalamic-pituitary axis,” *Hum. Mol. Genet.*, vol. 17, no. 19, pp. 2956–2966, Oct. 2008.
- [17] K. A. Diggs-Andrews and D. H. Gutmann, “Modeling cognitive dysfunction in neurofibromatosis-1,” *Trends Neurosci.*, vol. 36, no. 4, pp. 237–247, Apr. 2013.
- [18] R. E. Ferner, “The neurofibromatoses,” *Pract. Neurol.*, vol. 10, no. 2, pp. 82–93, 2010.
- [19] D. G. R. Evans, C. O’Hara, A. Wilding, S. L. Ingham, E. Howard, J. Dawson, A. Moran, V. Scott-Kitching, F. Holt, and S. M. Huson, “Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989,” *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, vol. 21, no. 9, p. 1031, Sep. 2013.
- [20] S. A. Rasmussen, Q. Yang, and J. M. Friedman, “Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates,” *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 68, no. 5, pp. 1110–1118, May 2001.

- [21] Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (STOET), "Landelijke richtlijn Neurofibromatosis type 1 (NF1)." 01-Jul-2010.
- [22] R. E. Ferner, S. M. Huson, and D. G. R. Evans, *Neurofibromatoses in Clinical Practice*. Springer, 2011.
- [23] D. G. Evans, E. Howard, C. Giblin, T. Clancy, H. Spencer, S. M. Huson, and F. Laloo, "Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service," *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 152A, no. 2, pp. 327–332, Feb. 2010.
- [24] J. M. Friedman, *Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis*. Johns Hopkins University Press, 1999.
- [25] R. M. Cawthon, R. Weiss, G. F. Xu, D. Viskochil, M. Culver, J. Stevens, M. Robertson, D. Dunn, R. Gesteland, and P. O'Connell, "A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations," *Cell*, vol. 62, no. 1, pp. 193–201, Jul. 1990.
- [26] M. R. Wallace, D. A. Marchuk, L. B. Andersen, R. Letcher, H. M. Odeh, A. M. Saulino, J. W. Fountain, A. Brereton, J. Nicholson, A. L. Mitchell, and E. Al, "Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients," *Science*, vol. 249, no. 4965, pp. 181–186, Jul. 1990.
- [27] H. B. Radtke, C. D. Sebold, C. Allison, J. L. Haidle, and G. Schneider, "Neurofibromatosis Type 1 in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors," *J. Genet. Couns.*, vol. 16, no. 4, pp. 387–407, Jul. 2007.
- [28] M. Ruggieri, A. L. Gabriele, A. Polizzi, V. Salpietro, F. Nicita, P. Pavone, N. Platania, P. Milone, A. Distefano, G. Privitera, G. Belfiore, F. Granata, R. Caltabiano, V. Albanese, L. Pavone, and A. Quattrone, "Natural history of neurofibromatosis type 2 with onset before the age of 1 year," *neurogenetics*, vol. 14, no. 2, pp. 89–98, Feb. 2013.
- [29] C. Lázaro, A. Ravella, A. Gaona, V. Volpini, and X. Estivill, "Neurofibromatosis type 1 due to germ-line mosaicism in a clinically normal father," *N. Engl. J. Med.*, vol. 331, no. 21, pp. 1403–1407, Nov. 1994.
- [30] I. Bottillo, I. Torrente, V. Lanari, V. Pinna, S. Giustini, L. Divona, A. De Luca, and B. Dallapiccola, "Germline mosaicism in neurofibromatosis type 1 due to a paternally derived multi-exon deletion," *Am. J. Med. Genet. A.*, p. n/a–n/a, 2010.
- [31] S. Tinschert, I. Naumann, E. Stegmann, A. Buske, D. Kaufmann, G. Thiel, and D. E. Jenne, "Segmental neurofibromatosis is caused by somatic mutation of the neurofibromatosis type 1 (NF1) gene," *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, vol. 8, no. 6, pp. 455–459, Jun. 2000.
- [32] V.-F. Mautner, L. Kluwe, R. E. Friedrich, A. C. Roehl, S. Bammert, J. Hogel, H. Spori, D. N. Cooper, and H. Kehrer-Sawatzki, "Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions," *J. Med. Genet.*, vol. 47, no. 9, pp. 623–630, Jun. 2010.
- [33] M. Venturin, P. Guarnieri, F. Natacci, M. Stabile, R. Tenconi, M. Clementi, C. Hernandez, P. Thompson, M. Upadhyaya, L. Larizza, and P. Riva, "Mental retardation and cardiovascular malformations in NF1 microdeleted patients point to candidate genes in 17q11.2," *J. Med. Genet.*, vol. 41, no. 1, pp. 35–41, Jan. 2004.
- [34] L. Kluwe, R. Nguyen, J. Vogt, K. Bengesser, T. Mussotter, R. E. Friedrich, K. Jett, H. Kehrer-Sawatzki, and V.-F. Mautner, "Internal tumor burden in neurofibromatosis Type I patients with large NF1 deletions," *Genes. Chromosomes Cancer*, vol. 51, no. 5, pp. 447–451, May 2012.
- [35] L. Kluwe, R. Siebert, S. Gesk, R. E. Friedrich, S. Tinschert, H. Kehrer-Sawatzki, and V.-F. Mautner, "Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene," *Hum. Mutat.*, vol. 23, no. 2, pp. 111–116, Feb. 2004.
- [36] L. Messiaen, J. Vogt, K. Bengesser, C. Fu, F. Mikhail, E. Serra, C. Garcia-Linares, D. N. Cooper, C. Lázaro, and H. Kehrer-Sawatzki, "Mosaic type-1 NF1 microdeletions as a cause of both generalized and segmental neurofibromatosis type-1 (NF1)," *Hum. Mutat.*, vol. 32, no. 2, pp. 213–219, Feb. 2011.
- [37] H. Kehrer-Sawatzki, J. Vogt, T. Mußotter, L. Kluwe, D. N. Cooper, and V.-F. Mautner, "Dissecting the clinical phenotype associated with mosaic type-2 NF1 microdeletions," *Neurogenetics*, vol. 13, no. 3, pp. 229–236, Aug. 2012.

- [38] M. Upadhyaya, S. M. Huson, M. Davies, N. Thomas, N. Chuzhanova, S. Giovannini, D. G. Evans, E. Howard, B. Kerr, S. Griffiths, C. Consoli, L. Side, D. Adams, M. Pierpont, R. Hachen, A. Barnicoat, H. Li, P. Wallace, J. P. Van Biervliet, D. Stevenson, D. Viskochil, D. Baralle, E. Haan, V. Riccardi, P. Turnpenny, C. Lazaro, and L. Messiaen, "An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 80, no. 1, pp. 140–151, Jan. 2007.
- [39] R. van Minkelen, Y. van Bever, J. N. R. Kromosoeto, C. J. Withagen-Hermans, A. Nieuwlaat, D. J. J. Halley, and A. M. W. van den Ouweland, "A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands," *Clin. Genet.*, vol. 85, no. 4, pp. 318–327, Apr. 2014.
- [40] L. M. Messiaen, T. Callens, G. Mortier, D. Beysen, I. Vandenbroucke, N. Van Roy, F. Speleman, and A. D. Paepe, "Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects," *Hum. Mutat.*, vol. 15, no. 6, pp. 541–555, 2000.
- [41] M. C. Valero, Y. Martín, E. Hernández-Imaz, A. Marina Hernández, G. Meleán, A. M. Valero, F. Javier Rodríguez-Álvarez, D. Tellería, and C. Hernández-Chico, "A highly sensitive genetic protocol to detect NF1 mutations," *J. Mol. Diagn. JMD*, vol. 13, no. 2, pp. 113–122, Mar. 2011.
- [42] K. Wimmer, X. Roca, H. Beiglböck, T. Callens, J. Etzler, A. R. Rao, A. R. Krainer, C. Fonatsch, and L. Messiaen, "Extensive in silico analysis of NF1 splicing defects uncovers determinants for splicing outcome upon 5' splice-site disruption," *Hum. Mutat.*, vol. 28, no. 6, pp. 599–612, Jun. 2007.
- [43] H. Brems, M. Chmara, M. Sahbatou, E. Denayer, K. Taniguchi, R. Kato, R. Somers, L. Messiaen, S. De Schepper, J.-P. Fryns, J. Cools, P. Marynen, G. Thomas, A. Yoshimura, and E. Legius, "Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype," *Nat. Genet.*, vol. 39, no. 9, pp. 1120–1126, Sep. 2007.
- [44] S. M. Huson, "The Neurofibromatoses: Differential Diagnosis and Rare Subtypes - Springer," in *Neurofibromatoses in Clinical Practice*, London: Springer-Verlag, 2011, pp. 71–122.
- [45] R. E. Ferner, "Neurofibromatosis 1," *Eur J Hum Genet*, vol. 15, no. 2, pp. 131–8, 2007.
- [46] D. G. R. Evans, M. E. Baser, J. McGaughran, S. Sharif, E. Howard, and A. Moran, "Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1," *J. Med. Genet.*, vol. 39, no. 5, pp. 311–314, May 2002.
- [47] C. M. Hager, P. R. Cohen, and J. A. Tschen, "Segmental neurofibromatosis: Case reports and review," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 37, no. 5, Part 2, pp. 864–869, Nov. 1997.
- [48] S. H. Lee, M. R. Roh, and S.-C. Kim, "Multiple segmental neurofibromatosis," *J. Dermatol.*, vol. 39, no. 9, pp. 810–811, 2012.
- [49] J. D. Dang and P. R. Cohen, "Segmental neurofibromatosis and malignancy," *Skinmed*, vol. 8, no. 3, pp. 156–159, Jun. 2010.
- [50] M. J. Descheemaeker, K. Roelandts, T. De Raedt, H. Brems, J. P. Fryns, and E. Legius, "Intelligence in individuals with a neurofibromatosis type 1 microdeletion," *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 131, no. 3, pp. 325–326, Dec. 2004.
- [51] E. Pasmant, A. Sabbagh, G. Spurlock, I. Laurendeau, E. Grillo, M.-J. Hamel, L. Martin, S. Barbarot, B. Leheup, D. Rodriguez, D. Lacombe, H. Dollfus, L. Pasquier, B. Isidor, S. Ferkal, J. Soulier, M. Sanson, A. Dieux-Coeslier, I. Bièche, B. Parfait, M. Vidaud, P. Wolkenstein, M. Upadhyaya, and D. Vidaud, "NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype," *Hum. Mutat.*, vol. 31, no. 6, pp. E1506–E1518, May 2010.
- [52] T. De Raedt, H. Brems, P. Wolkenstein, D. Vidaud, S. Pilotti, F. Perrone, V. Mautner, S. Frahm, R. Sciote, and E. Legius, "Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 72, no. 5, pp. 1288–1292, May 2003.
- [53] M. Spiegel, K. Oexle, D. Horn, E. Windt, A. Buske, B. Albrecht, E.-C. Prott, E. Seemanová, J. Seidel, T. Rosenbaum, D. Jenne, H. Kehrer-Sawatzki, and S. Tinschert, "Childhood overgrowth in patients with common NF1 microdeletions," *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, vol. 13, no. 7, pp. 883–888, Jul. 2005.
- [54] J. Douglas, D. Cilliers, K. Coleman, K. Tatton-Brown, K. Barker, B. Bernhard, J. Burn, S. Huson, D. Josifova, D. Lacombe, M. Malik, S. Mansour, E. Reid, V. Cormier-Daire, T. Cole, Childhood Overgrowth

- Collaboration, and N. Rahman, "Mutations in RNF135, a gene within the NF1 microdeletion region, cause phenotypic abnormalities including overgrowth," *Nat. Genet.*, vol. 39, no. 8, pp. 963–965, Aug. 2007.
- [55] K. A. Mensink, R. P. Ketterling, H. C. Flynn, R. A. Knudson, N. M. Lindor, B. A. Heese, R. J. Spinner, and D. Babovic-Vuksanovic, "Connective tissue dysplasia in five new patients with NF1 microdeletions: further expansion of phenotype and review of the literature," *J. Med. Genet.*, vol. 43, no. 2, p. e8, Feb. 2006.
- [56] F. Nicita, I. Torrente, A. Spalice, I. Bottillo, L. Papetti, V. Pinna, F. Ursitti, and M. Ruggieri, "Spinal neurofibromatosis in a family with classical neurofibromatosis type 1 and a novel NF1 gene mutation," *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.*, vol. 21, no. 2, pp. 328–330, Feb. 2014.
- [57] L. Kluwe, M. Tatagiba, C. Fünsterer, and V.-F. Mautner, "NF1 mutations and clinical spectrum in patients with spinal neurofibromas," *J. Med. Genet.*, vol. 40, no. 5, pp. 368–371, May 2003.
- [58] M. Upadhyaya, G. Spurlock, L. Kluwe, N. Chuzhanova, E. Bennett, N. Thomas, A. Guha, and V. Mautner, "The spectrum of somatic and germline NF1 mutations in NF1 patients with spinal neurofibromas," *Neurogenetics*, vol. 10, no. 3, pp. 251–263, Jul. 2009.
- [59] R. E. Ferner, S. M. Huson, and D. G. R. Evans, *Neurofibromatoses in Clinical Practice*. Springer, 2011.
- [60] H. Brems, M. Chmara, M. Sahbatou, E. Denayer, K. Taniguchi, R. Kato, R. Somers, L. Messiaen, S. De Schepper, J. P. Fryns, J. Cools, P. Marynen, G. Thomas, A. Yoshimura, and E. Legius, "Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype," *Nat Genet*, vol. 39, no. 9, pp. 1120–6, 2007.
- [61] L. E. Janes, J. Sabino, J. A. Matthews, J. C. Papadimitriou, S. E. Strome, and D. P. Singh, "Surgical management of craniofacial neurofibromatosis type 1 associated tumors," *J. Craniofac. Surg.*, vol. 24, no. 4, pp. 1273–1277, Jul. 2013.
- [62] D. Singhal, Y.-C. Chen, Y.-J. Tsai, C.-C. Yu, H. C. Chen, Y.-R. Chen, and P. K.-T. Chen, "Craniofacial Neurofibromatosis: Treatment of the midface deformity," *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*, vol. 42, no. 5, pp. 595–600, Jul. 2014.
- [63] M. H. Erb, N. Uzcategui, R. F. See, and M. A. Burnstine, "Orbitotemporal neurofibromatosis: classification and treatment," *Orbit Amst. Neth.*, vol. 26, no. 4, pp. 223–228, Dec. 2007.
- [64] V. Lee, N. K. Ragge, and J. R. O. Collin, "Orbitotemporal neurofibromatosis. Clinical features and surgical management," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 2, pp. 382–388, Feb. 2004.
- [65] B. Rilliet, B. Pittet, D. Montandon, A.-P. Narata, S. de Ribaupierre, F. Schils, D. Boscherini, C. Di Rocco, and N. Ducrey, "[Orbitotemporal facial involvement in type 1 neurofibromatosis (NF1)]," *Neurochirurgie.*, vol. 56, no. 2–3, pp. 257–270, Jun. 2010.
- [66] D. T. Oystreck, J. Morales, I. Chaudhry, I. A. Alorainy, S. M. Elkhamary, T. M. U. Pasha, and T. M. Bosley, "Visual loss in orbitofacial neurofibromatosis type 1," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 10, pp. 2168–2173, Oct. 2012.
- [67] D. Marchac and J. A. Britto, "Remodelling the upper eyelid in the management of orbitopalpebral neurofibromatosis," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 58, no. 7, pp. 944–956, Oct. 2005.
- [68] W. C. Overweg-Plandsoen, R. G. Weersink, J. H. Sillevius Smitt, P. Fleury, and C. J. van Asperen, "[Neurofibromatosis type 1: a survey of 195 patients]," *Ned Tijdschr Geneeskd*, vol. 141, no. 13, pp. 624–9, 1997.
- [69] D. V. M. R. MD, *Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*, 2nd edition. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1992.
- [70] Y. Kodra, S. Giustini, L. Divona, R. Porciello, S. Calvieri, P. Wolkenstein, and D. Taruscio, "Health-Related Quality of Life in Patients with Neurofibromatosis Type 1," *Dermatology*, vol. 218, no. 3, pp. 215–220, 2009.
- [71] A. Graf, M. A. Landolt, A. C. Mori, and E. Boltshauser, "Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1," *J. Pediatr.*, vol. 149, no. 3, pp. 348–353, Sep. 2006.

- [72] R. Oostenbrink, K. Spong, A. de Goede-Bolder, J. M. Landgraf, H. Raat, and H. A. Moll, "Parental Reports of Health-Related Quality Of Life in Young Children with Neurofibromatosis Type 1: Influence of Condition Specific Determinants," *J. Pediatr.*, vol. 151, no. 2, pp. 182–186.e2, Aug. 2007.
- [73] A. T. Spuijbroek, R. Oostenbrink, J. M. Landgraf, E. Rietveld, A. Goede-Bolder, E. F. Beeck, M. Baar, H. Raat, and H. A. Moll, "Health-related quality of life in preschool children in five health conditions," *Qual. Life Res.*, vol. 20, no. 5, pp. 779–786, Dec. 2010.
- [74] A.-M. Vranceanu, V. L. Merker, E. Park, and S. R. Plotkin, "Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature," *J. Neurooncol.*, Jul. 2013.
- [75] P. Wolkenstein, D. Rodriguez, S. Ferkal, H. Gravier, V. Buret, N. Algans, M.-C. Simeoni, and S. Bastuji-Garin, "Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases," *Br. J. Dermatol.*, vol. 160, no. 4, pp. 844–848, Apr. 2009.
- [76] K. Nutakki, C. M. Hingtgen, P. Monahan, J. W. Varni, and N. L. Swigonski, "Development of the Adult PedsQL™ Neurofibromatosis Type Feasibility, Reliability and Validity," 2013.
- [77] C. B. Terwee, S. D. M. Bot, M. R. de Boer, D. A. W. M. van der Windt, D. L. Knol, J. Dekker, L. M. Bouter, and H. C. W. de Vet, "Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 60, no. 1, pp. 34–42, Jan. 2007.
- [78] A. E. Rubenstein and B. R. Korf, *Neurofibromatose. Handboek voor patiënten, familieleden en professionele begeleiders*. Leuven-Apeldoorn: Garant-Uitgevers n.v. & NF-kontakt vzw, 1998.
- [79] J. Lorenzo, B. Barton, M. T. Acosta, and K. North, "Mental, motor, and language development of toddlers with neurofibromatosis type 1," *J. Pediatr.*, vol. 158, no. 4, pp. 660–665, Apr. 2011.
- [80] J. Lorenzo, B. Barton, S. S. Arnold, and K. N. North, "Cognitive features that distinguish preschool-age children with neurofibromatosis type 1 from their peers: a matched case-control study," *J. Pediatr.*, vol. 163, no. 5, pp. 1479–1483.e1, Nov. 2013.
- [81] S. Martin, P. Wolters, A. Baldwin, A. Gillespie, E. Dombi, K. Walker, and B. Widemann, "Social-emotional functioning of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: relationships with cognitive, disease, and environmental variables," *J. Pediatr. Psychol.*, vol. 37, no. 7, pp. 713–724, Aug. 2012.
- [82] A. Lehtonen, E. Howie, D. Trump, and S. M. Huson, "Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 55, no. 2, pp. 111–125, 2013.
- [83] R. B. Noll, J. Reiter-Purtill, B. D. Moore, E. K. Schorry, A. M. Lovell, K. Vannatta, and C. A. Gerhardt, "Social, emotional, and behavioral functioning of children with NF1," *Am J Med Genet A*, vol. 143A, no. 19, pp. 2261–73, 2007.
- [84] S. Garg, A. Lehtonen, S. M. Huson, R. Emsley, D. Trump, D. G. Evans, and J. Green, "Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 55, no. 2, pp. 139–145, Feb. 2013.
- [85] K. S. Walsh, J. I. Vélez, P. G. Kardel, D. M. Imas, M. Muenke, R. J. Packer, F. X. Castellanos, and M. T. Acosta, "Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1," *Dev. Med. Child Neurol.*, vol. 55, no. 2, pp. 131–138, Feb. 2013.
- [86] S. C. Huijbregts and L. M. de Sonnevile, "Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1?," *Behav Genet*, vol. 41, no. 3, pp. 430–6.
- [87] G. Hummelvoll and K. M. Antonsen, "Young adults' experience of living with neurofibromatosis type 1," *J. Genet. Couns.*, vol. 22, no. 2, pp. 188–199, Apr. 2013.
- [88] M.-J. Descheemaeker, E. Plasschaert, J.-P. Frijns, and E. Legius, "Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group: Neuropsychological profile in NF1 adults," *J. Intellect. Disabil. Res.*, p. n/a–n/a, Nov. 2012.
- [89] N. A. Pride, H. Crawford, J. M. Payne, and K. N. North, "Social functioning in adults with neurofibromatosis type 1," *Res. Dev. Disabil.*, vol. 34, no. 10, pp. 3393–3399, Oct. 2013.

- [90] P. Wolkenstein, J. Zeller, J. Revuz, E. Ecosse, and A. Leplège, "Quality-of-life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases," *Arch. Dermatol.*, vol. 137, no. 11, pp. 1421–1425, Nov. 2001.
- [91] C. Hua, O. Zehou, S. Ducassou, V. Minard-Colin, D. Hamel-Teillac, P. Wolkenstein, and L. Valeyrie-Allanore, "Sirolimus Improves Pain in NF1 Patients With Severe Plexiform Neurofibromas," *Pediatrics*, May 2014.
- [92] F. J. DiMario Jr and S. Langshur, "Headaches in patients with neurofibromatosis-1," *J. Child Neurol.*, vol. 15, no. 4, pp. 235–238, Apr. 2000.
- [93] H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, and D. Gallacher, "Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment," *Eur. J. Pain Lond. Engl.*, vol. 10, no. 4, pp. 287–333, May 2006.
- [94] D. C. Turk and E.S. Monarch, "Biopsychosocial Perspective on Chronic Pain," in *Psychological Approaches to Pain Management: A Practitioner's Handbook*, D.C. Turk and R.J. Gatchel., Guilford Press, 2002, pp. 3–29.
- [95] B. A. Johnson, B. Macwilliams, J. C. Carey, D. H. Viskochil, J. L. D'Astous, and D. A. Stevenson, "Lower extremity strength and hopping and jumping ground reaction forces in children with neurofibromatosis type 1," *Hum. Mov. Sci.*, vol. 31, no. 1, pp. 247–254, Feb. 2012.
- [96] Vakgroep Sociale Geneeskunde, Onderzoeksschool Caphri, "Krachtig en kwetsbaar. Onderzoek naar de ervaringen met arbeidsparticipatie en sociale participatie van mensen met chronische ziekten en beperkingen," Universiteit Maastricht, Jan. 2014.
- [97] H. B. Radtke, C. D. Sebold, C. Allison, J. L. Haidle, and G. Schneider, "Neurofibromatosis Type 1 in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors," *J. Genet. Couns.*, vol. 16, no. 4, pp. 387–407, Jul. 2007.
- [98] S. P. Chetty, B. L. Shaffer, and M. E. Norton, "Management of pregnancy in women with genetic disorders: Part 2: Inborn errors of metabolism, cystic fibrosis, neurofibromatosis type 1, and Turner syndrome in pregnancy," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 66, no. 12, pp. 765–776, 2011.
- [99] A. R. Terry, F. G. Barker, L. Leffert, B. T. Bateman, I. Souter, and S. R. Plotkin, "Neurofibromatosis type 1 and pregnancy complications: a population-based study," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 209, no. 1, pp. 46.e1–46.e8, Jul. 2013.
- [100] TNO, "Opsporing visuele stoornissen. JGZ-richtlijn." 2010.
- [101] RIVM, "Vroegsignalering van psychosociale problemen. JGZ-richtlijn." 20008.
- [102] TNO, "JGZ-richtlijn Huidafwijkingen." 2012.
- [103] TNO, "JGZ-richtlijn Signalering en verwijscriteria bij kleine lichaamslengte." 2010.
- [104] JGZ, "Handreiking Uniforme signalering van taalachterstanden bij jonge kinderen." mei-2013.
- [105] NIH, "National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987," *Neurofibromatosis*, vol. 1, no. 3, pp. 172–178, 1988.
- [106] R. E. Ferner, S. M. Huson, N. Thomas, C. Moss, H. Willshaw, D. G. Evans, M. Upadhyaya, R. Towers, M. Gleeson, C. Steiger, and A. Kirby, "Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1," *J Med Genet*, vol. 44, no. 2, pp. 81–8, 2007.
- [107] K. N. Shah, "The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules," *Pediatr. Clin. North Am.*, vol. 57, no. 5, pp. 1131–1153, Oct. 2010.
- [108] E. M. Burkitt Wright, E. Sach, S. Sharif, O. Quarrell, T. Carroll, R. W. Whitehouse, M. Upadhyaya, S. M. Huson, and D. G. R. Evans, "Can the diagnosis of NF1 be excluded clinically? A lack of pigmentary findings in families with spinal neurofibromatosis demonstrates a limitation of clinical diagnosis," *J. Med. Genet.*, Jun. 2013.
- [109] S. M. Huson, "The Neurofibromatoses: Differential Diagnosis and Rare Subtypes - Springer," in *Neurofibromatoses in Clinical Practice*, London: Springer-Verlag, 2011, pp. 71–122.

- [110] G. Tadini, D. Milani, F. Menni, L. Pezzani, C. Sabatini, and S. Esposito, "Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria?," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 25, no. 6, pp. 506–510, Jul. 2014.
- [111] M. Khodae, "Painless cutaneous nodules," *J. Fam. Pract.*, vol. 61, no. 8, pp. 489–491, Aug. 2012.
- [112] L. K. Kriechbaumer, M. Susani, S. G. Kircher, and W. Happak, "Vaporization of cutaneous neurofibromas with an erbium: yttrium-aluminum-garnet laser: a comparative histologic evaluation," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 129, no. 3, p. 602e–604e, Mar. 2012.
- [113] Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, "Richtlijn Laserbehandeling en flitslamptherapie." 2004.
- [114] V. S. Warbey, R. E. Ferner, J. T. Dunn, E. Calonje, and M. J. O'Doherty, "[18F]FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1," *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 36, no. 5, pp. 751–757, May 2009.
- [115] C. E. Prada, F. A. Rangwala, L. J. Martin, A. M. Lovell, H. M. Saal, E. K. Schorry, and R. J. Hopkin, "Pediatric Plexiform Neurofibromas: Impact on Morbidity and Mortality in Neurofibromatosis Type 1," *J. Pediatr.*, vol. 160, no. 3, pp. 461–467, Mar. 2012.
- [116] NVK and CBO, "Pijnmeting en behandeling van pijn bij kinderen." 2007.
- [117] D. A. Stevenson, D. Little, L. Armstrong, A. H. Crawford, D. Eastwood, J. M. Friedman, T. Gregg, G. Gutierrez, K. Hunter-Schaedle, D. L. Kendler, M. Kolanczyk, F. Monsell, M. Oetgen, B. S. Richards, A. Schindeler, E. K. Schorry, D. Wilkes, D. H. Viskochil, F.-C. Yang, and F. Elefteriou, "Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium," *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 33, no. 3, pp. 269–275, May 2013.
- [118] N. G. Gandhi, "Treatment of neuro-ophthalmic and orbitofacial manifestations of neurofibromatosis type 1," *Curr. Opin. Ophthalmol.*, Jul. 2013.
- [119] G. Nicolin, P. Parkin, D. Mabbott, D. Hargrave, U. Bartels, U. Tabori, J. Rutka, J. R. Buncic, and E. Bouffet, "Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children," *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 53, no. 7, pp. 1231–1237, Dec. 2009.
- [120] L. Rehbock and R. F. Neuteboom, "Richtlijn: hoofdpijn bij kinderen." Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Jun-2013.
- [121] Commissie Kwaliteit van de, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, and Werkgroep Richtlijnen Hoofdpijn, "Richtlijnen diagnostiek en behandeling chronisch recidiverende hoofdpijn zonder neurologische afwijkingen." 2007.
- [122] I. Pascual-Castroviejo, S. I. Pascual-Pascual, R. Velázquez-Fragua, J. Viaño, and F. Carceller-Benito, "[Aqueductal stenosis in the neurofibromatosis type 1. Presentation of 19 infantile patients]," *Rev. Neurol.*, vol. 45, no. 1, pp. 18–21, Jul. 2007.
- [123] A. P. Ostendorf, D. H. Gutmann, and J. L. Z. Weisenberg, "Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1," *Epilepsia*, vol. 54, no. 10, pp. 1810–1814, Oct. 2013.
- [124] M. Runke and V. Salanova, "Epilepsy due to a cortical malformation in a Neurofibromatosis type 1 patient," *Seizure J. Br. Epilepsy Assoc.*, vol. 22, no. 6, pp. 476–479, Jul. 2013.
- [125] C. Barba, T. Jacques, P. Kahane, T. Polster, J. Isnard, F. S. S. Leijten, C. Ozkara, L. Tassi, F. Giordano, M. Castagna, A. John, B. Oz, C. Salon, N. Streichenberger, J. H. Cross, and R. Guerrini, "Epilepsy surgery in Neurofibromatosis Type 1," *Epilepsy Res.*, vol. 105, no. 3, pp. 384–395, Aug. 2013.
- [126] Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, "Epilepsie. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling." 2006.
- [127] T. L. Rosser, G. Vezina, and R. J. Packer, "Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1," *Neurology*, vol. 64, no. 3, pp. 553–555, Feb. 2005.
- [128] Kennisnetwerk CVA and Platvorm Vitale Vaten, "Zorgstandaard CVA/TIA." Nov-2012.
- [129] L. C. Krab, F. K. Aarsen, A. de Goede-Bolder, C. E. Catsman-Berrevoets, W. F. Arts, H. A. Moll, and Y. Elgersma, "Impact of neurofibromatosis type 1 on school performance," *J Child Neurol*, vol. 23, no. 9, pp. 1002–10, 2008.

- [130] S. L. Hyman, A. Shores, and K. N. North, "The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1," *Neurology*, vol. 65, no. 7, pp. 1037–44, 2005.
- [131] D. A. Stevenson, M. Murray, D. H. Viskochil, J. C. Carey, and L. J. Moyer-Mileur, "Bone mineral density in children with neurofibromatosis type 1," *J. Pediatr. Orthop.*, vol. 28, no. 7, p. 791; author reply 791–792, Nov. 2008.
- [132] J. F. Souza, R. L. F. Passos, A. C. M. Guedes, N. A. Rezende, and L. O. C. Rodrigues, "Muscular force is reduced in neurofibromatosis type 1," *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.*, vol. 9, no. 1, pp. 15–17, Mar. 2009.
- [133] A. K. Licis, A. Vallorani, F. Gao, C. Chen, J. Lenox, K. A. Yamada, S. P. Duntley, and D. H. Gutmann, "Prevalence of Sleep Disturbances in Children With Neurofibromatosis Type 1," *J. Child Neurol.*, vol. 28, no. 11, pp. 1400–1405, Nov. 2013.
- [134] G. D. Leschziner, J. F. Golding, and R. E. Ferner, "Sleep disturbance as part of the neurofibromatosis type 1 phenotype in adults," *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 161, no. 6, pp. 1319–1322, 2013.
- [135] H. L. Thompson, D. H. Viskochil, D. A. Stevenson, and K. L. Chapman, "Speech-language characteristics of children with neurofibromatosis type 1," *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 152A, no. 2, pp. 284–290, Feb. 2010.
- [136] M. Cosyns, L. Vandeweghe, G. Mortier, S. Janssens, and J. Van Borsel, "Speech disorders in neurofibromatosis type 1: a sample survey," *Int. J. Lang. Commun. Disord. R. Coll. Speech Lang. Ther.*, vol. 45, no. 5, pp. 600–607, Oct. 2010.
- [137] N. A. Pride and K. N. North, "The Cognitive Profile of NF1 Children: Therapeutic Implications," in *Neurofibromatosis Type 1*, M. Upadhyaya and D. N. Cooper, Eds. Springer Berlin Heidelberg, 2012, pp. 55–69.
- [138] L. C. Krab and A. B. Rietman, "Niet altijd zichtbaar. Sociaal-emotionele en leerproblemen bij kinderen en jongeren met NF1. Informatie en tips voor ouders, kinderen, jongeren, leerkrachten en begeleiders.," Feb. 2014.
- [139] J. Sangster, E. A. Shores, S. Watt, and K. N. North, "The cognitive profile of preschool-aged children with neurofibromatosis type 1," *Child Neuropsychol*, vol. 17, no. 1, pp. 1–16.
- [140] V.-F. Mautner, S. Granström, and R. A. Lark, "Impact of ADHD in Adults With Neurofibromatosis Type 1: Associated Psychological and Social Problems," *J. Atten. Disord.*, Jul. 2012.
- [141] Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ, "Multidisciplinaire Richtlijn voor diagnostiek en behandeling van ADHD bij kinderen en jeugdigen." 2005.
- [142] S. Garg, J. Green, K. Leadbitter, R. Emsley, A. Lehtonen, D. G. Evans, and S. M. Huson, "Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder," *Pediatrics*, vol. 132, no. 6, pp. e1642–1648, Dec. 2013.
- [143] Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie and Nederlands Instituut voor Psychologie, "Richtlijn diagnostiek en behandeling autismspectrumstoornissen bij kinderen en jeugdigen." De Tijdstroom uitgeverij BV, 2009.
- [144] Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie and Nederlands Instituut voor Psychologie, "Richtlijn diagnostiek en behandeling autismspectrumstoornissen bij volwassenen." Utrecht, 2013.
- [145] K. J. Hofman, E. L. Harris, R. N. Bryan, and M. B. Denckla, "Neurofibromatosis type 1: the cognitive phenotype," *J. Pediatr.*, vol. 124, no. 4, pp. S1–8, Apr. 1994.
- [146] V. Sánchez-Huerta, A. A. Rodríguez-Reyes, E. Hernández-Quintela, M. Ramírez, H. A. Rodríguez-Martínez, and R. Naranjo-Tackman, "A corneal diffuse neurofibroma as a manifestation of von recklinghausen disease," *Cornea*, vol. 22, no. 1, pp. 59–62, Jan. 2003.
- [147] Samenwerkende oogcentra van de Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen, "Glaucoom (hoge oogdruk)." [Online]. Available: http://www.oogartsen.nl/oogartsen/overige_oogziekten/glaucoom_glaucoma_oogdruk/. [Accessed: 10-Jul-2014].

- [148] T. Colás-Tomás, E. Gutiérrez-Díaz, P. Tejada-Palacios, A. Barceló-Mendiguchía, and E. Mencía-Gutiérrez, "Management of congenital glaucoma in neurofibromatosis type 1: a report of two cases," *Int. Ophthalmol.*, vol. 30, no. 2, pp. 211–214, Apr. 2010.
- [149] W. M. Grant and D. S. Walton, "Distinctive gonioscopic findings in glaucoma due to neurofibromatosis," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 79, no. 2, pp. 127–134, Feb. 1968.
- [150] European Glaucoma Society, "Terminology and guidelines for glaucoma." 2003.
- [151] S. Goktas, Y. Sakarya, M. Ozcimen, I. Alpfidan, M. Uzun, R. Sakarya, and A. Yarbog, "Frequency of Choroidal Abnormalities in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1," *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, pp. 1–5, May 2014.
- [152] T. Yasunari, K. Shiraki, H. Hattori, and T. Miki, "Frequency of choroidal abnormalities in neurofibromatosis type 1," *Lancet*, vol. 356, no. 9234, pp. 988–992, Sep. 2000.
- [153] F. Viola, E. Villani, F. Natacci, A. Selicorni, G. Melloni, D. Vezzola, G. Barteselli, C. Mapelli, C. Pirondini, and R. Ratiglia, "Choroidal Abnormalities Detected by Near-Infrared Reflectance Imaging as a New Diagnostic Criterion for Neurofibromatosis 1," *Ophthalmology*, vol. 119, no. 2, pp. 369–375, Feb. 2012.
- [154] Samenwerkende oogcentra van de Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen, "Scheelzien (strabismus) en operatie." [Online]. Available: http://www.oogartsen.nl/oogartsen/overige_oogziekten/scheelzien_operatie_strabismus/. [Accessed: 10-Jul-2014].
- [155] A. G. de A. Campomanes, R. A. Avery, S. Prasad, and G. T. Liu, "Myopia associated with optic nerve gliomas in neurofibromatosis type 1," *J. AAPOS Off. Publ. Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus Am. Assoc. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, vol. 16, no. 1, pp. 89–91, Feb. 2012.
- [156] J. Y. Chen, J. S. Muecke, and S. D. Brown, "Orbital plexiform neurofibroma and high axial myopia," *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 24, no. 4, pp. 284–286, Aug. 2008.
- [157] B. Z. Garty, A. Laor, and Y. L. Danon, "Myopia in neurofibromatosis type 1," *Isr. J. Med. Sci.*, vol. 32, no. 5, pp. 297–299, May 1996.
- [158] Samenwerkende oogcentra van de Samenwerkende Topklinische Ziekenhuizen, "Bijziendheid (myopie)." [Online]. Available: http://www.oogartsen.nl/oogartsen/brilsterkte/bijziendheid_myopie/. [Accessed: 10-Jul-2014].
- [159] I. A. Chaudhry, J. Morales, F. A. Shamsi, W. Al-Rashed, E. Elzaridi, Y. O. Arat, C. Jacquemin, D. T. Oystreck, and T. M. Bosley, "Orbitofacial neurofibromatosis: clinical characteristics and treatment outcome," *Eye*, vol. 26, no. 4, pp. 583–592, Apr. 2012.
- [160] NOG, Bartiméus, and Koninklijke Visio, "Richtlijn visusstoornissen, revalidatie en verwijzing." 2004.
- [161] K. A. Diggs-Andrews and D. H. Gutmann, "Modeling cognitive dysfunction in neurofibromatosis-1," *Trends Neurosci.*, vol. 36, no. 4, pp. 237–247, Apr. 2013.
- [162] D. S. Feldman, C. Jordan, and L. Fonseca, "Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis type 1," *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, vol. 18, no. 6, pp. 346–357, Jun. 2010.
- [163] Vereniging Bewegingsleer Cesar, "Richtlijn idiopathische scoliose." Jun-2004.
- [164] T. Gregg and K. Martikos, "Surgical treatment of early onset scoliosis in neurofibromatosis," *Stud. Health Technol. Inform.*, vol. 176, pp. 330–333, 2012.
- [165] CBO and Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, "Osteoporose en Fractuurpreventie." 2011.
- [166] Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie, "KNGF-richtlijn Osteoporose." 2011.
- [167] M. Hivelin, P. Wolkenstein, C. Lepage, L. Valeyrie-Allanore, J. P. Meningaud, and L. Lantieri, "Facial aesthetic unit remodeling procedure for neurofibromatosis type 1 hemifacial hypertrophy: report on 33 consecutive adult patients," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 125, no. 4, pp. 1197–1207, Apr. 2010.
- [168] E. A. Soucy, D. van Oppen, N. L. Nejedly, F. Gao, D. H. Gutmann, and A. S. Hollander, "Height assessments in children with neurofibromatosis type 1," *J. Child Neurol.*, vol. 28, no. 3, pp. 303–307, Mar. 2013.
- [169] S. J. Howell, P. Wilton, A. Lindberg, and S. M. Shalet, "Growth hormone and neurofibromatosis," *Horm. Res.*, vol. 53 Suppl 1, pp. 70–76, 2000.

- [170] W. R. Johnson, D. Fedor, and S. Singhal, "Systematic review of surgical treatment techniques for adult and pediatric patients with pectus excavatum," *J. Cardiothorac. Surg.*, vol. 9, no. 1, p. 25, 2014.
- [171] M. H. Cnossen, K. G. Moons, M. P. Garssen, N. M. Pasmans, A. de Goede-Bolder, M. F. Niermeijer, and D. E. Grobbee, "Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or = 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital," *J. Med. Genet.*, vol. 35, no. 8, pp. 624–627, Aug. 1998.
- [172] D. Richardson and J. K. Thiruchelvam, "Craniofacial surgery for orbital malformations," *Eye Lond. Engl.*, vol. 20, no. 10, pp. 1224–1227, Oct. 2006.
- [173] R. G. Steen, J. S. Taylor, J. W. Langston, J. O. Glass, V. R. Brewer, W. E. Reddick, R. Mages, and E. K. Pivnick, "Prospective Evaluation of the Brain in Asymptomatic Children with Neurofibromatosis Type 1: Relationship of Macrocephaly to T1 Relaxation Changes and Structural Brain Abnormalities," *Am. J. Neuroradiol.*, vol. 22, no. 5, pp. 810–817, May 2001.
- [174] R. Virdis, M. E. Street, M. A. Bandello, C. Tripodi, A. Donadio, A. R. Villani, L. Cagozzi, L. Garavelli, and S. Bernasconi, "Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1," *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, vol. 16 Suppl 2, pp. 289–92, 2003.
- [175] F. K. Mensah, J. K. Bayer, M. Wake, J. B. Carlin, N. B. Allen, and G. C. Patton, "Early puberty and childhood social and behavioral adjustment," *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.*, vol. 53, no. 1, pp. 118–124, Jul. 2013.
- [176] J. Josefson, R. Listernick, J. R. Fangusaro, J. Charrow, and R. Habiby, "Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type 1-associated and sporadic optic pathway tumors," *J. Pediatr.*, vol. 158, no. 3, pp. 433–436, Mar. 2011.
- [177] B. Kaas, T. A. G. M. Huisman, A. Tekes, A. Bergner, J. O. Blakeley, and L. C. Jordan, "Spectrum and prevalence of vasculopathy in pediatric neurofibromatosis type 1," *J. Child Neurol.*, vol. 28, no. 5, pp. 561–569, May 2013.
- [178] P. S. Ghosh, A. D. Rothner, T. M. Emch, N. R. Friedman, and M. Moodley, "Cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis type 1," *J. Child Neurol.*, vol. 28, no. 1, pp. 95–101, Jan. 2013.
- [179] A. G. Cairns and K. N. North, "Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, no. 10, pp. 1165–1170, Oct. 2008.
- [180] Nederlandse Internisten Vereeniging, "Richtlijn Hypertensieve crisis," 2010.
- [181] A. E. Lin, P. H. Birch, B. R. Korf, R. Tenconi, M. Niimura, M. Poyhonen, K. Armfield Uhas, M. Sigorini, R. Virdis, C. Romano, E. Bonioli, P. Wolkenstein, E. K. Pivnick, M. Lawrence, and J. M. Friedman, "Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in neurofibromatosis 1," *Am. J. Med. Genet.*, vol. 95, no. 2, pp. 108–117, Nov. 2000.
- [182] M. Venturin, P. Guarnieri, F. Natacci, M. Stabile, R. Tenconi, M. Clementi, C. Hernandez, P. Thompson, M. Upadhyaya, L. Larizza, and P. Riva, "Mental retardation and cardiovascular malformations in NF1 microdeleted patients point to candidate genes in 17q11.2," *J. Med. Genet.*, vol. 41, no. 1, pp. 35–41, Jan. 2004.
- [183] R. S. Darken, R. Bogitch, J. Leonard, A. Perry, R. C. McKinstry, D. H. Gutmann, and J. B. Rubin, "Brainstem glioma presenting as pruritus in children with neurofibromatosis-1," *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 31, no. 12, pp. 972–976, Dec. 2009.
- [184] K. Khosrotehrani, S. Bastuji-Garin, V. M. Riccardi, P. Birch, J. M. Friedman, and P. Wolkenstein, "Subcutaneous neurofibromas are associated with mortality in neurofibromatosis 1: a cohort study of 703 patients," *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 132A, no. 1, pp. 49–53, Jan. 2005.
- [185] Y. Kuraishi, "Potential new therapeutic targets for pathological pruritus," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 36, no. 8, pp. 1228–1234, 2013.
- [186] D. E. O'Brien, D. S. Brenner, D. H. Gutmann, and R. W. Gereau, "Assessment of pain and itch behavior in a mouse model of neurofibromatosis type 1," *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.*, vol. 14, no. 6, pp. 628–637, Jun. 2013.

- [187] M. G. Kumar, R. J. Emnett, S. J. Bayliss, and D. H. Gutmann, "Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 71, no. 1, pp. 44–48, Jul. 2014.
- [188] B. Harrison, A. M. Moore, R. Calfee, and D. M. Sammer, "The association between glomus tumors and neurofibromatosis," *J. Hand Surg.*, vol. 38, no. 8, pp. 1571–1574, Aug. 2013.
- [189] M. Fenot, J.-F. Stalder, and S. Barbarot, "Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 71, no. 2, pp. 389–390, Aug. 2014.
- [190] F. Ferrari, A. Masurel, L. Olivier-Faivre, and P. Vabres, "Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1," *JAMA Dermatol.*, vol. 150, no. 1, pp. 42–46, Jan. 2014.
- [191] G. Tadini, M. Brena, L. Pezzani, C. Gelmetti, F. Santagada, and M. P. Boldrini, "Anemic nevus in neurofibromatosis type 1," *Dermatol. Basel Switz.*, vol. 226, no. 2, pp. 115–118, 2013.
- [192] N. Mimoun, N. Razzouq, P. Wolkenstein, J. C. Moreno, J. P. Marty, L. Lantieri, A. Astier, and M. Paul, "Evaluation of skin viscoelasticity in type 1 neurofibromatosis patients," *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 19, no. 1, pp. 22–27, 2006.
- [193] J. R. Sty, R. J. Starshak, and G. A. Woods, "Neurofibromatosis: lymphoscintigraphic observations," *Clin. Nucl. Med.*, vol. 6, no. 6, pp. 264–265, Jun. 1981.
- [194] J. Finsterer, C. Stollberger, E. Stubenberger, and S. Tschakoschian, "Lymphangiopathy in neurofibromatosis 1 manifesting with chylothorax, pericardial effusion, and leg edema," *Int. J. Gen. Med.*, vol. 6, pp. 743–746, 2013.
- [195] National Cancer Institute, "Lifetime Risk (Percent) of Being Diagnosed with Cancer by Site and Race/Ethnicity: Males, 18 SEER Areas, 2009-2011 (Table 1.16) and Females, 18 SEER Areas, 2009-2011 (Table 1.17)." [Online]. Available: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/results_merged/topic_lifetime_risk_diagnosis.pdf. [Accessed: 24-Sep-2014].
- [196] H. Brems, E. Beert, T. de Ravel, and E. Legius, "Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1," *Lancet Oncol.*, vol. 10, no. 5, pp. 508–515, May 2009.
- [197] S. Laycock-van Spyk, N. Thomas, D. N. Cooper, and M. Upadhyaya, "Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis," *Hum Genomics*, vol. 5, no. 6, pp. 623–690, 2011.
- [198] IKNL, "Herstel na kanker." 2011.
- [199] R. DeLellis, P. Heitz, and C. Eng, Eds., "Neurofibromatosis type 1," in *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*, 1 edition., Lyon: World Health Organization, 2004, p. pp 243–248.
- [200] M. Upadhyaya, "Genetic basis of tumorigenesis in NF1 malignant peripheral nerve sheath tumors," *Front Biosci*, vol. 16, pp. 937–51.
- [201] S. L. Ardern-Holmes and K. N. North, "Therapeutics for Childhood Neurofibromatosis Type 1 and Type 2," *Curr Treat Options Neurol.*
- [202] S. Cambiaghi, L. Restano, and R. Caputo, "Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies," *Pediatr. Dermatol.*, vol. 21, no. 2, pp. 97–101, Apr. 2004.
- [203] J. Lachenaud, M. Strullu, A. Baruchel, and H. Cavé, "[Juvenile myelomonocytic leukemias]," *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 101, no. 3, pp. 302–313, Mar. 2014.
- [204] S. A. Madanikia, A. Bergner, X. Ye, and J. O. Blakeley, "Increased risk of breast cancer in women with NF1," *Am. J. Med. Genet. A.*, vol. 158A, no. 12, pp. 3056–3060, Dec. 2012.
- [205] K. C. Lakshmaiah, A. N. Kumar, S. Purohit, B. K. Viveka, K. R. Rajan, M. A. L. Zameer, P. Namitha, M. L. Saini, H. A. Azim, and K. S. Saini, "Neurofibromatosis type I with breast cancer: not only for women!," *Hered. Cancer Clin. Pract.*, vol. 12, no. 1, p. 5, 2014.
- [206] Oncoline, "Landelijke richtlijn mammacarcinoom." 13-Feb-2012.

- [207] D. A. Walker, J. Liu, M. Kieran, N. Jabado, S. Picton, R. Packer, C. St Rose, and CPN Paris 2011 Conference Consensus Group, "A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method," *Neuro-Oncol.*, vol. 15, no. 4, pp. 462–468, Apr. 2013.
- [208] A. Ferrari, G. Bisogno, A. Macaluso, M. Casanova, P. D'Angelo, P. Pierani, I. Zanetti, R. Alaggio, G. Cecchetto, and M. Carli, "Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1," *Cancer*, vol. 109, no. 7, pp. 1406–1412, Apr. 2007.
- [209] E. Cecen, D. Ince, K. M. Uysal, E. Ozer, R. Cetingoz, A. A. Ozguven, H. Cakmakci, F. Sarialioglu, and N. Olgun, "Soft tissue sarcomas and central nervous system tumors in children with neurofibromatosis type 1," *Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.*, vol. 27, no. 11, pp. 1885–1893, Nov. 2011.
- [210] G. Laureys, "[The neuroblastoma, 'enfant terrible' among pediatric tumors]," *Verh. - K. Acad. Voor Geneesk. Van Belg.*, vol. 65, no. 1, pp. 5–23; discussion 23–28, 2003.
- [211] G. M. Haase, C. Perez, and J. B. Atkinson, "Current aspects of biology, risk assessment, and treatment of neuroblastoma," *Semin. Surg. Oncol.*, vol. 16, no. 2, pp. 91–104, Mar. 1999.
- [212] C. Jimenez, E. Rohren, M. A. Habra, T. Rich, P. Jimenez, M. Ayala-Ramirez, and E. Baudin, "Current and future treatments for malignant pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma," *Curr. Oncol. Rep.*, vol. 15, no. 4, pp. 356–371, Aug. 2013.
- [213] G. Opocher, P. Conton, F. Schiavi, B. Macino, and F. Mantero, "Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1," *Fam. Cancer*, vol. 4, no. 1, pp. 13–16, 2005.
- [214] M. C. Shinall and C. C. Solórzano, "Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it be Suspected?," *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.*, pp. 1–16, Feb. 2014.
- [215] J. W. M. Lenders, Q.-Y. Duh, G. Eisenhofer, A.-P. Gimenez-Roqueplo, S. K. G. Grebe, M. H. Murad, M. Naruse, K. Pacak, W. F. Young, and Endocrine Society, "Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 99, no. 6, pp. 1915–1942, Jun. 2014.
- [216] A. Agaimy, N. Vassos, and R. S. Croner, "Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations," *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 5, no. 9, pp. 852–862, 2012.
- [217] D. Relles, J. Baek, A. Witkiewicz, and C. J. Yeo, "Periampullary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases," *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract.*, vol. 14, no. 6, pp. 1052–1061, Jun. 2010.
- [218] Landelijke Werkgroep and -, "Richtlijn neuroendocriene tumoren (NET) van de tractus digestivus en pancreas." IKNL, 2013.
- [219] M. Miettinen, J. F. Fetsch, L. H. Sobin, and J. Lasota, "Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases," *Am. J. Surg. Pathol.*, vol. 30, no. 1, pp. 90–96, Jan. 2006.
- [220] H. Joensuu, P. Hohenberger, and C. L. Corless, "Gastrointestinal stromal tumour," *Lancet*, vol. 382, no. 9896, pp. 973–983, Sep. 2013.
- [221] J. Grill, D. Couanet, C. Cappelli, J. L. Habrand, D. Rodriguez, C. Sainte-Rose, and C. Kalifa, "Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma," *Ann. Neurol.*, vol. 45, no. 3, pp. 393–396, Mar. 1999.
- [222] T. E. Merchant, L. E. Kun, S. Wu, X. Xiong, R. A. Sanford, and F. A. Boop, "Phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric low-grade glioma," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 22, pp. 3598–3604, Aug. 2009.
- [223] S. Sharif, R. Ferner, J. M. Birch, J. E. Gillespie, H. R. Gattamaneni, M. E. Baser, and D. G. R. Evans, "Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: substantial risks after radiotherapy," *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 16, pp. 2570–2575, Jun. 2006.

- [224] A. C. de C. Williams, C. Eccleston, and S. Morley, "Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults," *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 11, p. CD007407, 2012.
- [225] Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, *Samenvatting Richtlijn Sedatie en/of analgesie (PSA) bij Kinderen op locaties buiten de OK*. 2010.
- [226] Emma Kinderziekenhuis AMC, "Na het ziekenhuis." [Online]. Available: <http://nahetziekenhuis.nl>. [Accessed: 20-Mar-2014].
- [227] Revalidatie Nederland, "Revalidatie Toekomstverkenning 2015," Utrecht, Dec. 2006.
- [228] Nederlandse Vereniging voor Neurologie, "Richtlijn Bepaling van functieverlies en beperkingen bij neurologische aandoeningen." 2007.
- [229] Van Breukelen, S., "Organisatie en concentratie van zorg bij zeldzame aandoeningen." VSOP, 2013.
- [230] "Integrale zorg voor chronisch zieken - Zorg voor chronisch zieken - Rijksoverheid.nl." [Online]. Available: <http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/zorg-voor-chronisch-zieken/integrale-zorg>. [Accessed: 14-Feb-2014].
- [231] H. W. Drewes, Boom, J.H.C., Graafmans, W.C., Struijs, J.N., and Baan, C.A., "Effectiviteit van disease management. Een overzicht van de (internationale) literatuur," RIVM, 260131001, 2008.
- [232] KNMG, V&VN, KNOV, KNGF, KNMP, NIP, NVZ, NFU, GGZ Nederland, NPCF, "Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg." 26-Jan-2010.
- [233] KNMG, V&VN, KNOV, KNGF, KNMP, NIP, NVZ, NFU, GGZ Nederland, NPCF, "Handreiking Verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg." 26-Jan-2010.
- [234] *Besluit zorgplanbespreking AWBZ-zorg*. 2009.
- [235] Coördinatieplatform Zorgstandaarden, "Raamwerk individueel zorgplan." maart-2012.
- [236] E. H. Wagner, B. T. Austin, C. Davis, M. Hindmarsh, J. Schaefer, and A. Bonomi, "Improving chronic illness care: translating evidence into action," *Health Aff. Proj. Hope*, vol. 20, no. 6, pp. 64–78, Dec. 2001.
- [237] R. W. Blum, D. Garell, C. H. Hodgman, T. W. Jorissen, N. A. Okinow, D. P. Orr, and G. B. Slap, "Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine," *J. Adolesc. Health Off. Publ. Soc. Adolesc. Med.*, vol. 14, no. 7, pp. 570–576, Nov. 1993.
- [238] Royal College of Nursing, "Transitiezorg voor adolescenten. Richtlijn voor verpleegkundigen," Richtlijn, 2008.
- [239] Ministerie van Veiligheid en Justitie, *Burgerlijk Wetboek Boek 7. De overeenkomst inzake geneeskundige behandeling.* .
- [240] Revalidatie Nederland, "Factsheet Kinderrevalidatie." Apr-2010.
- [241] Neurofibromatose Vereniging Nederland, "Zorgconcentratie en zorgorganisatie voor mensen met neurofibromatose type 1 (NF1) - concept visiedocument van de NFVN -." 17-Sep-2014.
- [242] VSOP, "Informatie voor de huisarts over Neurofibromatose type 1." VSOP, Soest, 2010.
- [243] Stuurgroep Zwangerschap en geboorte, "Een goed begin. Veilige zorg rond zwangerschap en geboorte," Dec. 2009.
- [244] Intergraal kankercentrum Nederland, "Detecteren behoefte psychosociale zorg." 2010.
- [245] CBO, "Zorgmodule zelfmanagement 1.0." Jan-2014.
- [246] CBO, "Zorgmodule arbeid1.0." maart-2014.
- [247] NPCF, "Kwaliteitscriteria algemeen voor mensen met een chronische aandoening: Basisset Kwaliteitscriteria." Programma Kwaliteit in Zicht, VWS, 2011.
- [248] Vereniging Cerebraal and NFK, "Kwaliteitscriteria voor de zorg, vanuit het perspectief van mensen met een hersentumor." Programma Kwaliteit in Zicht, VWS, maart-2011.
- [249] Alliantie Chronisch Zieken, "Kwaliteitscriteria beweegactiviteiten vanuit patiëntenperspectief." Programma Kwaliteit in Zicht, VWS, Jun-2011.
- [250] Projectpartners Kwaliteit in Zicht, "Ketenzorg in Zicht. Een onderzoek naar de stand van zaken 2011." Programma Kwaliteit in Zicht, VWS, 2011.
- [251] Programma Kwaliteit in Zicht, "Basisset Kwaliteitscriteria (versie 2.0)." 2011.

Bijlage 1 Projectorganisatie

Stuurgroep

Voorzitter: Ton Akkermans (voorzitter NFVN)
Secretaris: Ildikó Vajda (projectleider; secretaris Stuurgroep)
Leden: Hannie van Essen (bestuurslid NFVN)
Riet Vermeulen (bestuurslid NFVN)
Hans Weijma (bestuurslid NFVN)

Ontwikkelgroep

Voorzitter: Ildikó Vajda (projectleider)
NFVN leden: Drs. Irene Caubo-Damen (lid NFVN; moeder van kind met NF1)
Prof. dr. Paul Savelkoul (lid NFVN; vader van jong volwassene met NF1)
Medisch Adviesraad-leden:
Prof. dr. Connie Stumpel (klinisch geneticus, MUMC)
Dr. Rianne Oostenbrink (kinderarts, Encore, Erasmuc MC)

Adviesgroep

Afgevaardigde leden van wetenschappelijke verenigingen.
In rood zijn de verenigingen aangegeven, die autorisatie hebben verleend.

Dr. R. Oostenbrink	Erasmus MC	Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde
Dr. C.E. Catsman Dr. W. Taal	Erasmus MC	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Dr. M.H. Lequin	Erasmus MC	Nederlandse Vereniging voor Radiologie (voorlopige autorisatie)
Prof. Dr.M. A.M. van Steensel	MUMC	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
Dr. N.C. Naus	Erasmus MC	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
Prof. Dr. I.M.J. Mathijssen	Erasmus MC	Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
Dr. A. Rietman	Erasmuc MC	Nederlands Instituut van Psychologen, PAZ
Prof. dr. W.P. Vandertop	VUMC	Nederlandse vereniging voor Neurochirurgie

geen	Contactpersoon: mw. Van de Laar, beleidsmedewerker	Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
------	--	---

Commentatoren van wetenschappelijke verenigingen

Mw.drs.H. Van Wieringen	St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein	Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde
Mw. Drs. J. Schieving	UMC St.Radboud	Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Dr. J.H. Sillevius Smitt	AMC	Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie
Drs. L.W. Ten Hoopen	Erasmus MC	Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
Dr. L.A. 't Hart	Academisch centrum <i>De Bascule</i> , Amsterdam	Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
Dr. T.F.H. Scheers	Accare, vestiging Drachten	Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie

Medisch-adviesraad leden

Prof dr. R. J.W. de Keizer(emeritus)	Leids Universitair Medisch Centrum, oogarts
Dr. W.B. Gunning	Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, kinderpsychiater
Prof. dr. K. Lips (emeritus)	endocrinoloog
Dr. (Stefan) Huijbregts	Universiteit Leiden, neuropsycholoog
Prof. Dr. (Ype) Elgersma	Erasmus Medisch Centrum, Dept. Neuroscience

Expert-zorgverleners

Dr. R (Rick) van Minkelen	Erasmus MC, Laboratoriumspecialist Klinische Genetica
Dr. M. Anten	Maastricht Universitair Medisch Centrum, neurooncoloog
Dr. (Ingrid) Witters	Maastricht Universitair Medisch Centrum, gynaecoloog
Prof. dr J.J. Van Overbeeke	Maastricht Universitair Medisch Centrum, neurochirurg

Dr. V.P.M. Schepers	UMCU, revalidatiearts
Drs. MPJM (Markus) Wijffels	Rijndam revalidatiecentrum, Rotterdam
Mw. S. Ansems-Klootwijk	Gehoor- en Spraakcentrum, Erasmus MC, logopedist
Dr. R. de Bondt	Isala Klinieken Zwolle, radioloog
Dr. B.M Verbist	LUMC en UMC St. Radboud. radioloog
Mw. M. Descheemaeker	Centrum voor menselijke erfelijkheid, UZ Leuven, orthopedagoge
Drs. S van Abeelen	Kempenhaege, GZ-psycholoog
Dr. R. A. Feelders	Erasmus MC, internist-endocrinoloog

Onderhoud en implementatie

Bij oplevering van de zorgstandaard Neurofibromatose type 1 (NF1) door de projectleider van de VSOP, wordt het product evenals de voortvloeiende verantwoordelijkheid overgedragen aan de Neurofibromatose Vereniging Nederland (NFVN). De leden van de onderhoudsgroep zullen samen met het bestuur van de NFVN vanaf het moment van oplevering van de zorgstandaard de verantwoordelijkheid nemen voor het actueel houden en (verder) implementeren van deze zorgstandaard. De navolgende leden hebben zitting in de **onderhoudsgroep**:

- Voorzitter NFVN
- Bestuurslid NFVN
- De NF1 leden van de Medische Adviesraad van de NFVN: Dr. C. Catsman-Berrevoets, Dr. B. Gunning, Prof. Dr. R. de Keizer, Dr. R. Oostenbrink, Prof. Dr. C. Stumpel, Prof. Dr. M. van Steensel, Dr. W. Taal en Dr. S.A.J. Lesnik Oberstein.

Op ad hoc basis kunnen overige (al dan niet eerder betrokken) experts en wetenschappers door bovenstaande personen benaderd worden voor inhoudelijke inbreng en consultatie op een specifiek expertisevlak.

Verantwoordelijkheden van de onderhoudsgroep:

- **Herbeoordeling** van de inhoud van deze zorgstandaard op periodieke basis. Herbeoordeling vindt eens per twee jaar plaats of eerder indien tussentijds inhoudelijke veranderingen aan het licht komen. Het herbeoordelingstraject is ingebed in de bestaande overlegstructuur van de NFVN en zal aan de orde komen tijdens de periodieke bestuursvergaderingen en de jaarlijkse bijeenkomst van de Medische Adviesraad van de NFVN. Herbeoordeling door de onderhoudsgroep kan leiden tot een herzieningstraject. Bij herziening kunnen zowel inhoudelijke als tekstuele aanpassingen voorgesteld en uitgevoerd worden. Het bestuur van de NFVN en de onderhoudsgroep overwegen op basis van de impact van de aanpassingsvoorstellen of autorisatie door de betrokken beroepsverenigingen en/of individuen (opnieuw) moet plaatsvinden en zetten zo nodig dit traject in. Bij twijfel worden de afgevaardigden van de betrokken wetenschappelijke- en beroepsverenigingen hierover geconsulteerd. Grote wijzigingen in beleid dienen bij de uitvoerende zorgverleners via de verenigingen van hun beroepsgroepen onder de aandacht te worden gebracht.

- **Implementatie** van de zorgstandaard door op verschillende niveaus borging te realiseren en aandacht te genereren voor de zorgstandaard. Het implementatieplan zal stapsgewijs in 2015 en 2016 uitgerold worden. De navolgende actiepunten komen hierbij aan de orde:
 - Geruime periode voor oplevering van de zorgstandaard wordt gestart met het **betrekken van de relevante beroepsgroepen**. Dit actiepunt gebeurt nog onder auspiciën van de projectleider van de zorgstandaard (VSOP) welke tenminste tot april 2015 het eerste aanspreekpunt voor deze zorgstandaard en aanverwante activiteiten is. De verenigingen van deze beroepsgroepen verspreiden het document ter becommentariëring onder hun achterban ten behoeve van inhoudelijke correctheid en ontwikkeling van het draagvlak. Na de formele vaststelling van het product door deze beroepsgroepen zal het document door de verenigingen uitgedragen worden middels verschillende media (website, sectiebijeenkomsten, conferenties en nieuwsbrieven).
 - Buiten de beroepsgroepen van behandelaars wordt na autorisatie van de zorgstandaard in de periode 2015-2016 ook draagvlak gecreëerd bij zorgverzekeraars verenigd in het kenniscentrum van ZN. Dit zal hopelijk leiden tot beoordeling van de zorgstandaard als leidraad voor zorginkoop.
 - Implementatie van de zorgstandaard bij de **achterban** (wel en niet verenigd in de NFVN) gebeurt op meerdere manieren. In de loop van 2016 verschijnt de publieksversie van de zorgstandaard. De publieksversie zal zowel digitaal als in gedrukte vorm beschikbaar gesteld worden aan mensen met NF1 en hun naasten. Deze zal gratis te downloaden zijn van de website van de NFVN en middels verwijzingen ook op andere landelijk erkende websites terug te vinden. Het actief gebruiken van deze zorgwijzer door patiënten zal het gebruik van de zorgstandaard door zorgverleners versterken (en omgekeerd). Ook zal middels een nieuwsbrief aan de leden van de NFVN en via openbare accounts op Facebook en op Twitter aandacht besteed worden aan het verschijnen van de zorgstandaard, het doel en de meerwaarde hiervan. Tenslotte wordt op de jaarlijkse ledendag (Algemene ledenvergadering met middag symposium) in 2016 aandacht gegeven aan het verschijnen van de zorgstandaard en de publieksversie ervan.
 - Zodra de publieksversie van de zorgstandaard gereed is, wordt het product aangeboden aan het Zorginstituut Nederland voor opname in het **landelijk register voor kwaliteitsstandaarden**. De registratie zal bijdragen aan de vindbaarheid van het product, de toegekende status (vanwege het voldoen aan de criteria) en daarmee aan de implementatie onder behandelaars.
 - Vanaf april 2015 zal de onderhoudsgroep de taken van de projectleider van de zorgstandaard volledig overnemen. De implementatieactiviteiten op beleidsmatig niveau zijn dan grotendeels afgerond. Op praktisch niveau wordt de implementatie van de zorgstandaard binnen de activiteiten van de NFVN meegenomen (communicatie naar leden, informeren van de pers en het uitdragen op informatiemarkten).
 - In april 2015 start de NFVN samen met het VSOP en uit hoofde van het platform PG Werkt Samen (PGWS) een project 'Convenant ingericht Landelijk NF1-expertisenetwerk', dat de implementatie van de zorgstandaard NF1 zal faciliteren door kandidaat behandel- en interventiecentra te toetsen en aan te wijzen.

Bijlage 2 Achterbanraadpleging

Raadpleging van de NFVN achterban t.b.v. de zorgstandaard NF1

Korte beschrijving en samenvatting

Voor de knelpuntenanalyse m.b.t. de ervaren zorg en de inventarisatie van de wensen en behoeften voor toekomstige zorgverlening voor mensen met NF1 zijn 11 individuen met NF1 geïnterviewd tussen de leeftijden 11 t/m 65 jaar (inclusief twee ouders van kinderen jonger dan 11 jaar). Op grond van deze interviews, relevante bronnenzorgstandaard uit de (wetenschappelijke) literatuur en de Basisset Kwaliteitscriteria [251] is een enquête samengesteld. Het doel van de enquête was om de kwaliteit van ervaren en gewenste zorg in kaart te brengen. Deze enquête is onder leden van de NFVN uitgezet die ofwel zelf NF1 hebben ofwel verzorger zijn van iemand met NF1. De oproep tot invulling van de enquête is gepaard gegaan met uitleg over het belang van de zorgstandaarden. Anonimiteit van de invuller was gewaarborgd. De enquête bevatte -afhankelijk van de leeftijdsgroep- 47 tot 59 vragen. De enquête kon online ingevuld worden of op verzoek thuisgestuurd worden en op papier ingevuld waarna het teruggestuurd kon worden in de bijgeleverde gefrankeerde envelop.

In totaal hebben 152 mensen de enquête ingevuld, waarvan 112 volwassenen (20+), 4 adolescenten (16 t/m 20 jaar) en 36 verzorgers van kinderen met NF1, jonger dan 16 jaar). De knelpunten in de zorg, die op grond van de antwoorden geïdentificeerd werden zijn:

1. NF1 is vrij onbekend bij de zorgverleners, zowel in de eerste als de tweede lijn.
2. Voordat de diagnose NF1 wordt gesteld bij het kind, worden ouders niet altijd serieus genomen door zorgverleners.
3. Mensen met NF1 krijgen wel eens tegenstrijdige adviezen van hun zorgverleners.
4. Het duurt nogal lang totdat mensen met NF1 bij de juiste specialist terechtkomen met hun klachten.
5. Voor de patiënten is het niet inzichtelijk hoe de samenwerking tussen de diverse specialisten plaatsvindt en hoe de informatie (medische onderzoeksgegevens) de betrokken zorgverleners bereikt en gedeeld wordt.
6. Samenwerking tussen zorgverleners is na kinderleeftijd als suboptimaal ervaren.
7. De tweede meest voorkomende klacht bij mensen met NF1 (na aanwezigheid van neurofibromen op de huid) is chronische vermoeidheid, die officieel niet tot de symptomen of complicaties van NF1 behoort, waardoor zorgverleners hierop niet genoeg aandacht vestigen.

Gebruik resultaten van patiëntenraadplegingen uit andere projecten

Spot NF1

Adolescenten en jong volwassenen waren niet voldoende gerepresenteerd door de te lage deelname aan de enquête voor de zorgstandaard (n=4). Om het patiëntenperspectief te waarborgen voor deze leeftijdsgroep, is samenwerking gezocht met het SPOT-NF1³¹ project uit het Erasmus MC. De inclusiecriteria van het SPOT-

³¹ <http://www.erasmusmc.nl/encore/nf1/spot-nf1/>

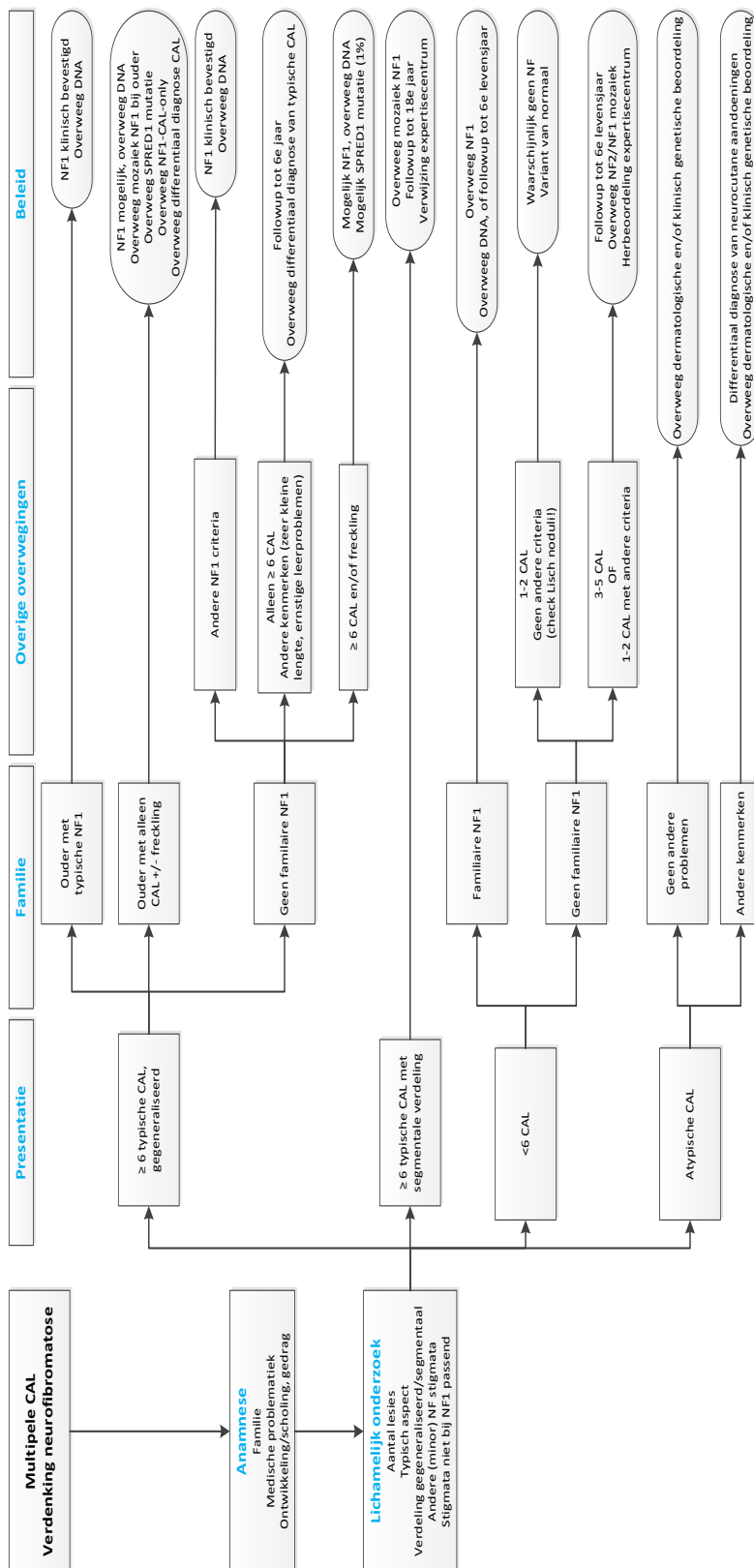
NF1 project overlapt met de leeftijdscategorie “adolescenten en jong volwassenen” in de enquête van de zorgstandaard ZS NF1 project. Het SPOT NF1 projectteam heeft - op verzoek van de Ontwikkelgroep - enkele vragen uit de zorgstandaard-enquête toegevoegd aan hun eigen enquête/intakegesprek en de resultaten ervan teruggekoppeld aan de ontwikkelgroep ter verdere verwerking en gebruik in deze zorgstandaard.

Krachtig en Kwetsbaar

Via de zorgstandaard-enquête was deelname aan de arbeidsmarkt en onderwijs door middel van enkele vragen in kaart gebracht. Het project “Krachtig en kwetsbaar” van de Universiteit Maastricht was specifiek gericht op arbeidsparticipatie en sociale participatie van mensen met o.a. NF1. De resultaten van dit onderzoek zijn gepubliceerd in een rapport [96], waaruit de belangrijkste conclusies voor deze zorgstandaard overgenomen zijn (zie 2.10 Arbeids- en sociale participatie).

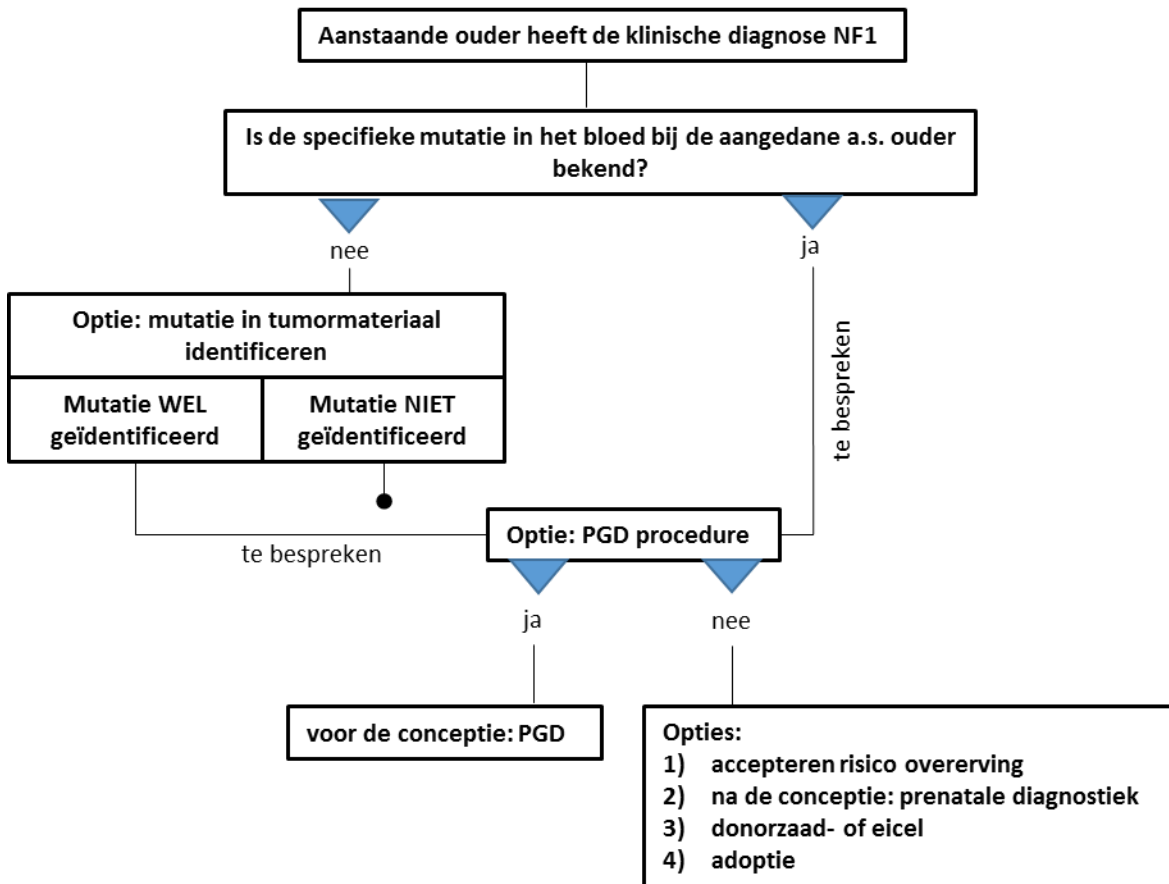
Bijlage 3 CAL en verdenking NF1

Stroomschema voor diagnostische benadering bij multipale CAL-maculae (uit [11] en op grond van [59]).



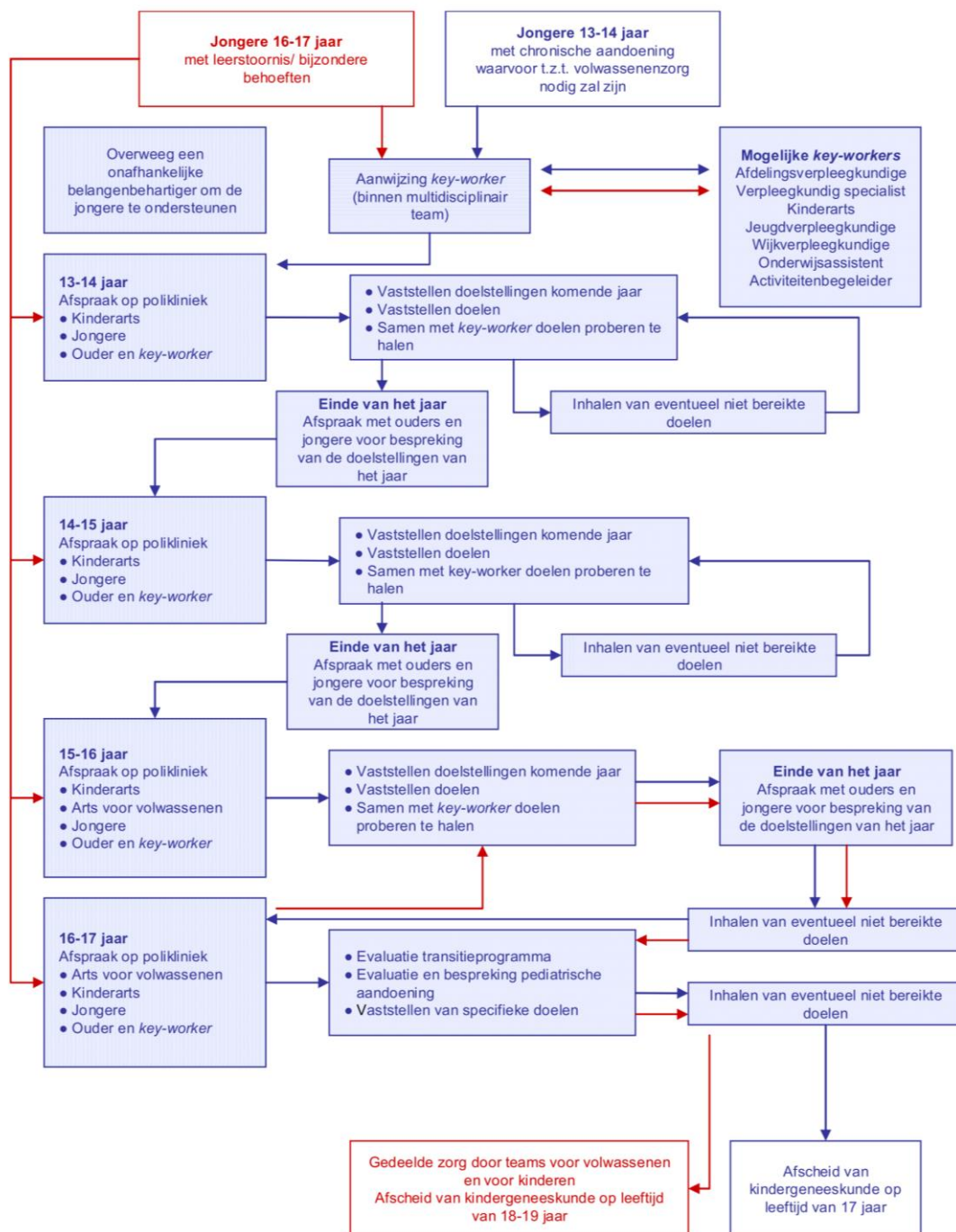
Bijlage 4 Stroomschema preventiemogelijkheden

Handelingsopties voor preventie van NF1



Bijlage 5 Klinisch pad transitie

Klinisch pad voor de transitie van adolescenten (uit [238]). Jongvolwassenen met NF1 behoren met regelmaat tot de “rode categorie”, d.w.z. tot de categorie met leerstoornissen en/of bijzondere behoeften. Andere mogelijke *key-workers* –voor deze groep patiënten kunnen zijn: GZ-, kinder-, jeugd- en medisch psychologen, maatschappelijk werker, revalidatiearts, AVG-arts).



Bijlage 6 Follow-up schema voor mensen met NF1

Leeftijd (jaren)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18 en ouder	
Standaard	Diagnose A, LO, NO, OHK	Jaarlijks A, LO, NO, OHK	Jaarlijks A, LO, NO, OHK	Jaarlijks A, LO, NO, OHK	Jaarlijks A, LO, NO, OHK	Jaarlijks A, LO, NO, OHK	Jaarlijks A, LO, NO, OHK	Jaarlijks A, LO, NO, OHK	2 jaarlijks A, LO, NO	A, LO, NO Puberteit	2-jaarlijks A, LO, NO	A, LO, NO Genetische counseling	Transitie	18 en ouder 1 malig A, LO, NO bij neuroloog					
		NPO	NPO	NPO	NPO					NPO								Jaarlijkse controle bij huisarts (o.a bloeddrukmeting)	
																		2 - 5 jaarlijkse specialistische controle (A, LO, NO); Genetische counseling	
Op indicatie																			
plexiform neurofibroom, tumor cerebri, maligniteiten								Jaarlijks A, LO, NO, OHK	2 jaarlijks A, LO jaarlijks NO	2 jaarlijks A, LO jaarlijks NO		2-jaarlijks A, LO, jaarlijks NO						Minstens jaarlijkse specialistische controle A, LO, NO	
Pubertas praecox							Jaarlijks A, LO, NO, OHK	2 jaarlijks A, NO jaarlijks LO											
Onduidelijke diagnose																			
Incomplete klinische criteria	A, LO, NO, OHK	Jaarlijkse verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld	A, LO tot verduidelijking klinisch beeld
Mild beeld, DNA negatief	A, LO, NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK	A, LO NO, OHK
Kind van ouder met NF1, zonder symptomen	A, LO in 1 ^e levensjaar																		
Expertisecentrum																			
Behandelcentrum																			

A=anamnese, LO = lichamenlijk onderzoek kinderarts, NO= lichamenlijk onderzoek neuroloog, OHK = oogheelkundige beoordeling, NPO=neuropsychologisch onderzoek

