



**Erasmus MC Expertisecentrum voor  
Lysosomale en Metabole Ziekten**

**Zorgpad Stoornis van vertakte keten  
aminozuurmetabolisme**

ORPHA: 79197

*Zorgpad voor professionals*

<b>Versie</b>	1
<b>Datum</b>	10-05-2026
<b>Auteurs</b>	Dr. M. Wijnen, internist metabole ziekten Dr. M.A.E.M. Wagenmakers, internist metabole ziekten Dr. H. H. Huidekoper, kinderarts metabole ziekten Dr. D.Y. van Haften-Visser, kinderarts metabole ziekten
<b>Datum revisie</b>	10-05-2031

**Disclaimer**

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

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

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

## Afkortingen

CLMZ	Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
VKS	Vereniging Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten
ESN	Vereniging tot bevordering van onderzoek naar Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland
UMD	United for Metabolic Diseases
MetabERN	European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders
E-IMD	European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases
ERNDIM	European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism
MSUD	Maple syrup urine disease
BCAA	Branched chain amino acids (vertakte keten aminozuren)
BCKD	Branched-chain $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase
WES	Whole exome sequencing
WGS	Whole genome sequencing
MDO	Multidisciplinair overleg
CPMS	Clinical Patient Management System

## Inhoudsopgave

Voorwoord - Zorgpad Stoornis van vertakte keten aminozuurmetabolisme .....	5
Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers.....	5
Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa Netwerksamenwerking en landelijke functie .....	5
Doel van het zorgpad .....	6
1. Inleiding.....	7
Maple Syrup Urine Disease (ORPHA: 511) .....	7
2. Visuele weergave van het zorgpad .....	8
3. Eerste symptomen en verwijzing .....	9
4. Diagnose en poliklinische controles.....	11
5. Behandeling.....	12
Behandelprincipes.....	12
Leucinetolerantie .....	12
Acute behandeling/noodprotocol .....	12
Lange termijn behandeling.....	13
Voorlichting aan ouders/verzorgers bij diagnose.....	14
Levertransplantatie .....	14
Anticonceptie en zwangerschap .....	14
Botgezondheid .....	15
Vaccinaties .....	15
6. Follow up .....	16
Poliklinische controles.....	16
Complicaties van MSUD .....	17
Prognose .....	18
Onderzoek.....	18
7. Coördinatie van zorg en multidisciplinair overleg.....	19
Coördinatie van zorg.....	19
Multidisciplinair overleg (MDO).....	19
Patiëntenraad (tweemaal per jaar) .....	19
8. Transitiezorg.....	20
9. Bereikbaarheid .....	22
10. Kwaliteitsindicatoren.....	23
Relevante richtlijnen en protocollen .....	25
Referenties .....	26
Bijlage 1: Voorbeeld Noodprotocol Maple Syrup Urine Disease (MSUD), voor een volwassen patiënt. ....	28

## Voorwoord - Zorgpad Stoornis van vertakte keten aminozuurmetabolisme

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

Het Erasmus MC expertisecentrum voor lysosomale en metabole ziekten is een nationaal en internationaal erkend expertisecentrum voor erfelijke metabole ziekten, waaronder de stoornissen van het vertakte keten aminozuurmetabolisme. Gezien de zeldzaamheid en complexiteit van deze aandoeningen is concentratie van zorg in gespecialiseerde centra essentieel. Binnen Nederland is het CLMZ het enige erkende expertisecentrum specifiek voor deze groep van aandoeningen.

In ons centrum werken klinici en basale wetenschappers nauw samen aan de ontwikkeling en toepassing van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek. Ons centrum levert op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling aan patiënten binnen het hele spectrum van erfelijke metabole ziekten uit het Erasmus MC, LUMC en de regio Zuid West Nederland. Voor specifieke aandoeningen worden patiënten landelijk vervolgd en behandeld in het CLMZ.

Het centrum werd in 2007 opgericht toen het door VWS werd aangewezen om een aantal kostbare weesgeneesmiddelen landelijk op maatschappelijk verantwoorde wijze te implementeren. Sindsdien werken binnen het centrum de afdelingen Kindergeneeskunde, Neurologie, Interne Geneeskunde, Klinische Genetica en de Ziekenhuis Apotheek structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen gespecialiseerde verpleegkundigen, diëtisten, logopedisten, een neuropsycholoog/GZ psycholoog, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad-coördinatoren. Het centrum werkt intensief multidisciplinair samen met andere specialisten nodig voor het kunnen bieden van optimale zorg en veiligheid voor patiënten.

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

Het CLMZ is een erkend opleidingscentrum voor artsen, verpleegkundig specialisten en paramedici op het gebied van de erfelijke metabole ziekten.

### Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers

Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor patiënten met stofwisselingsziekten (vereniging Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS); [www.stofwisselingsziekten.nl](http://www.stofwisselingsziekten.nl)). Zodra bekend is dat er sprake is van een erfelijke metabole ziekte wijzen wij patiënten op het bestaan van de patiëntenvereniging. Ook verzorgen we in samenwerking met de VKS patiëntenvoorlichtingsdagen.

Ons centrum heeft ook een patiëntenraad (<https://clmz.nl/patientenvertegenwoordiging>); hierin zijn zowel patiënten als artsen en verpleegkundigen vertegenwoordigd. De belangrijkste taak van deze raad is het optimaliseren van de organisatie en inhoud van zorg, en communicatie en informatievoorziening binnen het expertisecentrum.

### Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa

#### Netwerksamenwerking en landelijke functie

Binnen het CLMZ fungeren de specialisten voor erfelijke metabole ziekten als aanspreekpunt voor zowel zorgverleners als patiënten. Dit geldt ook voor collega-specialisten uit andere ziekenhuizen die (mogelijke) nieuwe patiënten willen bespreken, willen overleggen over het beleid bij bekende patiënten of om te beoordelen of een patiënt in aanmerking komt voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek binnen de specifieke expertisegebieden van het CLMZ.

Het centrum wordt benaderd voor zowel telefonische consultatie, poliklinische beoordelingen als acute klinische zorg. Patiënten uit heel Nederland kunnen naar het expertisecentrum worden verwezen. Een deel van de behandeling kan – na een initieel consult en diagnostische evaluatie in het expertisecentrum – indien mogelijk worden voortgezet in een regionaal ziekenhuis, in nauwe afstemming met het expertisecentrum. Vanuit andere centra in Nederland kunnen alle materialen ingestuurd worden voor metabole of genetische diagnostiek naar het specialistische metabool/genetische laboratorium. Dit laboratorium is ISO-gecertificeerd.

Het expertisecentrum werkt intensief samen met de andere universitaire centra die zorg leveren aan patiënten met erfelijke metabole ziekten via diverse landelijke consortia zoals de Vereniging tot bevordering van onderzoek naar Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland (ESN; [www.esnlt.org](http://www.esnlt.org)), United for Metabolic Diseases (UMD; [www.umd.nl](http://www.umd.nl)), een landelijke samenwerking tussen de Nederlandse universitaire metabole centra en patiëntenvereniging VKS gericht op innovatief onderzoek, en INVEST, het nationale samenwerkingsverband van internisten voor erfelijke metabole ziekten (<https://investof.nl/home/>). Deze samenwerking ondersteunt de kwaliteit, continuïteit en uniformiteit van zorg op landelijk niveau.

#### Europese samenwerking

Het expertisecentrum is aangesloten bij MetabERN, het Europese Referentie Netwerk voor erfelijke metabole ziekten. Verschillende medewerkers van het expertisecentrum zijn actief binnen het bestuur en diverse subnetwerken van MetabERN. Vanuit het expertisecentrum wordt het subnetwerk voor aandoeningen binnen het metabolisme van aminozuren en andere organische zuren (AOA) van MetabERN, waaronder de stoornissen van het vertakte keten aminozuurmetabolisme vallen, mede gecoördineerd. Daarnaast levert het centrum een significante bijdrage aan internationaal onderzoek, onder andere via de MetabERN en diverse internationale consortia waaronder de European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD). Het expertisecentrum heeft ook een leidinggevende rol binnen ERNDIM, het European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism (<https://www.erndim.org/home/start.asp>).

In 2019 was het centrum de organisator van het internationale SSIEM-congres (<https://ssiem2019.org>), met meer dan 3000 bezoekers uit 84 landen.

#### Doel van het zorgpad

- Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met een stoornis van het vertakte keten aminozuurmetabolisme
- Informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze zeldzame ziekten
- Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om:
  1. de mate van progressie van het ziektebeeld onder behandeling te kunnen beoordelen.
  2. passende ondersteunende maatregelen voor patiënten te kunnen instellen en effecten hiervan te kunnen beoordelen (o.a. fysiotherapie en revalidatie).
  3. effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen.

Met opmerkingen [Désirée v1]: Het lukt mij niet om op de vorige pagina mijn naam aan te passen: Dr. D.Y. van Haften-Visser

## 1. Inleiding

Dit zorgpad is voor patiënten met een stoornis van het vertakte keten aminozuurmetabolisme (ORPHA:79062). Onder deze overkoepelende ORPHA-code vallen vier ziektebeelden: Autisme - epilepsie-syndroom door deficiëntie van vertakte keten-ketozuurdehydrogenasekinase (ORPHA: 308410, OMIM#: 614923), Hyperammoniëmische encefalopathie door deficiëntie van koolzuuranhydrase VA (ORPHA: 401948, OMIM#: 615751), Maple syrup urine disease (MSUD) (ORPHA: 511, OMIM#: 248600, 615135, 620698 en 620699) en Ontwikkelingsachterstand door methylmalonaat-semialdehydedehydrogenasedeficiëntie (ORPHA: 289307, OMIM#: 614105). MSUD komt van deze ziektebeelden het meeste voor, al is het nog steeds zeer zeldzaam. Tijdens de eerste 11 jaar van de hieprikscreening voor MSUD in Nederland werden slechts vier baby's met deze aandoening gediagnostiseerd (1). De geschatte incidentie voor de andere ziektebeelden is <1:1.000.000. Dit zorgpad focust zich op MSUD omdat binnen de groep van stoornissen van het vertakte keten aminozuurmetabolisme (ORPHA:79062) deze patiënten relatief nog het meeste gezien worden in Nederland.

### Maple Syrup Urine Disease (ORPHA: 511)

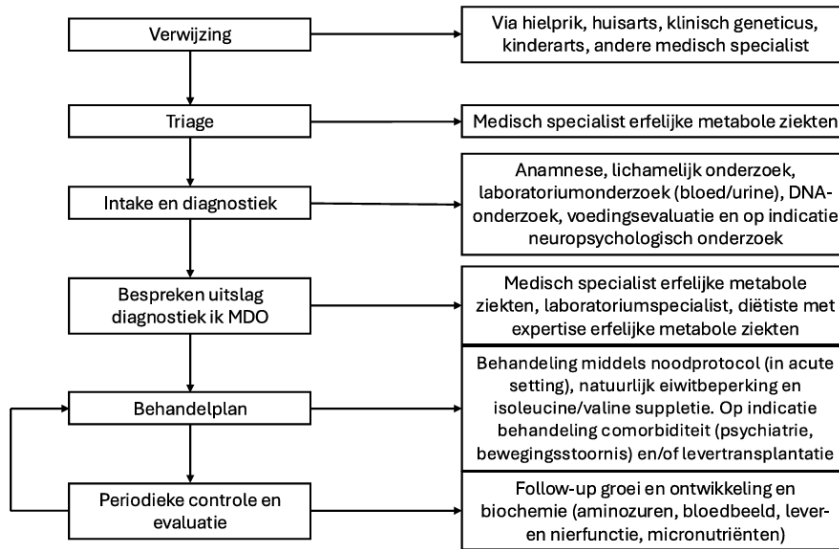
Maple Syrup Urine Disease (MSUD, OMIM #248600) is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte die wordt veroorzaakt door een defect in het enzymcomplex *branched-chain  $\alpha$ -ketoacid dehydrogenase* (BCKD; EC 1.2.4.4). Dit enzymcomplex katalyseert de tweede stap in de afbraak van de vertakte-keten aminozuren (BCAA): leucine, isoleucine en valine. Wanneer de enzymactiviteit verminderd is, hopen deze aminozuren en hun corresponderende  $\alpha$ -ketozuren zich op in bloed en weefsels. Vooral leucine en 2-ketoisocaproïnezuur (het transaminatieproduct van leucine) zijn neurotoxisch (2). Leucine wordt via de LAT1-transporter over de bloed-hersen-barrière getransporteerd. Hoge leucinewaarden remmen de opname van andere grote essentiële aminozuren (o.a. isoleucine en valine) die dezelfde transporter nodig hebben in de hersenen. Dit leidt tot cerebrale deficiëntie van deze aminozuren. Leucine zorgt dus voor de neurotoxiciteit bij MSUD. Het enzym BCKD bestaat uit drie katalytische componenten: BCKDHA, BCKDHB en DBT. Autosomaal recessieve mutaties in één van deze drie genen leiden tot een verminderde activiteit van het enzymcomplex en veroorzaken MSUD (3). Thiamine fungeert als cofactor voor de E1- $\beta$ -subunit, gecodeerd door *BCKDHB*. Het grootste deel van de afbraak van BCAA vindt plaats in de skeletspieren. De lever en nieren zijn ieder verantwoordelijk voor 10-15% van de totale afbraak (4). BCKD wordt ook tot expressie gebracht in de hersenen, waar het betrokken is bij de productie van de neurotransmitters glutamaat en GABA (5). De geschatte incidentie van MSUD varieert wereldwijd tussen 1 op 120.000 en 1 op 500.000 levendgeborenen (2). In Nederland was tijdens de eerste 11 jaar van de hieprikscreening voor MSUD de incidentie 1:491.000 pasgeborenen; MSUD werd gediagnostiseerd in slechts vier baby's (1).

**Met opmerkingen [MW2R1]:** Ik kan het ook niet aanpassen om de e.o.a. reden.

**Met opmerkingen [DV3]:** Pagina met disclaimer en pagina met afkortingen nog toevoegen

**Met opmerkingen [MW4R3]:** Disclaimer toegevoegd; afkortingen worden direct allemaal in de tekst genoemd achter de volledige woorden.

## 2. Visuele weergave van het zorgpad



### 3. Eerste symptomen en verwijzing

#### Maple Syrup Urine Disease (ORPHA: 511)

##### **Kliniek**

Op basis van kliniek en biochemie worden vier typen MSUD onderscheiden. Een duidelijke genotype-fenotypecorrelatie ontbreekt. Ongeveer 75% van de patiënten heeft de klassieke neonatale vorm van MSUD (3).

**Tabel 1. Klinische presentatie van MSUD.**

Type	Leeftijd van optreden	Klinische kenmerken	Biochemie	Restenzymactiviteit
<b>Klassiek</b>	Neonataal	Maple-syrup geur, slecht drinken, braken, progressieve encefalopathie met motor afwijkingen (o.a. opistotonus, focal dystonie); onbehandeld leidend tot coma en respiratoir falen	Sterk verhoogde BCAA en alloisoleucine in plasma; ketonurie; vertakte-keten ketonen in urine	0-2%
<b>Intermediair</b>	Variabel	Zoals bij klassiek, vaak milder; slecht groeien, ontwikkelingsachterstand kan eerste presentatie zijn; diagnose vaak >1-jarige leeftijd	Zelfde afwijkingen als klassiek	3-30%
<b>Intermittent</b>	Variabel	Normale groei en vroege ontwikkeling; op latere leeftijd episodes van metabole ontregeling met encefalopathie	Bij goede gezondheid: normaal; tijdens ontregeling: patroon zoals klassiek	5-20%
<b>Thiamineresponsief</b>	Variabel	Klinisch beeld vergelijkbaar met intermediair	Verbetering van metabool profiel en hogere leucinetolerantie bij thiamine	2-40%

Klassieke MSUD presenteert zich binnen enkele dagen postpartum met een progressieve encefalopathie ten gevolge van metabole ontregeling met voedingsproblematiek, somnolentie overgaand in coma, opistotonus, fietsende bewegingen en apnoes. Kenmerkend is een zoete, karamelachtige geur van de urine, vergelijkbaar met ahornsiroop, wat de naam van de aandoening verklaart. De metabole ontregeling kan leiden tot hersenoedeem (6). Mildere vormen kunnen zich presenteren met een ontwikkelingsachterstand en bewegingsstoornissen zoals een focale dystonie en ataxie, en patiënten kunnen epilepsie ontwikkelen. Vaak is er sprake van anorexie en episodisch misselijkheid en braken. Op de lange termijn kunnen bij een onvoldoende metabole instelling witte-stofafwijkingen ontstaan, die reversibel zijn wanneer de metabole controle verbetert (7). Daarnaast zijn gevallen beschreven van axonale neuropathie (8) en kunnen psychiatrische complicaties optreden (9). Patiënten met MSUD hebben een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van Candida-infecties (3).

##### **Diagnose op basis van hielprik**

Sinds 2007 worden in Nederland alle pasgeborenen gescreend op MSUD via de hielprik. Vroege detectie en tijdige therapeutische interventies verlagen de neonatale mortaliteit en verbeteren de neurologische en cognitieve uitkomst bij de meerderheid van de patiënten (10, 11). In Nederland

wordt MSUD tegenwoordig dan ook in de meeste gevallen vastgesteld via de hieprikscreening, maar dit gebeurt niet vaak: tijdens de eerste 11 jaar van hieprikscreening, werd MSUD in slechts vier baby's gediagnostiseerd (1). Bij de hieprikscreening wordt met behulp van tandem-massaspectrometrie een aminozuurprofiel bepaald, waarmee verhoogde concentraties van BCAA kunnen worden opgespoord. De uitslag wordt als afwijkend beschouwd wanneer leucine  $\geq 400$   $\mu\text{mol/L}$  en valine  $\geq 400$   $\mu\text{mol/L}$  worden gemeten.

Bij de interpretatie zijn enkele belangrijke aandachtspunten van belang:

- Prematuren kunnen een fout-positieve uitslag hebben door onrijpheid van het BCKD-complex, wat kan leiden tot tijdelijk verhoogde BCAA-waarden.
- Bij intermitterende en intermediaire vormen van MSUD kan de aandoening bij de hieprikscreening gemist worden, doordat het enzymcomplex op dat moment nog gedeeltelijk actief is en de aminozuurconcentraties binnen de referentiewaarden kunnen blijven.
- Ten tijde van de hieprikscreening kunnen sommige zuigelingen al symptomatisch zijn. In dat geval betreft het vrijwel altijd de klassieke neonatale vorm van MSUD.

#### **Diagnose buiten de hieprikscreening**

In enkele gevallen wordt MSUD niet via de hieprikscreening ontdekt, maar komt de aandoening aan het licht op basis van de klinische presentatie, bijvoorbeeld wanneer geen hieprikscreening is uitgevoerd of wanneer de biochemische afwijkingen ten tijde van de screening nog onvoldoende uitgesproken waren. In dat geval ontstaat de klinische verdenking op basis van de eerder beschreven symptomen van metabole ontregeling en de kenmerkende zoete, karamelachtige geur van urine. Het is ook mogelijk dat de diagnose gesteld wordt, als er genetische diagnostiek wordt ingezet (whole exome of genome sequencing (WES/WGS)) bij een ontwikkelingsachterstand. Vrijwel altijd wordt de diagnose gesteld op de kinderleeftijd.

## 4. Diagnose en poliklinische controles

### Maple Syrup Urine Disease (ORPHA: 511)

#### **Diagnostiek**

De diagnostiek naar MSUD gebeurt primair door middel van plasma aminozuuranalyse via tandem-massaspectrometrie. Hierbij worden verhoogde concentraties van BCAA vastgesteld. Analyse van organische zuren in urine toont daarnaast de aanwezigheid van vertakte-keten 2-ketozuren en soms ketonurie. Deze 2-ketozuren kunnen ook in plasma en liquor worden aangetoond. Tijdens metabole ontregelingen zijn deze biochemische afwijkingen doorgaans meer uitgesproken. De diagnose dient te worden bevestigd met DNA-onderzoek, waarbij de genen *BCKDHA*, *BCKDHB* en *DBT* worden onderzocht. Bij een biochemische verdenking op MSUD wordt onmiddellijk gestart met een natuurlijk eiwitbeperkt en dus leucine beperkt dieet om verdere neurotoxiciteit te voorkomen (3).

#### **Thiamine-challenge**

Bij iedere patiënt met een bialleische *BCKDHB* varianten dient een proefbehandeling met thiamine te worden verricht om te beoordelen of er sprake is van thiamineresponsieve MSUD. Hierbij wordt een proefperiode van vier weken aanbevolen, waarbij 50-100 mg thiamine per dag, verdeeld over twee doses, wordt toegediend. Een verbetering van het metabole profiel duidt op thiamineresponsiviteit (3).

#### **Poliklinische controles rondom de diagnose**

Bij een poliklinische verwijzing zal de patiënt eerst uitgebreid op de polikliniek van het expertisecentrum worden gezien voor anamnese en lichamelijk onderzoek door een metabool specialist. De verdere stappen van diagnostiek worden dan besproken met patiënten en/of ouders/zorgverleners. Als de diagnostiek regulier wordt ingezet duurt het enkele weken voor het bekend is. Vaak wordt de uitslag besproken met de metabool laboratorium specialist, direct of tijdens een MDO. Er wordt een vervolgspraak op de polikliniek ingepland om de uitslagen te bespreken en verder beleid te maken.

#### **Genetische counseling**

Na diagnose kunnen patiënten en/of hun ouders/familieleden voor advisering over erfelijkheid worden naar de polikliniek voor klinische genetica in het Erasmus MC.

## 5. Behandeling

### Maple Syrup Urine Disease (ORPHA: 511)

#### Behandelprincipes

De behandeling van MSUD is multidisciplinair. Kernbetrokkenen zijn de metabool kinderarts, de metabool internist, de laboratoriumspecialist klinische chemie/ klinische genetica, de metabool diëtist en vaak een verpleegkundig specialist of consulent. Afhankelijk van de klinische situatie kunnen aanvullende disciplines worden betrokken, zoals een neuroloog, neuropsycholoog, fysiotherapeut, logopedist, ergotherapeut of het levertransplantatieteam. De metabool kinderarts of metabool internist is hoofdbehandelaar en coördineert alle verwijzingen.

Mogelijke betrokken disciplines:

- Fysiotherapie, ergotherapie en logopedie: bij motorische en sensorische problemen of spraak-, voedings- en slikproblematiek.
- (Kinder)neuroloog: bij neurologische complicaties zoals bewegingsstoornissen of epilepsie.
- Neuropsycholoog: doen van neuropsychologisch onderzoek
- Psychiater: bij ADHD, angststoornissen of depressieve klachten.
- Psycholoog en maatschappelijk werk: voor ondersteuning, coping strategieën en begeleiding van gezin en patiënt.

De belangrijkste behandeluitgangspunten van de behandeling zijn het bereiken en behouden van stabiele BCAA-waarden en optimale BCAA-ratio's; een nauwkeurig gereguleerde inname van leucine, isoleucine en valine; en het voorkomen van deficiënties van essentiële aminozuren, vetzuren en micronutriënten.

#### Leucinetolerantie

Een belangrijk onderdeel van de behandeling van MSUD is het vaststellen van de individuele leucinetolerantie. Dit is de dagelijkse leucine inname die voldoende is voor normale groei, maar tegelijkertijd de plasmaconcentratie leucine binnen de normaalwaarden houdt (12). Het bepalen van de individuele leucinetolerantie is essentieel voor het veilig opbouwen van voeding en het langdurig handhaven van stabiele BCAA-waarden.

#### Acute behandeling/noodprotocol

Bij verdenking op MSUD dient de behandeling onmiddellijk te worden gestart, ongeacht of de diagnose al definitief is bevestigd. De vroegtijdige interventie is noodzakelijk om neurotoxiciteit door hoge leucinewaarden te voorkomen (3). Een metabole ontregeling wordt behandeld volgens het persoonlijk noodprotocol van de patiënt (zie bijlage voor een generieke versie). De acute behandeling is gericht op: 1. tijdelijk stoppen/beperken van natuurlijk eiwit en dus leucine inname, 2. het verminderen van de aanvoer en afbraak van BCAA, bestrijden van katabolisme (o.a. door het toedienen van voldoende energie en toedienen van een BCAA vrij aminozuurpreparaat), en wegnemen van de uitlokkende stressor, zoals infectie, vasten of lichamelijke stress. Het noodprotocol bevat daarnaast adviezen over dieet- en energiemanagement in risicosituaties, bijvoorbeeld wanneer patiënten nuchter moeten blijven voor een operatie. In dergelijke situaties is laagdrempelig overleg met een metabool specialist sterk aanbevolen om veilige en tijdige aanpassingen te waarborgen.

Nota bene: Tot 2026 was er alleen een enteraal BCAA-vrij aminozuurpreparaat beschikbaar voor de behandeling van MSUD in noodsituaties. In 2025 heeft de European Medicine Agency een intraveneus BCAA-vrij preparaat goedgekeurd (Maapliv). De commissie Wees heeft begin 2026 een

positief advies uitgebracht dit te gaan vergoeden in alle patiënten met een acute ontregelingsepisode die niet in aanmerking komen voor orale of enterale toediening, overeenkomend met de indicatie. Indien een patiënt hiervoor in aanmerking komt, dient nagegaan te worden of het middel inderdaad ingezet kan worden.

### Lange termijn behandeling

Een levenslang natuurlijk eiwitbeperkt, en dus leucine beperkt, dieet vormt de kern van de behandeling van MSUD. Het doel van optimale dieetbehandeling is het voorkomen van stapeling van toxische metabolieten, terwijl groei, voedingsstatus en metabole stabiliteit behouden blijven (3). Begeleiding door een diëtist met gespecialiseerde kennis van erfelijke stofwisselingsziekten is hierbij essentieel. Het dieet wordt individueel afgestemd door de metabole diëtist, waarbij rekening wordt gehouden met aanbevolen hoeveelheden eiwit, energie, vitamines en mineralen voor de leeftijd en de lichaamsgrootte van de patiënt (13). Door groei, ontwikkeling en veranderende omstandigheden is levenslange evaluatie en aanpassing noodzakelijk. Strikte en regelmatige controle van zowel metabole status als voedingsstatus is noodzakelijk bij de dieetbehandeling (3). De frequentie van evaluatie hangt af van de omstandigheden, waarbij er frequente evaluatie nodig is in onder andere de eerste levensmaanden, tijdens de groeispurt, bij zwangerschap of grote veranderingen in leefstijl. Binnen de begeleiding is tevens aandacht voor de psychosociale belasting van het langdurig volgen van een streng dieet, zowel voor patiënt als gezin. Een stabiele en goed gecontroleerde metabole status draagt bij aan het voorkomen van neuropsychiatrische klachten (14). De chronische behandelprincipes staan in de tabel hieronder uitgewerkt (Tabel 2).

**Tabel 2. Chronische behandelprincipes van MSUD.**

Leeftijd	Behandelprincipe	Behandeling
<b>Neonaten</b>	Leuciner restrictie	Leucinetolerantie 65-85 mg/kg/dag. BCAA-vrije voeding gecombineerd met natuurlijk eiwit (2-3 g/kg/dag).
	Adequate isoleucine- en valinewaarden nastreven	Suppletie van isoleucine en valine
<b>Kinderleeftijd en volwassenen</b>	Leuciner restrictie	Leucinetolerantie: kinderen 20-40 mg/kg/dag, volwassenen 10-15 mg/kg/dag. BCAA-vrije voeding gecombineerd met natuurlijk eiwit.
	Adequate isoleucine- en valinewaarden nastreven	Streven naar plasma-leucine:valine-ratio $\leq 0.5$ en leucine:isoleucine-ratio rond 2.0. Goede valinespiegels zijn belangrijk voor optimale neurologische uitkomsten.
	Neuropsychiatrische comorbiditeit	Behandelen met standaardmedicatie voor de betreffende aandoening.
<b>Alle leeftijden</b>	Adequate energie-inname	Zie ook GeneReviews (3). Indien nodig PEG-sonde bij onvoldoende intake.
	Crisismanagement	Noodprotocol strikt volgen
	Ontwikkelingsachterstand	Fysiotherapie en revalidatie indien nodig.

Hoewel non-compliance met het dieet kan leiden tot verhoogde BCAA-waarden, veroorzaakt dit doorgaans geen acute metabole ontregeling of encefalopathie. Ontregelingen worden vooral uitgelokt door infecties en andere katabole stressoren, zoals trauma, chirurgie of onvoldoende energie-inname. Behandel dystonie met tyrosine suppletie (3).

Bij MSUD richt de dieetbehandeling zich specifiek op het reguleren van de leucine-inname. Door de noodzakelijke strenge eiwitbeperking is suppletie van aminozuurpreparaten zonder BCAA (BCAA-vrije preparaten) vereist om de aanbevolen totale eiwitinname te kunnen bereiken. Daarnaast wordt de voeding aangevuld met koolhydraten en vetten om te zorgen voor voldoende energie en het voorkomen van katabolisme. Het doel van de dieetbehandeling is het bereiken van de gewenste BCAA-spiegels (Tabel 3). (3) De evidence voor deze waarden is beperkt, met name bij volwassenen. Het is waarschijnlijk dat volwassenen gemakkelijker hoge leucinewaarden verdragen dan kinderen zonder dat dit leidt tot neurologische schade, conform gezien wordt in phenylketonurie. Er dient bij het nastreven van deze waardes dus ook rekening gehouden te worden met de kliniek van de patiënt.

**Tabel 3. Streefwaarden BCAA bij behandeling MSUD**

BCAA	Waarde
Leucine	80-200 $\mu\text{mol/L}$
Isoleucine	40-90 $\mu\text{mol/L}$
Valine	200-425 $\mu\text{mol/L}$

Omdat leucine het meest neurotoxische aminozuur is, wordt in de behandeling voornamelijk gestuurd op de plasma leucinewaarde. Bij het instellen van het dieet wordt de hoeveelheid natuurlijk eiwit aangepast op basis van de gemeten leucinewaarden. Tekorten aan valine en isoleucine worden aangevuld door gerichte suppletie. Deze suppletie is noodzakelijk om eiwitkatabolisme te voorkomen, en daarmee een verdere stijging van leucine te vermijden. Thiaminesuppletie kan proefgewijs worden overwogen bij *BCKDHB*-mutaties (zie ook "4. Diagnose en poliklinische controles").

#### Voorlichting aan ouders/verzorgers bij diagnose

De familie dient uitgebreide voorlichting te krijgen over het beloop van de ziekte, de behandelprincipes, het herkennen van metabole ontregelingen en het belang van strikte dieetdiscipline. Deze educatie is essentieel om het ziektebeeld veilig en effectief thuis te kunnen managen. Tevens wordt de familie voorgelicht over erfelijkheid via een verwijzing naar de klinisch geneticus.

#### Levertransplantatie

MSUD kan goed worden behandeld met een levertransplantatie. Na een levertransplantatie is er in het algemeen geen dieet meer nodig en komen metabole ontregelingen vrijwel niet meer voor, al is het wel beschreven (15, 16). Reeds bestaande neurologische schade verbetert doorgaans niet.

#### Anticonceptie en zwangerschap

Het is belangrijk om patiënten met MSUD goed te informeren over de consequenties van de ziekte op een zwangerschap en bevalling. Een geplande conceptie heeft de voorkeur boven een ongeplande zwangerschap zodat de begeleiding en voorbereiding optimaal kunnen verlopen. Het bespreekbaar maken van anticonceptie en gezinsplanning wordt daarom in een tijdig stadium aangeraden. De fertiliteit wordt waarschijnlijk niet beïnvloed door MSUD. Een zwangerschap is mogelijk bij MSUD,

mits goed voorbereid, intensief gecontroleerd gedurende de zwangerschap, en met postpartum monitoring, omdat de moeder na de bevalling risico loopt op metabole ontregeling (3). Begeleiding dient plaats te vinden in een centrum gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten door een metabool internist, diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten en gynaecoloog. Voor de bevalling dient een bevallingsplan te worden gemaakt. Denk bij hyperemesis gravidarum, infectie of sectio caesarea aan het gebruik van het noodprotocol. Klinische bevalling met begeleiding volgens het bevallingsplan is noodzakelijk. Postpartum dienen patiënten minimaal één week opgenomen te blijven i.v.m. de involutie van de uterus waarbij grote hoeveelheden aminozuren vrijkomen die alsnog tot een ontregeling kunnen leiden.

### **Botgezondheid**

Door de langdurige dieetbeperkingen bestaat er een verhoogd risico op osteoporose. Periodieke monitoring van botgezondheid en adequate ondersteuning zijn daarom belangrijk.

### **Vaccinaties**

Patiënten met MSUD krijgen de vaccinaties op het consultatiebureau volgens het schema van het Rijksvaccinatieprogramma. Daarnaast komen ze in aanmerking voor de griepvaccinatie. Rondom het vaccineren is extra waakzaamheid voor katabole situaties aanbevolen en preventief gebruik van paracetamol wordt geadviseerd.

## 6. Follow up

### Maple Syrup Urine Disease (ORPHA: 511)

Zie voor de behandeldoelen van MSUD tijdens de follow-up ook "5. Behandeling". Naast de risico's die direct samenhangen met MSUD, bestaat er tevens een verhoogd risico op deficiënties van essentiële nutriënten als gevolg van het strikt eiwitbeperkte dieet dat noodzakelijk is om neurotoxische accumulatie van BCAA te voorkomen. Tijdens de follow-up dient daarom gerichte aandacht te worden besteed aan de beoordeling van micronutriëntenstatus, waaronder vitamines, mineralen en essentiële aminozuren. Tijdige herkenning en behandeling van deficiënties is belangrijk om groei, ontwikkeling en algehele gezondheid te waarborgen. De follow-up van MSUD bij kinderen is anders dan bij volwassenen.

### Poliklinische controles

Algemeen: Het metabole laboratorium van het CLMZ kan leucine meten in bloedspotkaarten. Indien er zorgen zijn over de metabole instelling, of indien frequente monitoring gewenst is, kunnen patiënten thuis bloedspotkaarten vullen en de kaarten per post naar het laboratorium sturen, zoals ook bij phenylketonurie gebeurt. De waardes worden wekelijks gemeten op vrijdag.

Indien er sprake is van frequente acute metabole ontregelingen dan wel chronisch verhoogde leucine waarden, die niet goed onder controle te krijgen zijn, dient levertransplantatie als optie te worden besproken en indien de patiënt/zorgverleners daarvoor open te staan als optie te worden verkend. De patiënt wordt daarvoor verwezen naar het levertransplantatieteam van Groningen (kinderen) of het Erasmus MC (volwassenen).

### Kinderen

De frequentie van controle is mede afhankelijk van de leeftijd, de problematiek en de omstandigheden van de patiënt en zijn ouders. Over het algemeen zijn de controles in de eerste levensweken zeer frequent. Daarna vinden poliklinische controles globaal volgens het onderstaande schema plaats:

- Leeftijd 0-12 jaar: 3-5x/jaar.
- Leeftijd 12-18 jaar: 2-4x/jaar.

De kinderarts stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt.

T.a.v. de metabole controle wordt globaal het onderstaande schema aangehouden.

- Neonaten: 1x/week.
- 0-1 jaar: 2-4x/maand.
- 1-5 jaar: 1-2x/maand.
- 5-18 jaar: 1x/maand.

De metabole controle bestaat uit plasma aminozuren of aminozuren uit bloedspots. Overig routine laboratoriumonderzoek vindt globaal 1-2x/jaar plaats en vaker op indicatie:

- Urine: organische zuren analyse op 3-hydroxyisovaleraat.
- Bloedbeeld met differentiatie, elektrolyten, glucose, totaal eiwit, albumine, foliumzuur.
- Voedingsdeficiënties: vitamine B12 en D, magnesium, selenium en zink. Overweeg stolling: PT en APTT (reflecteert vitamine K-status).

De metabool kinderarts bespreekt daarna met de patiënt en/of ouders wanneer de uitslagen van het laboratoriumonderzoek met hen worden besproken, doorgaans na 4 weken.

Bij kinderen is daarnaast bij de poliklinische controles aandacht voor groei en ontwikkeling. Achterblijvende lengtegroei kan duiden op niet-optimale instelling met te geringe eiwit- en energie-inname. Als gevolg van het afwijkende eetpatroon of een te geringe eiwit- en energie-inname is er ook kans op voedingsdeficiënties ten gevolge van een eiwitbeperkt dieet. Bij iedere poliklinische controle wordt dan ook lengte en gewicht bepaald en wordt de groeicurve bijgehouden. Bij afwijkingen dient de metabole instelling te worden verbeterd door aanpassing van het dieet.

Ook dient aandacht te worden besteed aan het noodprotocol, medicatie-inname, bijwerkingen en compliance.

#### Volwassenen

Over het algemeen vindt tweemaal per jaar poliklinische controle plaats. Bij veranderingen, zoals zwangerschap, zullen er vaker controles nodig zijn. De internist metabole ziekten stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt.

T.a.v. de metabole controle wordt globaal eenmaal per maand metabole controle uitgevoerd, en vaker op indicatie. Metabole controle bestaat uit plasma aminozuren. Overig routine laboratoriumonderzoek vindt globaal 1x/jaar plaats en vaker op indicatie:

- Urine: organische zuren analyse op 3-hydroxyisovaleraat.
- Bloedbeeld met differentiatie, elektrolyten, glucose, totaal eiwit, albumine, foliumzuur.
- Voedingsdeficiënties: vitamine B12 en D, magnesium, selenium en zink. Overweeg stolling: PT en APTT (reflecteert vitamine K-status).

De metabool internist bespreekt daarna met de patiënt wanneer de uitslagen van het laboratoriumonderzoek met hen worden besproken, doorgaans na 4 weken.

Ten gevolge van het aangepaste dieet bestaat het risico op voedingsdeficiënties. Ook kunnen gewichtsproblemen als gevolg van een afwijkend eetpatroon of een te gering eiwit- en energie-inname voorkomen. Bij iedere poliklinische controle wordt daarom de BMI bepaald. Bij gewichtsproblemen of voedingsdeficiënties dient de begeleiding door de diëtist geïntensiveerd te worden.

Ook dient aandacht te worden besteed aan het noodprotocol, medicatie-inname, bijwerkingen en compliance.

#### Complicaties van MSUD

##### Motorische problemen

Bij motorische problemen t.g.v. de MSUD (vertraagde motorische ontwikkeling, bewegingsstoornissen zoals dystonie) wordt de patiënt verwezen naar de (kinder)neuroloog voor aanvullend onderzoek en begeleiding.

##### Neurocognitieve en psychiatrische problemen

Bij patiënten met MSUD kan de cognitieve ontwikkeling achterblijven als gevolg van cerebrale schade. Daarnaast kan de sociale ontwikkeling beperkt worden door de impact van de chronische ziekte en het intensieve dieetregime. Cognitieve screening vindt in het algemeen plaats op de leeftijd van 1 à 2 jaar, 5 jaar, en daarna op indicatie. Een MRI-cerebrum wordt uitsluitend verricht op medische indicatie.

Een vroege diagnose via de hielprikscreening en het zo snel mogelijk starten van behandeling bij (vermoeden van) MSUD zijn essentieel. Het streven is een optimale metabole instelling en het voorkomen van een katabole situatie. Dit gebeurt door adequate behandeling en het gebruik van een noodprotocol. Een dergelijke aanpak vermindert het risico op neurocognitieve en psychiatrische problemen zo veel mogelijk.

Belangrijk hierbij is ook patiënt en/of ouders te attenderen op tips en adviezen vanuit de VKS ([www.stofwisselingsziekten.nl](http://www.stofwisselingsziekten.nl)). Bij een afwijkende cognitieve of sociale ontwikkeling wordt de patiënt doorverwezen naar de (kinder)psycholoog en naar medisch maatschappelijk werk voor verdere evaluatie en eventuele begeleiding. De huisarts wordt hierbij ook betrokken.

#### **Botgezondheid**

Bij kinderen wordt rond vijfjarige leeftijd een eerste DEXA-scan verricht. Ook kan er gekozen worden de Bone Health Index (BHI) te bepalen op basis van een X-hand, waarbij alleen een DEXA-scan wordt verricht bij een verlaagde botdichtheid (T-score <-1 SD). Bij een verlaagde botdichtheid wordt voldoende lichamelijke activiteit geadviseerd en wordt suppletie van calcium en vitamine D overwogen. Een BHI dan wel DEXA-scan wordt bij normale botdichtheid globaal elke vijf jaar herhaald, bij een verminderde botdichtheid wordt na 2-3 jaar opnieuw een DEXA-scan verricht. Bij volwassenen worden een verminderde botmineraaldichtheid behandeld conform de landelijke multidisciplinaire Richtlijn Osteoporose en fractuurpreventie.

#### **Prognose**

De overleving van patiënten met MSUD is over het algemeen goed. Ondanks adequate behandeling wordt echter regelmatig een mentale ontwikkelingsachterstand beschreven (9). Binnen het cognitieve profiel blijkt de verbale cognitie vaak beter ontwikkeld dan de performale cognitie (17). Een vroege en adequate behandeling, inclusief strikte metabole regulatie, is geassocieerd met een betere cognitieve uitkomst (6). Op de lange termijn wordt bij patiënten met MSUD frequent comorbide neuropsychiatrische problematiek gezien, waaronder ADHD, angststoornissen, depressie en paniekstoornissen, met negatieve invloed op sociale en educatieve mijlpalen (3, 9, 14, 15). Daarnaast kunnen blijvende motorische stoornissen voorkomen, waaronder stoornissen in balans, fijne motoriek en motorische planning (15).

#### **Onderzoek**

Alle patiënten worden geïnformeerd over het gestandaardiseerde follow-upprotocol en er wordt, via een informed consent-procedure, toestemming gevraagd voor geanonimiseerde verwerking van klinische gegevens. Deze gegevens worden gebruikt ter evaluatie en verdere optimalisatie van de zorg. Lopende klinische onderzoeken, wereldwijd, naar MSUD en veelbelovende preklinische ontwikkelingen worden met de patiënten besproken tijdens de consulten. Indien er voor een patiënt een concrete mogelijkheid is om aan een klinisch onderzoek naar een nieuwe behandeling mee te doen zal de patiënt hierover worden ingelicht. Indien een klinisch onderzoek plaats vindt in het expertisecentrum van het Erasmus MC zullen de andere metabole centra van Nederland hier ook van op de hoogte worden gesteld, zodat patiënten die geïnteresseerd zijn verwezen kunnen worden.

## 7. Coördinatie van zorg en multidisciplinair overleg

### Coördinatie van zorg

Elke patiënt heeft een hoofdbehandelaar, een specialist in erfelijke metabole ziekten (kinderarts of internist). Deze fungeert als primair aanspreekpunt voor de patiënt en coördineert het volledige zorgproces (case manager). De hoofdbehandelaar borgt de samenhang van de zorg, is verantwoordelijk voor de verslaglegging en draagt zorg voor aanmelding en deelname aan multidisciplinaire overleggen (MDO's). Ook onderhoudt hij of zij de communicatie met de patiënt en diens naasten. Via schriftelijke en zo nodig mondelinge communicatie houdt de hoofdbehandelaar de huisarts en eventuele andere betrokken zorgverleners op de hoogte van het beloop van de behandeling. Alle brieven, uitslagen en zorgnotities zijn voor de patiënt inzichtelijk via Mijn Erasmus MC en de DigiZorg-app.

### Multidisciplinair overleg (MDO)

Wekelijks vindt er zowel bij de kindergeneeskunde als de interne geneeskunde een metabool multidisciplinair overleg plaats met metabool laboratoriumspecialisten, metabool diëtisten en verpleegkundig specialisten, waarin patiënten besproken worden om complexe beslissingen gezamenlijk en zorgvuldig te nemen. Tijdens dit overleg worden de resultaten van de metabole diagnostiek, het klinisch beloop en het bijbehorende beleid geëvalueerd. De uitkomsten van het MDO worden vastgelegd in het elektronisch patiëntendossier. Aan het MDO nemen naast bovengenoemden op indicatie de volgende disciplines deel: overige medisch specialisten zoals een (kinder)neuroloog, hepatoloog of cardioloog, AIOS-kindergeneeskunde of interne geneeskunde, AIOS-stagiair metabole ziekten, stagiairs en medische studenten. Daarnaast kunnen, indien relevant, ook medisch specialisten uit andere ziekenhuizen of andere betrokken zorgverleners online deelnemen, bijvoorbeeld bij gezamenlijke zorg voor een patiënt of wanneer consultatie nodig is. De hoofdbehandelaar is verantwoordelijk voor de terugkoppeling van MDO-besluiten aan de patiënt.

Alle zwangere patiënten worden wekelijks op het volwassen metabool MDO besproken, indien gewenst sluit er een gynaecoloog aan.

Naast de metabole MDO's worden, indien er een indicatie is, patiënten ook op nadere MDO's besproken zoals het levertransplantatie MDO waarbij de metabole hoofdbehandelaar bij dat MDO aansluit.

Ook kunnen patiënten in internationaal verband worden besproken binnen MetabERN via het Clinical Patient Management System (CPMS) in het geval van complexe problemen waarbij het waardevol is om patiënten met verschillende Europese experts te bespreken.

### Patiëntenraad (tweemaal per jaar)

Ieder half jaar is er een overleg van de patiëntenraad, waarin patiëntenvertegenwoordigers spreken met zorgverleners (stafartsen, verpleegkundig specialisten) uit het centrum over thema's zoals optimalisatie van zorg, en communicatie en informatievoorziening.

## 8. Transitiezorg

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

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

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

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

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

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

### Vorbereidende fase

Om de zelfstandigheid en eigen regie van de jongere te bevorderen, wordt hij of zij al vóór de daadwerkelijke transitie aangemoedigd om (een deel van) de consulten zonder ouders bij te wonen. Dit draagt bij aan:

- het vergroten van kennis over de eigen aandoening;
- het ontwikkelen van zelfvertrouwen in het nemen van gezondheidsbeslissingen;
- zelfstandig medicatiebeheer en het plannen van afspraken;
- groei in autonomie en participatie in medische besluitvorming.

De intensiteit en aanpak binnen deze fase worden afgestemd op het ontwikkelingsniveau, de belastbaarheid en de voorkeuren van de jongere.

Rond de 16e verjaardag wordt de jongere besproken in het transitieoverleg. Hierbij zijn metabool kinderartsen, metabool internisten, diëtisten, verpleegkundig specialisten en consulenten van zowel de kinder- als volwassenenzorg aanwezig, evenals andere betrokken behandelaren indien nodig. Tijdens dit overleg worden alle aandachtspunten besproken en wordt een individueel transitieplan opgesteld.

#### Gezamenlijke transitiefase

Vlak vóór de definitieve overdracht vinden twee gezamenlijke consulten plaats.

Tijdens het eerste consult voert de kinderarts nog de regie, maar maken de verpleegkundig specialist en metabool internist van de volwassenenzorg alvast kennis met de patiënt en ouders/verzorgers. Tijdens dit consult:

- worden de volledige medische voorgeschiedenis en de huidige gezondheidstoestand besproken;
- wordt aandacht besteed aan psychosociale aspecten;
- wordt nagegaan of eventuele aanvragen voor mentorschap of een Wajong-uitkering in gang zijn gezet;
- krijgt de patiënt gelegenheid vragen te stellen aan beide teams;
- worden afspraken gemaakt over het vervolgtraject binnen de volwassenenzorg.

Tijdens het tweede consult neemt de internist metabole ziekten de behandeling officieel over en neemt de kinderarts metabole ziekten afscheid. De bereikbaarheid van het volwasserteam wordt uitgebreid besproken. De patiënt of — indien sprake is van een verstandelijke beperking — diens ouders/verzorgers ontvangen een zakkaartje met belangrijke telefoonnummers en e-mailadressen. Daarnaast wordt het noodprotocol geactualiseerd. Vanaf dit moment is de internist metabole ziekten hoofdbehandelaar.

Deze gezamenlijke consulten zorgen ervoor dat de jongere, ouders/verzorgers en beide behandelteams goed voorbereid zijn op de overgang naar de volwassenenzorg.

#### Afronding van de transitie

Wanneer de medische situatie van de jongere gedurende minimaal zes maanden stabiel is, wordt de transitie definitief afgerond. De patiënt:

- wordt formeel overgedragen aan de volwassenenzorg;
- wordt verder vervolgd op het spreekuur van de internist metabole ziekten als primaire behandelaar;
- blijft indien nodig ondersteund worden door andere disciplines binnen het multidisciplinaire team.

## 9. Bereikbaarheid

De bereikbaarheid van het expertisecentrum is 24 uur per dag, 7 dagen per week gegarandeerd. Patiënten met een erfelijke metabole ziekte die kan ontregelen, en artsen van andere instellingen, kunnen te allen tijde contact opnemen via de centrale van het Erasmus MC met de dienstdoend kinderarts of internist metabole ziekten. Wanneer de hoofdbehandelaar afwezig is, wordt de zorg zonder onderbreking overgenomen door een van de andere specialisten voor erfelijke metabole ziekten binnen het team.

De internisten metabole ziekten hebben ook een spoed 06-nummer dat patiënten die kunnen ontregelen direct mogen bellen in acute situaties. Buiten kantooruren kunnen de metabole laboratoriumspecialisten alleen via de metabole artsen ingeschakeld worden. In acute situaties zijn bepalingen in het weekend en 's avonds mogelijk.

De metabole kinderartsen in het Erasmus MC verzorgen ook de dienst voor het LUMC en de ziekenhuizen uit de regio's van beide universitaire ziekenhuizen.

Alle patiënten beschikken over een persoonlijk noodprotocol, waarin onder andere de (spoed)contact-gegevens van de dienstdoende metabole kinderarts of internist zijn opgenomen. Dit protocol kan worden getoond wanneer zij zich melden in andere ziekenhuizen, zodat ook daar direct volgens de juiste procedures kan worden gehandeld.

Voor niet dringende zaken is het centrum te bereiken via het algemene telefoonnummer van het Erasmus MC (0107040704), de BeterDichtbij of Digizorg-app, of per e-mail. Voor kinderen en hun ouders kan contact worden opgenomen via [metaboolcentrum@erasmusmc.nl](mailto:metaboolcentrum@erasmusmc.nl) en voor volwassen patiënten via [stofwisselingsziekten@erasmusmc.nl](mailto:stofwisselingsziekten@erasmusmc.nl).

Onze diëtisten zijn te bereiken via de kinderarts/internist metabole ziekten. De consulten telefoon voor de kinderarts en internist metabole ziekten is te bellen via het algemeen nummer van het Erasmus MC 0107040704.

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

## 10. Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met een stoornis van het vertakte keten aminozuurmetabolisme, en verschaft informatie aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met deze zeldzame ziekten. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- a. De klinische zorg in het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) is nauw ingebed in basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek op nationaal en internationaal niveau. Zo zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek, terwijl problemen die gesignaleerd worden in de kliniek snel kunnen worden onderzocht.
- b. Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager zijn.
- c. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts of internist metabole ziekten die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten / internist metabole ziekten beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ, zowel binnen de Kindergeneeskunde als binnen de volwassenenzorg.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
  - Kinderarts of internist metabole ziekten
  - Dietist
  - Gespecialiseerd verpleegkundige
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
  - Kinder-/neuroloog
  - Fysiotherapeut
  - Revalidatiearts
  - Klinisch geneticus
  - (Neuro)psycholoog
  - Maatschappelijk werker
  - MDL-arts / hepatoloog
  - Logopedist
  - (Kinder)psychiater
- h. Het leeftijdsoverstijgende karakter van het multidisciplinaire team zorgt voor een intensief contact tussen behandelaars over leeftijdsgrenzen heen. Hierdoor wordt levensloopgeneeskunde gewaarborgd en zijn alle specialisten bij transitie goed op de hoogte van de patiënt. Bij de ontwikkeling van kind naar volwassen is er zo geen sprake van grote transitie, maar van een meer vanzelfsprekende overgang.
- i. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.

- j. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken door de hoofdbehandelaar en betrokken medebehandelaars.
- k. Bij transitie van zorg rondom het bereiken van de volwassen leeftijd vindt een uitgebreide mondelinge en schriftelijke overdracht plaats.
- l. Jaarlijks worden betrokken behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapten) schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
- m. Uitslagen van de onderzoeken worden binnen 4 weken met de patiënt besproken. Indien dit niet mogelijk is wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld.
- n. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
- o. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- p. Dit zorgpad wordt iedere 5 jaar herzien.

## Relevante richtlijnen en protocollen

- Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, Splett PL, Stembridge A, Singh RH. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):210-7.
- Blackburn PR, Gass JM, Vairo FPE, Farnham KM, Atwal HK, Macklin S, Klee EW, Atwal PS. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet.* 2017;10:57-66.
- Het zorgpad van VKS over maple syrup urine disease:  
<https://zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl/>

## Referenties

1. Stroek K, Boelen A, Bouva MJ, De Sain-van der Velden M, Schielen P, Maase R, et al. Evaluation of 11 years of newborn screening for maple syrup urine disease in the Netherlands and a systematic review of the literature: Strategies for optimization. *JIMD Rep.* 2020;54(1):68-78.
2. Saudubray JM, Baumgartner MR, García-Cazorla A, Walter J. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment.* 7 ed. Heidelberg: Springer Berlin; 2022.
3. Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ. *Maple Syrup Urine Disease.* 1993.
4. Suryawan A, Hawes JW, Harris RA, Shimomura Y, Jenkins AE, Hutson SM. A molecular model of human branched-chain amino acid metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(1):72-81.
5. Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, Horyn O, Luhovyy B, Luhovyy B, et al. Brain amino acid requirements and toxicity: the example of leucine. *J Nutr.* 2005;135(6 Suppl):1531S-8S.
6. Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients. *Pediatrics.* 2002;109(6):999-1008.
7. Schonberger S, Schweiger B, Schwahn B, Schwarz M, Wendel U. Dysmyelination in the brain of adolescents and young adults with maple syrup urine disease. *Mol Genet Metab.* 2004;82(1):69-75.
8. Kleopa KA, Raizen DM, Friedrich CA, Brown MJ, Bird SJ. Acute axonal neuropathy in maple syrup urine disease. *Muscle Nerve.* 2001;24(2):284-7.
9. Abi-Warde MT, Roda C, Arnoux JB, Servais A, Habarou F, Brassier A, et al. Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(6):783-92.
10. Heldt K, Schwahn B, Marquardt I, Grotzke M, Wendel U. Diagnosis of MSUD by newborn screening allows early intervention without extraneous detoxification. *Mol Genet Metab.* 2005;84(4):313-6.
11. Simon E, Fingerhut R, Baumkötter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):532-7.
12. Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, et al. Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):333-45.
13. Frazier DM, Allgeier C, Homer C, Marriage BJ, Ogata B, Rohr F, et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab.* 2014;112(3):210-7.
14. Muelly ER, Moore GJ, Bunce SC, Mack J, Bigler DC, Morton DH, Strauss KA. Biochemical correlates of neuropsychiatric illness in maple syrup urine disease. *J Clin Invest.* 2013;123(4):1809-20.
15. Strauss KA, Carson VJ, Soltys K, Young ME, Bowser LE, Puffenberger EG, et al. Branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes. *Mol Genet Metab.* 2020;129(3):193-206.

16. Tu SC, Khan M, Wolfe K, Kulkarni SS, Toolan E, Grange DK. Acute metabolic decompensation after liver transplant in a patient with maple syrup urine disease. *JIMD Rep.* 2025;66(1):e12460.
17. Bouchereau J, Leduc-Leballeur J, Pichard S, Imbard A, Benoist JF, Abi Warde MT, et al. Neurocognitive profiles in MSUD school-age patients. *J Inherit Metab Dis.* 2017;40(3):377-83.

## **Bijlage 1: Voorbeeld Noodprotocol Maple Syrup Urine Disease (MSUD), voor een volwassen patiënt.**

### **BELANGRIJK**

Patiënten met MSUD kunnen levensbedreigend ontregelen, al is dit op volwassen leeftijd zeer zeldzaam. **Zij kunnen bij sufheid niet wachten op triage op de SEH maar moeten direct worden gezien en behandeld. Laagdrempelig overleg met de dienstdoende internist metabole ziekten wordt aanbevolen. Deze is bereikbaar via de centrale van Erasmus MC (010) 704 07 04 of via 06 18 197 776. Vraag bij opname ook altijd de metabool diëtiste in consult: 37396.**

### **1. (VERDENKING) ACUTE ONTREGELING**

Een acute metabole ontregeling veroorzaakt een encefalopathisch beeld (veranderd gedrag, sufheid, coma). Ontregelingen worden met name veroorzaakt door accumulatie van vertakte keten aminozuren (BCAA) en vooral leucine (Servais et al. 2013). Omdat aminozuren niet met grote spoed kunnen worden bepaald dient behandeling te worden ingezet op geleide van de kliniek. Ontregelingen worden uitgelokt door katabolisme, bij bijvoorbeeld ziekte, trauma, operaties, stress of verkeerde voeding (Frazier et al. 2014).

#### *Diagnostiek bij verdenking ontregeling:*

- Verricht lichamelijk onderzoek, inclusief Glasgow Coma Score
- Verricht laboratoriumonderzoek:
  - o Veneus bloedgas
  - o Ammoniak (gekoeld afnemen, direct laten bepalen)
  - o Ureum, kreatinine, natrium, kalium
  - o Bilirubine, ASAT, ALAT, AF, GGT, LDH
  - o Glucose
  - o CRP, bij koorts bloed- en urinekweken
  - o Bloedbeeld
  - o Plasma aminozuren en acylcarnitines (In het Erasmus MC te orderen via HIX; vanuit buiten het Erasmus aanvraagformulier Erasmus MC te vinden via website van INVEST)

In zeer zeldzame gevallen kan een acute ontregeling gepaard gaan met een hyperammoniëmie (definitie is  $> 80 \mu\text{mol/l}$  gemeten in een gekoelde buis en direct gemeten) (Strauss et al. 1993; Kalkan Ucar et al. 2009). Bij sufheid of narcose of nuchter houden: monitor ammoniak ten minste 1x per dag. Voor verdere actie moet er onderscheid worden gemaakt in situaties: wel of niet orale intake mogelijk is; en in geval van een operatie indicatie.

#### *Behandeling bij een acute ontregeling*

- Stop tijdelijk de inname van natuurlijk eiwit.
- Start met glucose 10% 2 mL/kg/uur om katabolie tegen te gaan.
- Vul aan met 500 mL 20% Intralipid per 24 uur (NB patiënten met MSUD mogen in principe géén TPV krijgen, tenzij voorgeschreven door een metabool diëtist; TPV bevat eiwitten/leucine).
- Corrigeer volume depletie met 0.9% NaCl per infuus.
- Start insuline indien glucose  $>10 \text{ mmol/L}$  (NB handhaaf wel de toediening van 10% glucose!)
- Aminozurensuppletie zonder vertakte keten aminozuren is vooralsnog alleen oraal mogelijk in Nederland, handhaaf indien mogelijk in overleg met de metabool diëtiste wel MSUD 3 ADVANTA Coolers, dit is een aminozuur preparaat, desnoods via een sonde (van thuis laten meenemen; kan overdag besteld worden via voedingsadministratie: 33149)
- Start carnitine 3 g/dag i.v. (mag continu en als 3x daags bolus)

- Demp koorts met paracetamol
- Bij hoog ammoniak ( $2x >80 \mu\text{mol/L}$ ): Overweeg starten met natriumbenzoaat (overleg dan met de dienstdoende metabole internist; alternatief is Carbaglu (Kalkan Ucar et al. 2009) of fenylbutyraat (Brunetti-Pierri et al. 2011)).
- Na start benzoaat: zorg voor voldoende hydratatie want streef naar ruime diurese; start ook 2L NaCl; 0.9% per 24 uur.
- Strikte monitoring van veneuze pH en bicarbonaat, bloed glucose, natrium en kalium en urine ketonen, en 2x per dag ammoniak.
- Plasma natrium concentratie moet strikt gemonitord worden en tussen 138-145 mmol/L worden gehouden i.v.m. het gevaar op cerebraal oedeem. Behandel als SIADH, doe ook urineonderzoek om dit te bevestigen. (Behandel met hypertoon zout; vochtbeperking, furosemide, mannitol is bij een metabole ontregeling theoretisch niet de goede behandeling).
- Behandel de oorzaak van de ontregeling.

**Indien een patiënt neurologisch onvoldoende herstelt bij behandeling en leucine  $>1500 \mu\text{mol/L}$  is en/of een ammoniak  $>200 \mu\text{mol/L}$  dient hemodialyse met een hoge filtratie te worden overwogen (Servais et al. 2013).**

## **2. BELEID RONDOM OPERATIES/ NUCHTER HOUDEN**

Het is onwaarschijnlijk dat volwassen MSUD patiënten ontregelen: bij een korte operatie is aanvullend beleid niet nodig maar bij lange operaties of na operatie lang nuchter blijven volg deze instructies dan wel op:

- Zodra patiënt langer dan 8 uur nuchter is start dan i.v. glucose 10% 2L/24 uur
- Start insuline indien glucose  $>10 \text{ mmol/L}$ , NB handhaaf de toediening van 2L/24 uur 10% glucose!
- Controleer a 4 uur natrium, kalium, glucose, veneus bloedgas.
- Bij herintroductie van het dieet: denk aan de eiwitbeperking die patiënt poliklinisch altijd al heeft.

## **3. Achtergrond en symptomen**

Maple Syrup Urine Disease (MSUD) is een aangeboren, erfelijke stofwisselingsziekte. Bij patiënten met MSUD werkt het enzym BCKD (Branched Chain-2-keto-acid-Dehydrogenase) niet goed. Dit enzym maakt onderdeel uit van het vertakte keten aminozuur metabolisme en is nodig voor de afbraak van de vertakte keten aminozuren (leucine, isoleucine en valine). Doordat de afbraak van deze aminozuren bij MSUD niet plaatsvindt, komen afvalstoffen (aminozuren en organische zuren) vrij in de cellen en kunnen schade geven aan de hersenen. Hiervan is leucine (en 2-oxoisocaproaat) de belangrijkste schadelijke stof. Leucine wordt via de LAT-1 transporter over de bloed-hersenbarrière getransporteerd. Hoge leucinewaarden remmen de opname van andere grote essentiële aminozuren die dezelfde transporter (LAT-1) nodig hebben, in de hersenen. Dit leidt tot cerebrale deficiëntie van deze aminozuren. Streefwaarde leucine in plasma op volwassen leeftijd is daarom  $< 300 \mu\text{mol/L}$ . Hoge waarden van de afvalstoffen kunnen vermeden worden door de hoeveelheid vertakte keten aminozuren in de voeding te beperken en katabolie (waarbij vertakte keten aminozuren vrijkomen uit spierafbraak) te voorkomen. Dit kan door middel van een natuurlijk eiwit beperkt dieet met voldoende calorieën. Om tekorten in het dieet te vermijden en de schadelijke stoffen te beperken, wordt de voeding aangevuld met een aminozurenmengsel.

Patiënten met MSUD kunnen acuut ontregelen in situaties waarbij er sprake is van katabolie zoals ziekte met koorts en onvoldoende voedingsinname, te lang nuchter blijven of na een grote operatie. Bij een acute ontregeling ontstaat er een encefalopathie met name door hoge leucinewaarden. Dit kan in extreme gevallen leiden tot hersenoedeem met inklemming en dood tot gevolg. Minder ernstige ontregelingen zorgen voor ontwikkelingsproblemen, met name leerproblemen (cognitief)

maar soms ook bij het bewegen (motorisch). In zeldzame gevallen kan een acute ontregeling gepaard gaan met een hyperammoniëmie. Het mechanisme waardoor dit gebeurt is niet duidelijk, maar mogelijk speelt remming van NAGS, het eerste enzym in de ureumcyclus, net als bij methylmalonacidemie en propionacidemie een rol (Kalkan Ucar et al. 2009).

**Bij een levensbedreigende andere aandoening: behandel die lege artis en daarna pas verdere monitoring en/of behandeling van MSUD. Metabole ontregeling bij volwassenen is namelijk zeldzaam bij MSUD.**

Mogelijke symptomen bij een acute ontregeling al dan niet met een hoog ammoniak

Ontregeling treedt meestal op na een periode van te veel eiwit inname of juist bij vasten bij koorts, ziek zijn, operaties of toegenomen inspanning. Klachten kunnen bestaan uit:

- Misselijkheid en/of braken
- Anorexie
- Vermoeidheid
- Slapte
- Wisselend bewustzijn/encefalopathie/coma
- Bewegingsproblemen
- Hyperactiviteit/gedragsveranderingen
- Slaapstoornissen
- Coma

#### Bronnen

- [http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT\\_MSUD-rev\\_2015\\_477596\\_09012016.pdf](http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ADULT_MSUD-rev_2015_477596_09012016.pdf) (Emergency guideline BIMDG)
- Zorgpad MSUD [www.stofwisselingsziekten.nl](http://www.stofwisselingsziekten.nl) ([https://www.stofwisselingsziekten.nl/beheer/docs/zorgpad/zp\\_pat\\_248600/assets/common/downloads/publication.pdf](https://www.stofwisselingsziekten.nl/beheer/docs/zorgpad/zp_pat_248600/assets/common/downloads/publication.pdf)) (datum 09-01-2019)
- D.M. Frazier, C. Allgeier, C. Homer et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: An evidence- and consensus-based approach. In *Molecular Genetics and Metabolism*; 2014 (112) 210-217.
- O.A. Bodamer. Overview of maple syrup urine disease. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-maple-syrup-urine-disease?search=msud&source=search\\_result&selectedTitle=1~20&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H6](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-maple-syrup-urine-disease?search=msud&source=search_result&selectedTitle=1~20&usage_type=default&display_rank=1#H6) (datum 09-01-2019)
- Blackburn P.R., Gass J.M., Pinto e Vairo F. et al. Maple syrup urine disease: mechanisms and management. *Appl Clin Genet* 2017; 10:57-66
- Brunetti-Pierri N, Lanpher B, Erez A, et al (2011) Phenylbutyrate therapy for maple syrup urine disease. *Hum Mol Genet* 20: 631-640.
- Frazier DM, Allgeier C, Homer C, et al (2014) Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 112: 210-217.
- Kalkan Ucar S, Coker M, Habif S, et al (2009) The first use of N-carbamylglutamate in a patient with decompensated maple syrup urine disease. *Metab Brain Dis* 24: 409-414.
- Servais A, Arnoux JB, Lamy C, et al (2013) Treatment of acute decompensation of maple syrup urine disease in adult patients with a new parenteral amino-acid mixture. *J Inherit Metab Dis* 36: 939-944.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Morton DH (1993) Maple Syrup Urine Disease