

The image shows the exterior of the Erasmus MC building. The name 'Erasmus MC' is prominently displayed in large, white, three-dimensional letters on a dark, textured facade. Below the letters, a large glass window reflects the building's name and the surrounding urban environment, including other buildings and a sky with light clouds. The overall scene is brightly lit, suggesting daytime.

# Erasmus MC

**Erasmus MC expertisecentrum voor  
lysosomale en metabole ziekten**

**Zorgpad voor patiënten met een  
ureumcyclusdefect**

Disorder of urea cycle metabolism and ammonia detoxification  
(ORPHAcode: 79167)

*Zorgpad voor professionals*

<b>Versie</b>	3
<b>Datum</b>	10-05-2026
<b>Auteurs</b>	Dr. M.A.E.M. Wagenmakers, Dr. H.H. Huidekoper, Dr. J.G. Langendonk, Dr. N.C. Peltenburg, Dr. M. Wijnen, Dr. E. Oussoren, Dr. D.Y. van Haften-Visser
<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
UCD	Ureumcyclusdefect
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
CPS1D	Carbamoylfosfaat synthetase 1 deficiëntie
OTCD	Ornithine transcarbamylase deficiëntie
ASSD	Argininosuccinaat synthetase deficiëntie/Citrullinemie type 1
ASLD	Argininosuccinaat lyase deficiëntie
ARG1D	Arginase 1-deficiëntie
NAGSD	N-acetylglutamaatsynthase-deficiëntie
HHH	Hyperornithinemie-hyperammonemie-homocitrullinurie
HiHa	Hyperinsulinisme-hyperammoniëmie syndroom
WGS	Whole genome sequencing
MDO	Multidisciplinair overleg
CPMS	Clinical Patient Management System

## Inhoudsopgave

Voorwoord - Zorgpad Ureum Cyclus Defecten .....	6
Samenwerking patiëntenvereniging / patiënten vertegenwoordigers .....	6
Samenwerking regionaal, landelijk en in Europa Netwerksamenwerking en landelijke functie.....	6
Doel van het zorgpad .....	7
1. Inleiding .....	8
2. Visuele weergave van het zorgpad .....	10
3. Eerste symptomen en verwijzing .....	11
Klinische presentatie .....	11
Verwijzing naar het expertisecentrum van het Erasmus MC.....	12
4. Diagnose en poliklinische controles .....	14
5. Behandeling .....	16
Behandelprincipes.....	16
Acute behandeling/noodprotocol .....	16
Lange termijn behandeling .....	17
Levertransplantatie .....	18
Pegzylarginase in Arginase 1 deficiëntie .....	18
Behandeling met nieuwe innovatieve geneesmiddelen binnen klinische trials .....	19
Anticonceptie en zwangerschap .....	19
Vaccinaties .....	19
6. Follow up .....	20
Kinderen.....	20
Volwassenen .....	20
Evaluatie en begeleiding diëtiste .....	21
Complicaties van UCD's.....	21
Onderzoek.....	22
7. Coördinatie van zorg en multidisciplinair overleg.....	23
Coördinatie van zorg .....	23
Multidisciplinair overleg (MDO) .....	23
Patiëntenraad (tweemaal per jaar) .....	23
8. Transitiezorg .....	24

9. Bereikbaarheid.....	26
10. Kwaliteitsindicatoren.....	27
Relevante richtlijnen en protocollen .....	29
Referenties .....	30
Bijlage 1: Eiwitbelastingstest ureumcyclusdefect bij volwassenen .....	31

## Voorwoord - Zorgpad Ureum Cyclus Defecten

### 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 ureumcyclusdefecten (UCD's). 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 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 universitaire 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 ureumcyclusdefecten 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 ureumcyclusdefecten
- 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.

## 1. Inleiding

Dit zorgpad is voor patiënten met een ureumcyclusdefect (UCD) of andere stoornis in ammoniakdetoxificatie (ORPHAcode: 79167). Ureumcyclus defecten zijn stoornissen waarbij stikstof dat afkomstig is uit de afbraak van eiwitten (en dus ook) aminozuren niet goed omgezet kan worden in ureum, doordat er een aangeboren deficiëntie is van een van de enzymen van de ureumcyclus in de lever. Dit resulteert in een verhoogd ammoniak, wat zeer schadelijk is voor de hersenen, en kan leiden tot hersenoedeem. UCD's kunnen zich, afhankelijk van de ernst van de enzymdeficiëntie, op elke leeftijd manifesteren, zowel acuut, chronisch als intermitterend. Het belangrijkste klinische kenmerk is de acute hyperammonemische ontregeling, die meestal wordt uitgelokt door katabole gebeurtenissen (de neonatale periode, koorts, geen intake wat aanleiding geeft tot eiwitafbraak), overmatige eiwitaanbod of het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. Bij veel patiënten die een eerste hyperammonemische ontregeling overleven leidt dit tot (regelmatig ernstige) neurologische schade. Hoewel er effectieve behandelingen bestaan, met een eiwitbeperkt dieet en medicatie die zorgt voor alternatieve stofwisselingsroutes en levertransplantatie, blijven de resultaten vaak onbevredigend. Dit komt waarschijnlijk doordat de ziekte moeilijk te herkennen is, de symptomen vaak vaag zijn en zorgverleners er door de zeldzaamheid van de aandoening onvoldoende aan denken om ammoniak te meten. UCD's kunnen zich ook uiten met een ontwikkelingsbeperking, of gedragsstoornissen (Matsumoto et al 2019; Häberle et al 2019).

Er zijn 5 klassieke UCD's: Carbamoylfosfaat synthetase 1 deficiëntie (CPS1D, ORPHAcode: 147), Ornithine transcarbamylase deficiëntie (OTCD; ORPHAcode: 664), Argininosuccinaat synthetase deficiëntie/Citrullinemie type 1 (ASSD, ORPHAcode:187), Argininosuccinaat lyase deficiëntie (ASLD, ORPHAcode:23) en Arginase 1-deficiëntie (ARG1D, ORPHAcode: 90)

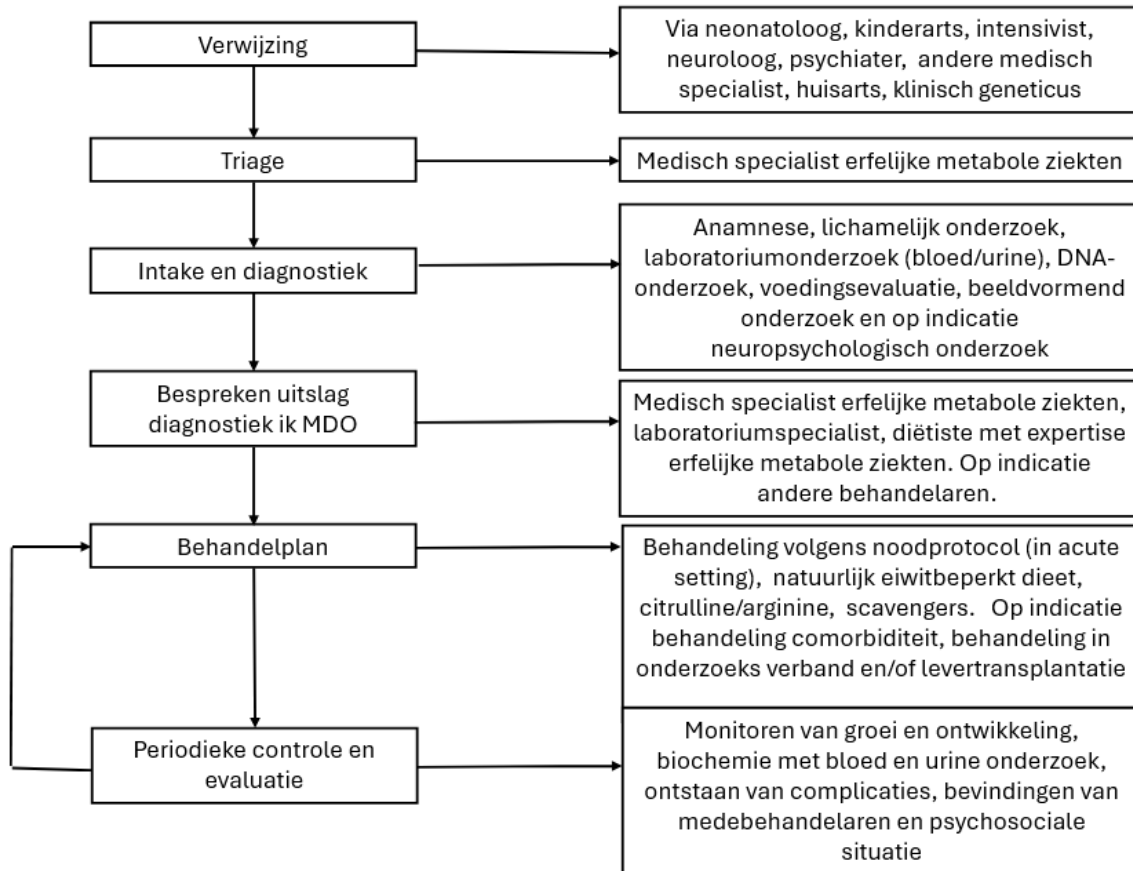
Daarnaast worden ook N-acetylglutamaatsynthase-deficiëntie (NAGSD, ORPHAcode: 927), geassocieerd met het ontbreken van de essentiële N-acetylglutamaat (NAG)-activator van CPS1, en het hyperornithinemie-hyperammonemie-homocitrullinurie (HHH)-syndroom (HHHS, ORPHAcode: 415), veroorzaakt door een tekort aan de mitochondriale ornithine/citrulline-antiporter (ORNT1) als UCD's beschouwd. Al deze ziektebeelden kunnen gepaard gaan met acute hyperammonemische ontregelingen, die op dezelfde manier kunnen worden behandeld, maar er zijn ziekte-specifieke verschillen in symptomatologie en complicaties. De gecombineerde prevalentie van UCDs is ongeveer 1 op 30,000.

Voor een uitgebreidere beschrijving van deze ziektebeelden en hun erfelijkheid wordt verwezen naar “the suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders” van Häberle et al uit 2012 en de revisie uit 2019 (Häberle 2012; Häberle 2019). Deze internationale richtlijn wordt momenteel geüpdatet, waarbij Dr. M.A.E.M. Wagenmakers namens Nederland en het expertisecentrum deel uitmaakt van de guideline groep. In de basis is de richtlijn uit 2019 echter nog valide.

Het Hyperinsulinisme-hyperammoniëmie syndroom (HiHa, ORPHAcode: 35878), dat ook valt onder de overkoepelende ORPHAcode van dit zorgpad, is geen UCD maar autosomaal dominante erfelijke metabole ziekte die wordt veroorzaakt door een genetische afwijking in het GLUD1-gen, dat codeert voor het enzym glutamaatdehydrogenase (GDH) (Palladino, Stanley 2010). Dit enzym speelt een rol in de regulatie van insulineproductie en de afbraak van aminozuren. Er is sprake van overmatige insulineproductie, met risico op hypoglykemieën, vooral na eiwitrijke maaltijden, en tot milde hyperammoniëmie die niet tot symptomen leidt en geen behandeling behoeft. Symptomen ontstaan door hypoglykemieën meestal in de vroege kinderjaren en kunnen variëren in ernst. Behandeling is

gericht op voorkomen van hypoglykemieën, door middel van dieet en diazoxide en continue glucose monitoring. HiHA wordt verder niet expliciet verder besproken in dit zorgpad, maar in zowel diagnostiek, en in hoe en door wie deze patiënten op de lange termijn vervolgd worden, is er sterke overlap met de UCDs.

## 2. Visuele weergave van het zorgpad



### 3. Eerste symptomen en verwijzing

#### Klinische presentatie

De eerste symptomen van een UCD, kunnen op elke leeftijd optreden en worden meestal veroorzaakt door een acute hyperammonemische ontregeling. Ongeveer 50% van de patiënten ontregelt voor het eerst op neonatale leeftijd (zij hebben een early onset fenotype), de rest later in het leven variërend van de latere babyteeftijd tot op hoogbejaarde leeftijd. Acute hyperammonemische ontregelingen worden uitgelokt door katabolie (eiwitafbraak), overmatige eiwitaanbod of bepaalde geneesmiddelen. De meeste symptomen zijn neurologisch, maar vaak niet-specifiek. Bij neonaten moet onmiddellijk aan een UCD worden gedacht bij neurologische symptomen, en bij oudere patiënten bij het optreden van acute encefalopathie. Niet-specifieke hepato-gastro-intestinale en psychiatrische klachten komen daarna het meest voor. Maar er kan ook enkel sprake zijn van een ontwikkelingsachterstand.

Verder hebben veel patiënten met ASLD afwijkingen aan de haarstructuur met haarbreuken (trichorrhexis nodosa). En ARG1D en het HHH-syndroom uit zich door progressieve spastische diplegie, die in de kindertijd of later kan ontstaan, vaak zelfs zonder dat hyperammonemische episodes optreden.

#### Acute presentatie

- Veranderd bewustzijnsniveau (van sufheid tot coma)
- Acute encefalopathie
- Convulsies (meestal bij veranderingen in bewustzijn)
- Ataxie (meestal bij veranderingen in bewustzijn)
- Braken en anorexie
- Psychiatrische symptomen (hallucinaties, paranoia, manie, emotionele of persoonlijkheidsveranderingen)
- “Post-partum psychoses” (eiwitoverload door involutie uterus)
- Bij neonaten: sepsis-achtige presentatie, temperatuur afwijkingen, ademhalingsproblemen
- Hyperventilatie (ammoniak prikkelt het ademhalingscentrum)
- Stroke-like episodes
- Voorbijgaand visusverlies
- Leverfalen, coagulopathie
- Multi-organafalen

#### Chronische presentatie (symptomen vaak wisselend van aard)

- Verwardheid, lethargie, duizeligheid
- Hoofdpijn, migraine-achtige klachten
- Tremor, ataxie, dysartrie
- Leerproblemen, ontwikkelingsachterstand, cognitieve achteruitgang
- Epilepsie
- Chorea, cerebrale parese
- Progressieve spastische diplegie of quadriplegie beginnend in de kindertijd (beschreven bij ARG1D en HHH-syndroom)
- Proteïne-intolerantie, zelfgekozen eiwitbeperking
- Buikpijn, braken (recidiverend)
- Groeiachterstand
- Hepatomegalie, levertestafwijkingen
- Psychiatrische symptomen: hyperactiviteit, stemmings- en gedragsveranderingen, agressie

- Haarafwijkingen (ASLD)

### Potentiële triggers van hyperammonemische ontregelingen bij UCD-patiënten

#### *Door katabolie:*

- Fysieke stress van de patiënt, zoals bijvoorbeeld geboren worden.
- Infecties
- Koorts
- Braken
- Verminderde eiwit- of calorie-inname (bijv. vasten, te lage gewichtstoename bij kinderen)
- Ondervoeding (b.v. na bariatrische chirurgie)
- Chemotherapie, hoge doses glucocorticoiden

#### *Door verhoogd eiwit aanbod:*

- Langdurige of intense lichamelijke inspanning
- Chirurgische ingrepen
- Eiwitverrijkt dieet, Totale parenterale voeding
- Gastro-intestinale of interne bloedingen
- Verhoogd aanbod van eiwit door uterusinvolutie in de postpartumperiode (meestal OTCD-vrouwen)

#### *Door nog slechtere werking van de al verminderde werking van de ureumcyclus*

- Medicatie: vooral valproaat en L-asparaginase/pegaspargase. Topiramaat, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidone, furosemide, hydrochlorothiazide en salicylaten kunnen ook hyperammonemie veroorzaken
- Leverziekte (alcohol, infecties ect).

### Verwijzing naar het expertisecentrum van het Erasmus MC

Patiënten die nog niet eerder gediagnostiseerd waren met UCD worden meestal naar het expertisecentrum verwezen als er elders een acute hyperammonemie is vastgesteld, en er op dat moment klachten zijn. In tegenstelling tot een hyperammonemie veroorzaakt door chronische leverziekten is dit een levensbedreigende situatie. Omdat de hyperammonemie acuut ontstaat en niet langzaam kan er binnen enkele uren hersenoedeem ontstaan. Als dit niet direct wordt behandeld kan de patiënt binnen korte tijd overlijden of kan er blijvende hersenschade ontstaan. De dienstdoend kinderarts of internist metabole ziekten zal over deze patiënten worden gebeld voor advies. Verwijzers zijn vaak neonatologen, perifere kinderartsen, intensivisten, SEH-artsen, neurologen, internisten of MDL-artsen. De dienstdoend metabool specialist zal met de verwijzer direct een plan voor eerste diagnostiek en behandeling maken conform internationale richtlijnen (Häberle et al 2019) en volgens het noodprotocol onbegrepen hyperammonemie zoals bijvoorbeeld beschikbaar is op INVESTOF ([www.investof.nl](http://www.investof.nl)). Dit is de generieke versie voor volwassenen, de principes in kinderen zijn hetzelfde maar sterk aangepast aan de leeftijd. Er wordt daarbij rekening gehouden met wat de mogelijkheden zijn in het verwijzende ziekenhuis en wat noodzakelijk is.

Bij een ernstige ontregeling zal zo snel mogelijk een overname naar het expertisecentrum van het Erasmus MC, of het dichtstbijzijnde metabole centrum, worden geregeld. Bij minder ernstige ontregelingen wordt vaak diagnostiek en behandeling op afstand ingezet en blijft het expertisecentrum op afstand adviseren. Nadat de diagnose is bevestigd wordt de zorg voor de patiënt overgenomen.

Soms komt het ook voor dat patiënten poliklinisch worden verwezen (via zorgdomein, of een brief, regelmatig na telefonisch overleg met de dienstdoend metabool specialist) in verband met een verdenking op een UCD, waarbij er op dat moment geen klachten zijn. De kinderarts of internist

metabole ziekten die triert zal zorgen dat deze patiënten op relatief korte termijn worden gezien, waarbij de duur tot het eerste consult afhangt van de inschatting van spoed.

Veder komt het voor dat patiënten worden verwezen door de klinische geneticus nadat de diagnose genetisch is gesteld. Dit is vrijwel altijd naar aanleiding van familiescreening en kan ook antenataal zijn. Volwassen vrouwelijke patiënten met OTCD, wat X-gebonden is en in vrouwelijke draagsters in > 20% van de gevallen tot symptomen leidt, worden regelmatig verwezen naar de internisten metabole ziekten door een kinderarts metabole ziekten die de diagnose in hun kind heeft gesteld.

In Nederland wordt er, in tegenstelling tot meerdere andere landen, tijdens de hielprikscreening momenteel niet gescreend op UCD's. Een belangrijke reden om dit tot nog toe niet te doen is dat veel neonaten met UCD's al ernstige symptomen hebben voor de hielprik is gedaan, waarbij mogelijk al schade is ontstaan voordat de hielprik is gedaan.

## 4. Diagnose en poliklinische controles

### **Diagnostiek**

De diagnostiek naar UCD's, gebeurt naast bepalen van de ammoniak, primair door middel van aminozuuranalyse in plasma via tandem-massaspectrometrie. De analyse van de aminozuren kan richting geven aan het type ureumcyclus defect. Verder wordt er analyse verricht van de acylcarnitines in plasma en van organische zuren. Dit gebeurt omdat er in de differentiaaldiagnose van een patiënt met een hyperammoniëmie ook andere erfelijke metabole aandoeningen staan zoals organische acidemieën en vetzuuroxidatiestoornissen. De aanwezigheid van orootzuur in de urine is zeer verdacht voor met name OTCD.

Indien deze diagnostiek consequenties heeft voor de behandeling, zoals in een acute situatie, kan deze met spoed worden verricht en is de uitslag binnen enkele uren bekend. De dienstdoend metabool specialist overlegt telefonisch met de dienstdoend metabool laboratoriumspecialist om dit in gang te zetten. De biochemische diagnose dient te worden bevestigd met DNA-onderzoek, dit kan door middel van sequencing van de specifieke genen, of (dit gebeurt steeds vaker) door whole genome sequencing (WGS) waarbij naar de genen gekeken worden die mogelijk betrokken zijn bij de ziekte. Als er een reële verdenking is op een OA, maar de metabole diagnostiek geeft geen uitsluitel hierover, zal WGS analyse worden uitgebreid met genen die worden geselecteerd o.b.v. Human Phenotype Ontology (HPO) termen die de behandelend metabool specialist heeft aangeleverd aan de hand van de symptomen van de patiënt. Als dit behandelconsequenties heeft kan er overlegd worden met de klinische geneticus om dit met spoed uit te voeren m.b.v. real-time longread DNA sequencing (Oxford Nanopore Technologies). De uitslag kan er dan binnen 1 week zijn. Regulier duurt het enkele maanden voor een WGS uitslag er is.

Zoals besproken gebeurt de diagnostiek naar OA's, met name in neonaten, ook regelmatig in een klinische setting, als de patiënt acute symptomen heeft. De dienstdoend metabool specialist zal, als een andere specialist nog hoofdbehandelaar is, adviseren wat er moet worden afgenomen (initieel afname van een lithium-heparine plasmabuis en urine voor metabole diagnostiek, liefst voor start behandeling) en hoe dit moet worden ingestuurd naar het metabole laboratorium van het Erasmus MC. De dienstdoend metabool specialist brengt het metabole laboratorium ook telefonisch op de hoogte van de aanvraag en bepaald de mate van spoed voor bepaling. De metabool laboratoriumspecialist zal de resultaten telefonisch terugkoppelen aan de dienstdoend metabool specialist, die hiermee het verdere beleid zal bepalen.

### **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.

### **Eiwitbelastingtest**

In sommige gevallen kan het nodig zijn om een eiwitbelastingtest te verrichten om te onderzoeken of de patiënt een hyperammoniëmie ontwikkelt na belasting van eiwit, om te kunnen bevestigen of hij of zij een patiënt is of enkel een genetisch drager. Dit is meestal het geval bij vrouwelijke draagster van een heterozygote pathogene OTC-variant die asymptomatisch lijken. We weten echter dat > 20% van vrouwelijke draagsters toch symptomatisch kunnen ontwikkelen. Ook kan het zijn dat een patiënt

aangeeft klachten te hebben die verdacht zijn voor een UCD, waarbij er nog nooit een hyperammoniëmie is vastgesteld (vaak omdat het niet bepaald is) en de biochemie geen uitsluitsel geeft. Deze eiwitbelastingstest vindt plaats tijdens een klinische opname. Zie bijlage 1 voor het protocol.

***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

### Behandelprincipes

De behandeling van UCD's is multidisciplinair. Kernbetrokkenen zijn de metabool kinderarts, de metabool internist, de metabool laboratoriumspecialist, 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.
- **MDL arts/hepatoloog:** bij leverspecifieke complicaties of indien levertransplantatie is gewenst. Voor plaatsen PEG sonde bij voedingsproblemen.

De belangrijkste behandeluitgangspunten zijn 1. het behandelen van en voorkomen van acute hyperammonemische ontregelingen en dus hersenschade, 2. chronische complicaties voorkomen en 3. een normale ontwikkeling en groei bevorderen. Dit gebeurt meestal door middel van een natuurlijk eiwitbeperkt dieet, het geven van medicatie ter bevordering van de werking van de ureumcyclus (arginine, citrulline, carnitine, cargluminezuur) en het wegvangen van stikstof (de scavengers natriumbenzoaat en natrium- of glycerolfenylbutyraat). Ook dienen deficiënties van essentiële aminozuren, vetzuren en micronutriënten te worden voorkomen. Als een patiënt niet kan worden gestabiliseerd dient een levertransplantatie te worden overwogen of één van de nieuwe innovatieve genetische therapieën die momenteel in onderzoeksverband beschikbaar zijn, maar mogelijk ook binnen een korte termijn als reguliere zorg aangeboden kunnen gaan worden. Voor ARGD-1 is er sinds kort enzym vervangende therapie goedgekeurd (pegzylarginase).

### Acute behandeling/noodprotocol

Voor de acute behandeling zijn, voor patiënten waarbij er nog geen diagnose is gesteld generieke zijn noodprotocollen beschikbaar ([www.investof.nl](http://www.investof.nl)). Zodra de diagnose bij een patiënt is gesteld maakt de specialist metabole ziekten die hoofdbehandelaar is een persoonlijk noodprotocol. Dit dient regelmatig geüpdatet te worden, vooral bij kinderen die groeien, omdat ze behoeftes veranderen.

Bij een acute ontregeling dient de behandeling meteen te worden gestart. Het expertisecentrum dient altijd alle medicatie voorradig te hebben, dit is de verantwoordelijkheid van de metabool apotheek van het Erasmus MC. Andere metabole centra in Nederland hebben deze medicatie ook, maar de meeste perifere ziekenhuizen niet. In geval van nood kan de medicatie met een spoedbode van het expertisecentrum naar een perifeer ziekenhuis worden gebracht.

Voor details over de behandelprincipes van een UCD in de acute setting verwijzen we naar de richtlijn van Häberle et al uit 2019. In het kort dient het volgende het gebeuren:

- Stop (maximaal 24 uur) of verminder eiwitname.
- Geef IV glucose in geschikte dosis om katabolisme te voorkomen (10 mg/kg/min bij een neonaat, 8 mg/kg/min bij zuigelingen, 6 mg/kg/min oudere kinderen, bij volwassenen is vaak 2 L per 24 uur genoeg) ± insuline.
- Start medicamenteuze behandeling met IV L-arginine en natriumbenzoaat (250/mg per kg, maximaal 12-20 gram afhankelijk van ernst ontregeling en grootte patiënt. Bij ernstige ontregelingen kan eventueel voor Ammonul, een combinatie van natriumbenzoaat en natriumfenylbutyraat worden gekozen).
- Start carnitine, als enterale toediening mogelijk is glycerolfenylbutyraat en op indicatie cargininezuur.
- Bereid dialyse met een hoge flow voor bij ernstige encefalopathie of hoog ammoniak (in het algemeen > 250umol/L), of een vroege neonatale presentatie.
- Start dialyse als geen snelle daling van ammoniak binnen 3–6 uur. (N.B bij kinderen kan dit alleen maar in academische ziekenhuizen).

Als een patiënt op vakantie gaat dient er ook een vakantienoodprotocol te worden gemaakt, liefst in de taal van het land waar de patiënt naar toe gaat of anders in het Engels. Er worden ook de contact gegevens van een metabool expertisecentrum in het land waar hij/zij op vakantie gaat aan de patiënt of zijn/haar familie verstrekt. Als er in een land geen goede metabole zorg aanwezig is zal de hoofdbehandelaar adviseren daar niet naartoe te gaan.

Sinds kort is het mogelijk om persoonlijke noodprotocollen voor UCD's te maken via de noodprotocollen generator <https://www.emergencyprotocol.net/> die medeontwikkeld is door ons expertisecentrum en gesteund wordt door de MetabERN. Binnenkort kan met deze generator het noodprotocol naar vele talen worden vertaald.

### Lange termijn behandeling

De lange termijn behandeling van UCD's berust op de volgende principes:

- Medicatie om de uitscheiding van stikstof te verhogen (de scavengers natriumbenzoaat, natrium- of glycerolfenylbutyraat, carginine zuur en carnitine)
- Eiwitbeperkt dieet
- Supplementatie met arginine en/of citrulline
- Supplementatie van essentiële voedingsstoffen zoals vitaminen en mineralen
- Supplementatie met essentiële aminozuren (bij sommige patiënten)

Er dient bij de chronische behandeling gestreefd te worden naar poliklinische ammoniak waardes < 80 umol/l, glutamine waardes < 1000 umol/l, hoog normale arginine waardes en normale essentiële waardes van essentiële aminozuren.

Een levenslang natuurlijk eiwitbeperkt dieet vormt, naast de medicatie, de kern van de behandeling van UCD's. Daarbij is het van essentieel belang dat de eiwitname goed wordt verdeeld over de dag en dat er vastenduur wordt beperkt om katabolie te voorkomen. Het kan noodzakelijk zijn om een patiënt (deels) te voeden via een sonde, waarbij dan vaak nachtelijke sondevoeding nodig is. Ook kan het nodig zijn dat de patiënt essentiële aminozuurpreparaten krijgt omdat het niet lukt om met enkel natuurlijk eiwit voldoende eiwit binnen te krijgen zoals geadviseerd volgens de WHO-richtlijnen. Het doel van optimale dieetbehandeling is het voorkomen van hyperammonemische ontregelingen terwijl groei en een goede voedingsstatus worden gewaarborgd. Begeleiding door een diëtist met gespecialiseerde

kennis van erfelijke metabole ziekten 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. 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. 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 ook aandacht voor de psychosociale belasting van de lange termijnbehandeling van UCD's. Deze is namelijk uitdagend voor zowel patiënten als hun families/zorgverleners, vanwege de slechte smaak van met name essentiële aminozuursupplementen, en het grote volume en de frequentie van dieet- en medicatietoediening. Al deze factoren vormen aanzienlijke barrières voor therapietrouw en hebben een duidelijke invloed op de kwaliteit van leven.

### Levertransplantatie

UCD's kunnen in het algemeen goed worden behandeld met een levertransplantatie en het dient te worden overwogen bij patiënten met ernstige UCD's die onvoldoende reageren op standaardbehandeling en een lage kwaliteit van leven hebben, mits er geen ernstige neurologische schade is en bij voorkeur terwijl de patiënt zich in een stabiele metabole toestand bevindt. In patiënten die zich neonataal presenteren wordt een levertransplantatie ter preventie van lange termijn complicaties overwogen voor/rondom het eerste levensjaar. Na een levertransplantatie is geen dieet meer nodig en komen metabole ontregelingen niet meer voor. Al bestaande neurologische schade verbetert doorgaans niet. In ASLD voorkomt een tijdige levertransplantatie niet dat er neurocognitieve problemen zijn, al kunnen die wel licht verbeteren (Siri et al 2025). Een levertransplantatie dient ook overwogen te worden bij hepatische complicaties zoals een hepatocellulair carcinoom of leverfalen. Kinderen worden voor levertransplantatie naar het UMCG verwezen. In volwassenen wordt levertransplantatie in het Erasmus MC gedaan. Levertransplantaties in UCD's zijn zeer complex en vragen om intensieve multidisciplinaire behandeling en follow-up waarin het levertransplantatieteam nauw samenwerkt met de metabole specialisten.

### Pegzylarginase in Arginase 1 deficiëntie

Recent is pegzylarginase (Loargys, Immedica Pharma AB) goedgekeurd door de Europeesche Medicijn Agentschap als de eerste ziekte-modificerende behandeling voor ARG1. Het is een recombinant, gepegyleerd menselijk ARG1-enzym dat extracellulair werkt en overtollig circulerend arginine omzet in ornithine en ureum. Het wordt subcutaan toegediend. Pegzylarginase kan zorgen voor blijvende verbeteringen in mobiliteit, spasticiteit en biochemische controle (McNutt et al 2025). De commissie Wees heeft het advies uitgebracht dat in Nederland patiënten ARG1D met een leeftijd van 2 jaar of ouder met gemiddelde plasma arginine waarden boven 250  $\mu\text{mol/l}$  ondanks conventionele behandeling met eiwit (arginine) beperkt dieet + medicatie (ammoniak scavengers) EN redelijk tot goede neurologische situatie met aanwijzingen voor (beginnende) neurologische betrokkenheid zoals geringe tot matige spasticiteit/motorische problemen of lichte tot matige vertraging of regressie van cognitieve ontwikkeling EN/OF episodes van hyperammoniëmie die niet reageren op conventionele therapie in aanmerking komen voor behandeling. Momenteel is het proces voor aanvraag van vergoeding in Nederland in gang gezet. Als er een patiënt wordt gediagnostiseerd met ARG1D dient te worden nagegaan of de patiënt in aanmerking komt voor behandeling.

### Behandeling met nieuwe innovatieve geneesmiddelen binnen klinische trials

Voor verschillende UCD's zijn nieuwe innovatieve geneesmiddelen in ontwikkelingen in verschillende fases van preklinisch maar ook klinisch onderzoek. Vaak gaat het om genetische therapieën (verschillende vormen van genterapie en mRNA therapie) en met name voor OTCD zijn er al fase 3 onderzoeken gaande. Als het expertisecentrum voor UCDs van het Erasmus MC de mogelijkheid heeft deel te nemen aan klinisch onderzoek met veel belovende nieuwe geneesmiddelen zullen wij dat doen. Als er voor een patiënt een concrete mogelijkheid is om aan een klinisch onderzoek mee te doen zal de patiënt hierover worden ingelicht, en zo nodig worden verwezen naar een ander centrum. Als 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.

### Anticonceptie en zwangerschap

Het is belangrijk om patiënten met UCDS 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 UCD's. Een zwangerschap is mogelijk bij UCD's, mits goed voorbereid, intensief gecontroleerd gedurende de zwangerschap, en met postpartum monitoring, omdat de moeder na de bevalling risico loopt op metabole ontregeling. Begeleiding dient plaats te vinden in een centrum gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten door minimaal 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 (Stepien et al 2024).

### Vaccinaties

Patiënten met UCD's 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

De frequentie van de poliklinische controles kan sterk wisselen tussen patiënten en is afhankelijk van onder andere welke UCD ze hebben, de ernst van het fenotype, de leeftijd van de patiënt, de behandeling die ze krijgen, therapietrouw, leefstijl, eventuele co-morbiditeit en hoe het psychosociaal gaat.

### Kinderen

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.

Er vindt elke controle plaats van de plasma aminozuren, carnitine en indien mogelijk ammoniak (niet betrouwbaar als het kind via een vingerprik wordt geprikt).

Overig routine laboratoriumonderzoek vindt globaal 1-2x/jaar plaats en vaker op indicatie:

- Bloedbeeld met differentiatie, elektrolyten, ureum, creatinine, levertesten, glucose, albumine.
- Voedingsdeficiënties: vitamine B1, B12, foliumzuur en D, magnesium, selenium en zink.  
Overweeg stolling: PT en APTT (reflecteert vitamine K-status en leverfunctie).

De metabool kinderarts spreekt daarna met de patiënt en/of ouders wanneer de uitslagen van het laboratoriumonderzoek met hen worden besproken, over het algemeen 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

Poliklinische controle vindt 1-4 x per jaar plaats, afhankelijk van hoe stabiel de patiënt is. Bij veranderingen, zoals zwangerschap, zullen er vaker controles nodig zijn. De internist stelt zich bij de poliklinische controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt.

Elk bezoek vindt metabole controle bestaat uit meten van het ammoniak en de plasma aminozuren en carnitine. Overig routine laboratoriumonderzoek vindt globaal 1x/jaar plaats en vaker op indicatie:

- Bloedbeeld met differentiatie, elektrolyten, ureum, kreatinine, levertesten, Hba1c, cholesterolspectrum, albumine,

- Voedingsdeficiënties: essentiële vetzuren, vitamine B1, B12 en D, magnesium, selenium en zink. Overweeg stolling: PT en APTT (reflecteert vitamine K-status en leverfunctie).

De metabool internist spreekt daarna met de patiënt wanneer de uitslagen van het laboratoriumonderzoek met hen worden besproken.

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.

### Evaluatie en begeleiding diëtiste

De metabool diëtiste evalueert in ieder geval elke poliklinische controle het dieet en past het waar nodig, meestal na overleg met de metabool specialist, aan. Zij zorgt dat er ook een ziektedag dieet is wat patiënten in de thuissituatie kunnen inzetten als ze zich niet lekker voelen, en maakt een dieetplan voor opnames met een ontregeling (meestal 0% eiwit, 25% eiwit, 50% eiwit en 100% eiwit van reguliere eiwithoeveelheid in het dieet). Bij elke opname zijn ze in medebehandeling.

Indien er getwijfeld wordt over de dietitaire behoeftes van een patiënt, wordt een nutritional assesment met meten van de lichaamssamenstelling via een bio-impedantiemeting en het meten van het rustmetabolisme verricht, en wordt het dieet op basis van de resultaten bijgesteld.

De diëtiste regelt verder de levering en verklaringen voor voedingssupplementen, inclusief de benodigdheden voor eventuele sondevoeding.

Als patiënten tussen de poliklinische controles door vragen hebben aan de diëtisten zijn zij bereikbaar per mail en via een telefonische afspraak.

### Complicaties van UCD's

#### **Neurologische problemen**

Epilepsie (vooral ASLD) en motore problemen (ARG1D) kunnen voorkomen bij UCD's.

Bij de kindergeneeskunde worden patiënten met UCD's op indicatie gezien door de kinderarts-kinderneuroloog binnen ons centrum. Dit ter evaluatie van de neurometabole status van patiënten met problemen. Dit betreft evaluatie van schade bij/na schade tgv de eerste presentatie, typische schade als complicatie passend bij de ziekte, dwz niet ten gevolge van de eerste presentatie. Hierbij vindt uitgebreid neurologisch onderzoek plaats en waar zo nodig aangevuld met diagnostiek (MRI/MRS), liquoronderzoek waar geïndiceerd en neuropsychologisch onderzoek.

Volwassen patiënten worden verwezen naar de neurologie in het Erasmus MC voor diagnostiek en eventuele behandeling, of naar een expertisecentrum voor epilepsie zoals SEIN of Kempenhage. Als er sprake is van een bewegingsstoornis worden patiënten soms naar Lisette Koens in het UMCG verwezen, zij is neuroloog gespecialiseerd in de behandeling van bewegingsstoornissen bij patiënten met een erfelijke metabole ziekte.

#### **Neurocognitieve en psychiatrische problemen**

Bij patiënten met UCD's kan de cognitieve ontwikkeling achterblijven als gevolg van cerebrale schade of direct door de toxische metaboliëten van een ziekte (ASLD en ARG1D). 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.

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 en arts verstandelijk gehandicapte voor volwassenen wordt hierbij ook betrokken.

### ***Lever complicaties***

In alle UCDs kan lever steatose of cirrose ontstaan, en er is zeer waarschijnlijk een verhoogd risico op het ontstaan van een hepatocellulair carcinoom, al is het niet duidelijk hoe groot dit risico is en vanaf welke leeftijd. Er is geen internationale consensus of HCC-monitoring moet plaatsvinden. Als er sprake is van levertestafwijkingen en of buikklachten dient er laagdrempelig beeldvorming van de lever te worden verricht, en dit eventueel herhaaldelijk te laten plaatsvinden. Er dient per patiënt, afhankelijk van het fenotype, de leeftijd, de morbiditeit en de wensen van de patiënt en of diens zorgverleners en de belasting die wordt ervaren van onderzoeken een persoonlijke afweging te worden gemaakt of en zo ja hoe intensief levermonitoring moet plaatsvinden. Als er levercomplicaties zijn worden patiënten gezamenlijk gezien met een (kinder) hepatoloog/maag darm leverarts.

### ***Botgezondheid***

Door de langdurige dieetbeperkingen bestaat er waarschijnlijk een verhoogd risico op osteoporose, zeker als er ook inactiviteit is. Periodieke monitoring van botgezondheid en adequate ondersteuning moeten daarom worden overwogen.

## **Onderzoek**

Alle patiënten worden geïnformeerd over het gestandaardiseerde follow-up protocol en er wordt, via een informed consent-procedure, toestemming gevraagd voor het verzamelen van en onderzoek doen met geanonimiseerde klinische gegevens (IMD-OUT UCD en biobank). Deze gegevens worden gebruikt ter evaluatie en verdere optimalisatie van de zorg.

Lopende klinische onderzoeken, wereldwijd, naar UCD en veel belovende preklinische ontwikkelingen worden met de patiënten besproken tijdens de consulten.

## 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.

### Voorbereidende 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 consultants 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 laboratoriums specialisten 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)contactgegevens 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 ureumcyclusdefecten, 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

- Häberle J et al . Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. Orphanet J Rare Dis. 2012 May 29;7:32. doi: 10.1186/1750-1172-7-32. PMID: 22642880; PMCID: PMC3488504.
- Häberle J et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inherit Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1192-1230. doi: 10.1002/jimd.12100. Epub 2019 May 15. PMID: 30982989.
- De zorgpaden van VKS over ureum cyclus defecten: <https://zorgpaden.stofwisselingsziekten.nl/>
- <https://investof.nl/noodprotocollen/behandeling-van-en-diagnostiek-bij-onbegrepen-hyperammoni%C3%ABmie-zonder-leverfalen/>

## Referenties

- Matsumoto S, Häberle J, Kido J, Mitsubuchi H, Endo F, Nakamura K. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet.* 2019;64(9):833-847.
- Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1192-1230.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Karall D, Martinelli D, Crespo PS, Santer R, Servais A, Valayannopoulos V, Lindner M, Rubio V, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:32.
- Palladino AA, Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(3):171-8.
- Siri B, Greco B, Martinelli D, Cairoli S, Guarnera A, Longo D, Napolitano A, Parrillo C, Ravà L, Simeoli R, Spagnoletti G, Taurisano R, Veraldi S, Pietrobattista A, Spada M, Dionisi-Vici C. Positive Clinical, Neuropsychological, and Metabolic Impact of Liver Transplantation in Patients With Argininosuccinate Lyase Deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2025;48(1):e12843.
- McNutt M, Rutsch F, Russo RS, Gasperini S, Batzios S, Teles EL, Brassier A, Ganesh J, Schulze A, Enns GM, Rudebeck M. Long-Term Efficacy and Tolerability of Pegzilarginase in Arginase 1 Deficiency: Results of Two International Multicentre Open-Label Extension Studies. *J Inherit Metab Dis.* 2025;48(4):e70066.
- Stepien KM, Langendonk JG, Dao M, Gomes DC, Douillard C, Filipsson K, Glamuzina E, Haverkamp JA, Langeveld M, Lehman A, de Lonlay P, Lund AM, Oscarson M, Peltenburg NC, Ramadža DP, Ramachandran R, Reismann P, Shtylla A, Tchan M, Tan CY, Wilson C, Woodall A, Murphy E, Wagenmakers MAEM. The management and clinical outcomes of pregnancies in women with urea cycle disorders: A review of the literature and results of an international survey. *J Inherit Metab Dis.* 2024;47(6):1239-1259.

## Bijlage 1: Eiwitbelastingstest ureumcyclusdefect bij volwassenen

### Doel

Dit protocol is bestemd voor artsen, verpleegkundigen en diëtiste metabole ziekten volwassenenzorg en beschrijft de uitvoering van de eiwitbelastingstest voor patiënten met een ureumcyclusdefect dan wel een andere, meer zeldzame stofwisselingsziekte die aanleiding kan geven tot hoog ammoniak bij eiwitbelasting.

### Bevoegdheden

Deze voorbehouden handeling mag verricht worden:

In opdracht van de arts of verpleegkundig specialist, indien er sprake is van functionele bevoegdheid zonder toezicht en tussenkomst van de opdrachtgever, anders is tussenkomst vereist en: Mits bekwaam, dat wil zeggen, bekwaamheid voor deze handeling is geregistreerd.

### Afkortingen en definities

TMT = Trail Making Test

EPO = Elektronisch patiëntendossier

### Indicaties

De eiwitbelastingstest kan worden aangevraagd voor patiënten met een ureumcyclusdefect dan wel een andere meer zeldzame, stofwisselingsziekte die aanleiding kan geven tot hoog ammoniak bij eiwitbelasting. De test is bedoeld voor patiënten die nooit ernstige ontregelingen hebben doorgemaakt en waarbij de eiwittolerantie onbekend is. Uitgangspunt is: 1 gram eiwiU kg lichaamsgewicht in één (orale) gift aanbieden bij patiënten die anamnestiche klachten ervaren bij een hoge eiwitname (maar geen ontregelingen hebben doorgemaakt). Een hogere eiwitbelasting (1,5-2 gram eiwiU kg lichaamsgewicht) in een gift kan worden overwogen bij volledig asymptomatische patiënten.

### Contra-indicaties

Bij een ammoniak boven 80  $\mu\text{mol/L}$

### Benodigdheden

Zorg voor aanwezigheid noodmedicatie voor behandeling van eventuele ontregeling ten tijde van de test.

- Natriumbenzoaat 10 g iv.
- Levocarnitine 1g iv.
- Glycerolfentanylbutyraat (ravicti) drank
- Arginine 8g iv.
- Glucose 10% 500 ml.

Zorg voor de aanwezigheid van de benodigde materialen voor bloedafname:

- 2 venflons (1x groen, 1x roze)+ benodigdheden voor plaatsen
- 7x loze buis (oranje), 7x PTT buis (grijs), 7x heparine buis (licht groen)
- minimaal 4 ijszakjes, ivm afname ammoniak
- NaCl 0,9% flush na bloedafname

Zorg voor de aanwezigheid van de TMT

- Trail makingtest A en B + nummer 4 en nummer 2 inclusief de instructie en een voorbeeld.

## Werkwijze

### 1. Poliklinische fase

Wanneer	Wat	Wie	Aandachtspunten
	Order voor test aanmaken in het EPD	Aanvragend arts	
	Patiënt wordt ingepland	I.o.m. Managerteam en secretaresse zorgkern systeemziekten	Datum wordt doorgegeven aan aanvragend arts
	Verpleegkundige wordt uitgepland voor afname van de test	Managerteam systeemziekten	
	De hoogte van eiwitbelasting vaststellen voor de patiënt. 1 gr eiwiUkg lichaamsgewicht.	Aanvragend arts	Hiervoor is wel een recent gewicht nodig.
	Patiënt op de hoogte brengen van opname, instructies geven: voorgaande avond vanaf 22:00 uur nuchter zijn en instructies over de inname van medicatie voorafgaand aan de test. De patiënt moet wel zijn/ haar eigen/ gebruikelijke medicatie van huis meenemen*	Aanvragend arts	*denk hierbij ook aan arginine of citrulline!
Minimaal 1 week voor de test	Consultering van de diëtist metabole ziekten voor bestellen/laten bereiden eiwitrijke drank.	Aanvragend arts	Ook afstemmen van planning qua levertijd en start tijd test.
	Order voor lab bepaling	Aanvragend arts	Zie bijlage
	Laboratorium op de hoogte brengen van datum test	Aanvragend arts	
2 dagen voor test	Nagaan of noodmedicatie op voorraad is	Regieverpleegkundige zorgkern systeemziekten	Zie benodigdheden
Nacht voorafgaande aan de test	Klaarzetten noodmedicatie en benodigde materialen.	Nachtdienst verpleegkundige zorgkern systeemziekten	

### 2. Opname

Wanneer	Wat	wie	Aandachtspunten
	Inschrijven patiënt, polsbandje, bedsticker.	Secretaresse frontoffice/ verpleegkundige zorgkern Systeemziekten	
	Verrichten verpleegkundige anamnese en registratie meting bloeddruk, pols, temperatuur, gewicht. Plaatsen van 2 ventilons bij patiënt	Verpleegkundige zorgkern Systeemziekten	
	Verrichten lichamenlijk onderzoek en medische anamnese.	Arts zorgkern Systeemziekten	
	Controleren en indien nodig aanvragen laboratoriumonderzoek.	Arts zorgkern Systeemziekten	De arts controleert of het lab poliklinisch al is bepaald en indien dit niet het geval is of het lab voor klinische afname is aangevraagd (zie bij poliklinische fase welk lab).
	Verrichten bloedafnames (en 1x urineportie)	Verpleegkundige Zorgkern Systeemziekten	Volgens afspraken order. Zorg dat deze op de juiste manier bewaard worden en ingeleverd worden

	Uitleggen Trail Making test aan patiënt en neemt deze af (deel A en deel B). Vermeld de uitslagen (timing in seconden) in het EPD	Art k □ zorg e□□ / sys_e□m□ie en co- assisen	- <a href="#">Trailmaking test - EFP Kennisdatabanken</a> - <a href="#">Trail Making Test formulier</a>
	Observeren van de patiënt en opvolgen labuitslagen gedurende de opnamedag en consulteren arts erfelijke stofwisselingsziekten in geval van onwel worden, bewustzijnsvermindering of	Verpleegkundige en arts zorgkern systeemziekten.	Houd rekening met mogelijke interferentie met de test. Bepaalde antibiotica (b.v. neomycine) kunnen een verlaagd ammoniak gehalte geven. Roken, alcoholgebruik, stuwen (bij bloedafname), bloedingen in het
	gedragsverandering bij patiënt.		maagdarmkanaal en verschillende medicamenten (m.n. valproïnezuur) kunnen een verhoogd ammoniakgehalte veroorzaken.
Tijdstip	Labafname T-1= -10 minuten, vervolgens afname Trail Making Test (TMT A en B nr. 2), de 0-meting éénmaal urine opvangen voor de bepaling van orootzuur TO= + 0 minuten, T 1 = ... bij inname eiwitrijke drank T1= + 30 minuten na TO T 2 = ... T2= + 1 uur na TO T3= + 2 uur na TO T 3 = ... herhaling afname Trail Making Test* (TMT A en B nr. 4) T4= + 4 uur na TO T 4 = ... T5= + 6 uur na TO T 5 = ... bij deze afname volledig aminozuurprofiel laten bepalen ook éénmaal urine opvangen voor de bepaling van orootzuur.	Verpleegkundige zorgkern systeemziekten	Patiënt verlaat tijdens test niet de afdeling.  Na de inname van de eiwitrijke shake mag patiënt niet meer eten of drinken tot het einde van de test, water drinken mag wel.  Let op: bloed voor bepaling van ammoniak moet direct op ijs gezet worden en zsm bij het AKC zijn.  In geval van sufheid, verwardheid de <a href="#">Trail Making Test</a> (TMT A en B nr. 4), vervroegen en 2 uur later herhalen (dan kan opnieuw TMT A en B nr. 2 afgenomen worden)
	Afronding test	Arts zorgkern systeemziekten	Bij een verhoogd ammoniak of afwijkende TMT testresultaten, moet de patiënt op de afdeling blijven tot de resultaten van de laatste ammoniak bepaling binnen zijn. De beoordelaar beoordeelt in overleg met de dienstdoende metabool internist of het veilig is om de patiënt naar huis te laten gaan.
	Plant een afspraak voor de patiënt bij de aanvrager voor het bespreken van de uitslag.	Arts zorgkern systeemziekten.	3-4 weken na de test een (telefonische) poliklinische afspraak

## Complicaties

In geval van oplopend ammoniak en/of glutaminegehalte in bloed kan de patiënt gedragsverandering of verminderd bewustzijn ontwikkelen. Ook kunnen misselijkheid en braken optreden. Bij vermoeden van dergelijke klachten of bij twijfel hierover; neem direct contact op met de arts erfelijke stofwisselingsziekten. Snelle interventie is gewenst bij duidelijk verhoogde ammoniakwaarden (80 µmol/L).

## Aandachtspunten

Consulent/dienstdoende metabole ziekten volwassenen: [0618197776](tel:0618197776)  
Diëtist metabole ziekten 37396

## Verslaglegging

Handeling wordt vastgelegd in het EPO.

## Bijlagen

### Trail making test bij

eiwitbelastingstest Lab order  
CITO ammoniak en glutamine

Let op: maak voor elk tijdstip een aparte order aan en vermeld het afnamenummer en tijdstip (T-1, TO, T1, T2, etc in combinatie met de bijbehorende kloktijd) in het vrije veld.

Let op: het laatste sample betreft een volledig aminozuurprofiel!

NB: Werkwijze aanvraag van alleen glutamine: plaatsen van order aminozuurprofiel, bij opmerking vermelden: "alleen glutamine met MS meten" (behalve bij de laatste afname (T=5), dan wel een volledig aminozuurspectrum).

Bloedafnames vinden plaats op:

T-1= -10 minuten, vervolgens afname Trail Making Test (TMT A en B nr. 2), de 0-meting

TO=+ 0 minuten, bij inname eiwitrijke drank

T1= + 30 minuten na

TO T2= + 1 uur na TO

T3= + 2 uur na TO

herhaling afname Trail Making Test\* (TMT A en B nr.

4) T4= + 4 uur na TO

T5= + 6 uur na TO (bij deze afname volledig aminozuurprofiel laten bepalen).

Let op: bloed voor bepaling van ammoniak moet direct op ijs gezet worden en zsm / in elk geval binnen 3 uur bij het AKC binnen zijn!)\* In geval van sufheid, verwardheid de Trail Making Test (TMT A en B nr. 4), vervoegen en 2 uur later herhalen (dan kan opnieuw TMT A en B nr. 2 afgenomen worden).

## Bronvermelding

1. Klinische Genetica Laboratorium - Laboratoriumspecialisme - Erasmus MC

2. <http://www.nvkc.nl/zoek-een-test>

3. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/farmacologie/referentiewaarden>

4. Ah Mew N, Simpson KL, Gropman AL, et al. Urea Cycle Disorders Overview. 2003 Apr 29 [Updated 2017 Jun 22]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA):University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>

5. 'Inherited Metabolic Disease in Adults: A Clinical Guide'. Edited by: Carla EM Hollak and Robin HLachmann. Published by: Oxford University Press. 2016. ISBN: 9780199972135

6. Stapert, S., Duits, A. & Bouma, J. M. Trail Making Test (TMT). Trail Making Test A en B (TMT-A en TMTB) and Trail Making Test-Delis-Kaplan Executive Function System (TMTD-KEFS). 2012. In: Handboek neuropsychologische diagnostiek. Bouma, J. M., Mulder, J., Lindeboom, J. & Schmand, B. (eds.). Amsterdam: Pearson Assessment and Information B.V., p. 511-539.

7. E-imd brochure voor patiënten met een Ureumcyclusdefect:

[https://www.eimd.org/files/medias/files/patienUparents-family/ureaCycle\\_NL.pdf](https://www.eimd.org/files/medias/files/patienUparents-family/ureaCycle_NL.pdf)