

Zorgpad Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie (CPS1D)

Versie voor professionals

Oktober 2012



Auteurs:

Drs. I.N. van Kessel¹
Drs. F.P.J. Karstens²
E. van der Louw³
Dr. M. Williams³

Coördinatie:

Dr. A.M. Bosch¹
H.K. Meutgeert⁴

Eindredactie:

Drs. J.J.J. Klaren-Baarslag

- Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
- Afdeling Interne Geneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.
- Afdeling Kindergeneeskunde, divisie Metabole Ziekten, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.
- Vereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten.



Inhoudsopgave

1	Voorwoord	4
1.1	Expertisecentrum	4
1.2	Patiëntenvereniging	5
1.3	Leeswijzer	5
2	Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie	6
2.1	Presentatie	6
2.2	Diagnostiek	7
2.3	Behandeling	8
3	Begeleiding – Kinderen	14
3.1	Patiënt en/of ouders	15
3.2	Casemanager	15
3.3	Kinderarts Metabole Ziekten	15
3.4	Vaste medebehandelaren: diëtist	19
3.5	Overige betrokken zorgverleners	20
4	Begeleiding – Volwassenen	23
4.1	Patiënt	24
4.2	Casemanager	24
4.3	Internist metabole ziekten	24
4.4	Vaste medebehandelaren: diëtist	27
4.5	Overige betrokken zorgverleners	28
5	Kwaliteitsindicatoren	31
6	Referentielijst	32
7	Consensus zorgpad Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie	34
8	Disclaimer	34

1 Voorwoord

Voor u heeft u het zorgpad voor Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie. Het doel van dit zorgpad is meervoudig:

- Voor de patiënt: Verduidelijking van het ziekte- en zorgproces. Ondersteuning in contact met zorgverzekeraars en andere hulpverleners.
- Voor de arts: Ondersteuning van de behandeling door expert opinions en/of wetenschappelijk onderzoek. Het mogelijk maken van het meer eenduidig verzamelen van informatie over ziekteverloop, complicaties en behandelingen. Het mogelijk maken van betere afspraken in de beroepsgroep over benodigdheden voor optimale zorg.
- Voor de zorgverzekeraar: Professionalisering van het zorgproces door consensus.

Het zorgpad is ontwikkeld door een team van artsen die gespecialiseerd zijn in metabole ziekten in samenwerking met de andere deskundigen op het gebied van Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie en de patiëntenvereniging. Het geeft de consensus weer die is bereikt door de kinderartsen metabole ziekten en de internisten metabole ziekten.

In dit zorgpad wordt de beste medische zorg zoveel mogelijk gebaseerd op de meest recente gegevens uit wetenschappelijk onderzoek, in combinatie met de ervaringen van een groep experts. Voor de gegeven adviezen is waar mogelijk een 'level of evidence' aangegeven. Hierbij is gebruik gemaakt van de indeling zoals aangegeven op de website van het CBO (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/A-Levels-of-evidence/>). De levels variëren van niveau 1, het hoogste level, tot niveau 4.

Het zorgtraject wordt weergegeven in een stroomschema, waarna de verschillende onderdelen worden besproken. Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om, in overleg, bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Ook kunnen tussen de Nederlandse Universitaire Medische Centra met een afdeling voor Metabole Ziekten kleine verschillen bestaan over de precieze invulling of toepassing van dit zorgpad.

1.1 Expertisecentrum

Gezien de zeldzaamheid van de aandoening en de complexe symptomatologie is de aanwezigheid van een expertisecentrum binnen Nederland wenselijk.

Een dergelijk expertisecentrum moet het landelijk aanspreekpunt zijn voor alle personen (patiënten, betrokkenen en zorgverleners) die met Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie te maken hebben. Door concentratie van kennis en ervaringen met betrekking tot Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie kan de meest optimale zorg aan patiënten met Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie worden geleverd. Daarnaast heeft het expertisecentrum een belangrijke rol in onderzoek op gebied van Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie, zodat ook de kennis verder kan worden uitgebreid.

Het expertisecentrum kan advies geven aan en vragen beantwoorden van de lokale kinderarts metabole ziekten en de internist metabole ziekten en een vraagbaak zijn voor patiënten met Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie, hun naasten en overige betrokkenen.

Indien in Nederland een expertisecentrum beschikbaar is, wordt sterk geadviseerd dat alle patiënten eens in de één à twee jaar het expertisecentrum bezoeken voor controle. De lokale specialist (kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten) blijft in principe verantwoordelijk voor de directe zorg voor de patiënt. Hierbij kan altijd overleg plaatsvinden met en advies worden gevraagd aan het expertisecentrum.

Uiteraard dient ervoor gewaakt te worden dat in beide centra dezelfde onderzoeken nodeloos herhaald worden. Dit geldt uiteraard des te sterker naarmate dit invasieve of belastende onderzoeken betreft. Hiervoor zijn heldere onderlinge afspraken en afstemming noodzakelijk.

1.2 Patiëntenvereniging

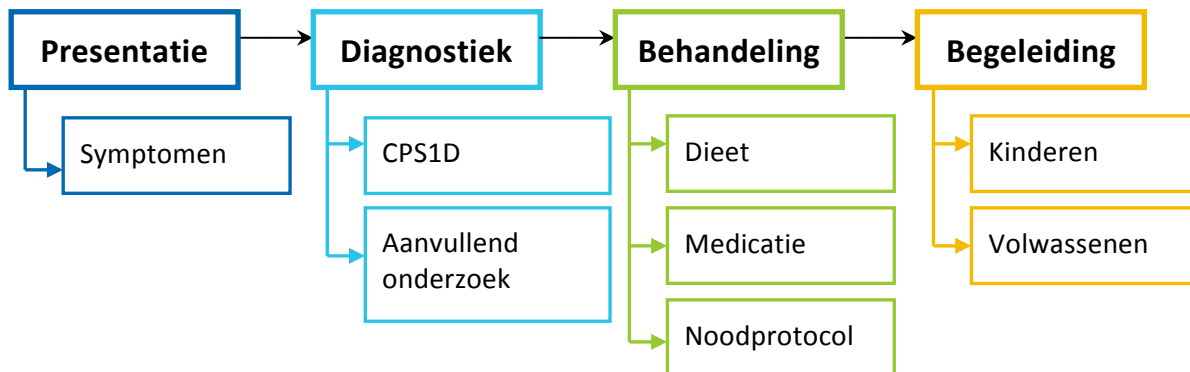
Dit zorgpad is ontwikkeld in opdracht van VKS (patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten). VKS draagt er zorg voor dat dit zorgpad elke 3 tot 5 jaar wordt bijgewerkt, zodat steeds de meest actuele informatie met betrekking tot Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie in het zorgpad staat.

1.3 Leeswijzer

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

- Dit betekent dat overal waar staat “ouders”, hiermee “ouders of verzorgers” wordt bedoeld.
- Waar de mannelijke vorm wordt gebruikt, wordt de mannelijke of vrouwelijke vorm bedoeld: waar bijvoorbeeld “patiënt” wordt genoemd, wordt ook “patiënte” bedoeld.
- Waar staat “kinderarts” wordt “kinderarts metabole ziekten” bedoeld.
- Waar staat “internist” wordt “internist metabole ziekten” bedoeld.
- Waar staat “(kinder)neuroloog” wordt “(kinder)neuroloog metabole ziekten” bedoeld.
- “Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie” wordt afgekort tot “CPS1D”.

2 Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie



Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie (CPS1D, OMIM #237300) is een van de klassieke ureumcyclusdefecten (UCD). Het enzym Carbamoyl Fosfaat Synthase (CPS, EC6.3.4.16) is samen met N-acetylglutamaat (NAG) betrokken bij de omzetting van ammoniak in carbamoyl fosfaat. CPS1 deficiëntie resulteert in een gestoorde ureumcyclus. Biochemisch leidt dit tot verhoogde plasmawaarden van ammoniak.

De klassieke presentatie van CPS1D is op neonatale leeftijd waarbij een hyperammoniëmische encefalopathie wordt gezien. Een mildere deficiëntie kan zich op iedere leeftijd presenteren waarbij een toename van incidentie wordt gezien in het eerste levensjaar en in de pubertijd. Vaak zijn bij de late presentatie minder duidelijke klachten; ontwikkelingsachterstand, gedragsproblemen, hepatomegalie en gastro-intestinale problemen. Klachten doen zich vooral voor ten tijde van hoge eiwitinname of katabolisme (bij infectie of vasten).

De prognose is bij alle ureumcyclusdefecten afhankelijk van de hoogte van het plasma-ammoniak en de duur van de hyperammoniëmie. Kinderen gediagnosticeerd in de neonatale periode hebben de slechtste uitkomst. Complicaties zijn met name op neurologisch gebied door intoxicatie van het centraal zenuwstelsel (Saudubray et al., 2011).

De behandeling van CPS1D bestaat uit twee fases: het behandelen van de acute hyperammoniëmie en een lange termijn behandeling. De nadruk van de behandeling ligt op het voorkomen van ontregelingen en op het waarborgen van een zo goed mogelijke ontwikkeling van de patiënt. Wegens de hoge morbiditeit en mortaliteit van hyperammoniëmie moet behandeling zo snel mogelijk worden gestart (Blau et al., 2012).

De prevalentie van CPS1D wereldwijd wordt geschat op 1 op 65.000 (Saudubray et al., 2011).

2.1 Presentatie

Ernstige neonatale vorm

De eerste klachten treden meestal op na een kort symptoomvrij interval, variërend van enkele uren tot enkele dagen na de geboorte. In verband met de ernst van een dergelijke levensbedreigende crisis is acute interventie vereist.

Symptomen:

- Voedingsproblemen, lethargie, respiratoire- en circulatoire insufficiëntie, hyperventilatie, vasomotore instabiliteit, problemen in de temperatuurregulatie, progressieve encefalopathie met soms epilepsie en coma.

Kinderleeftijd

Bij presentatie op de kinderleeftijd zijn de symptomen vaak minder acuut dan in de neonatale periode. De oorzaak van deze latere presentatie is vaak een combinatie van de volgende factoren:

1. Mildere mutatie met nog enige rest enzymactiviteit.
2. Gunstige externe omstandigheden zoals het uitblijven van: lang vasten, eiwit overbelasting en/of katabolisme.

Symptomen:

- Voedingsproblemen, braken, failure to thrive, chronische neurologische problemen (gedragsstoornissen), intermitterende episodes van encefalopathie met lethargie, ataxie en epilepsie.

Vanwege de aspecifieke klachten kan vertraging optreden tot het stellen van de diagnose. Soms wordt de diagnose pas gesteld na het optreden van een encefalopathie met daarbij een progressieve ontwikkelingsachterstand of tijdens een acute ontregeling.

Adolescenten en volwassenen

Presentatie bij adolescenten of volwassenen wordt vaak gekenmerkt door chronische neurologische en psychiatrische problemen, soms ook met gastrointestinale klachten (misselijkheid, aversie voor eiwitrijke producten zoals vlees). Op iedere leeftijd kan (sub)acute verslechtering van de neurologische functie optreden, soms gevolgd door coma.

Symptomen:

- Chronische neurologische- en psychiatrische symptomen: gedragsproblemen, intermitterende episodes van desoriëntatie, lethargie, psychosen, herhaaldelijk encefalopathie meestal geassocieerd met hoge eiwitname, stress of katabolisme (bij vasten of infectie).

Laboratorium bevindingen bij presentatie:

Hyperammoniëmie met aanvankelijk vaak respiratoire alkalose. Soms milde acidose bij respiratoire en circulatoire insufficiëntie. Echter niet vergelijkbaar met acidose bij stoornissen in het metabolisme van de organische zuren. Bij intermitterende klachten kan het plasma-ammoniak genormaliseerd zijn in klachtenvrije perioden.

Niveau 3	In een onderzoek onder 177 patiënten met een ureumcyclusdefect (UCD) worden 23 patiënten met CPS1D beschreven. 83% Van hen presenteerde zich op neonatale leeftijd tov 13% op late leeftijd (van 4% is het moment van presentatie onbekend). (Kido et al., 2011)
Niveau 2	Van de neonaten met een acute presentatie van UCD is bij 50% respiratoire alkalose aanwezig. (Nassogne et al., 2005)
Niveau 3	De mate van onomkeerbare hersenschade door hyperammoniëmie is afhankelijk van de hersenrijping, de hoogte en duur van ammoniak blootstelling. Ernstige hersenschade wordt dus met name gezien bij langdurige hyperammoniëmie met serumammoniak waarden $\geq 180 \mu\text{mol/l}$ in de eerste twee levensjaren. (Braissant, 2010; Iyer et al., 2012; Kido et al., 2011)

2.2 Diagnostiek

Bij hyperammoniëmie:

- Bloed:
 - Ammoniak, vervolgen in het kader van behandeling.
 - Bloedgas analyse, elektrolyten, lactaat, glucose, ASAT, ALAT, albumine, stolling, plasma aminozuren (glutamine), vrije carnitine en acylcarnitine profiel.
- Urine: urine orootzuur, organische zuren en aminozuren.

Te verwachten afwijkingen CPS1D:

- Plasma aminozuren analyse: verhoging glutamine, verlaagd citrulline en arginine.
- Urine: laag/normaal orootzuur.
- Gouden standaard: mutatie analyse.
- Enzymdiagnostiek: partiële of complete CPS1 deficiëntie.

Aanvullend onderzoek:

- Op indicatie.
- Onderzoek naar CPS1D bij familieleden. Verwijzing klinisch geneticus voor risicobepaling in de familie.

2.3 Behandeling

De behandeling van patiënten met CPS1D bestaat uit twee delen: behandeling van de acute situatie en de lange termijn behandeling.

De doelen van de behandeling zijn:

- Acute behandeling:
 - Neurologische schade voorkomen door snel herstel van hyperammoniëmie en vermindering van ammoniakproductie.
- Lange termijn behandeling:
 - Voorkomen van lange termijn effecten van hyperammoniëmie, het op tijd onderkennen en behandelen van complicaties.

Niveau 2	Retrospectief onderzoek onder 88 patiënten met een UCD laat zien dat de mortaliteit significant is verbeterd met de 'nieuwe' behandeling (beperking natuurlijk eiwit, aminozuren suppletie, toediening van arginine/citrulline en ammoniakwegvangers) in vergelijking tot de 'oude' behandeling met een eiwitbeperkt dieet. Het aantal geretardeerde patiënten in de 'nieuwe' groep is echter significant hoger. (Bachmann, 2003)
----------	--

Acute behandeling

Behandeling van hyperammoniëmie als gevolg van een ureumcyclusdefect vindt plaats in een metabool centrum. Een hyperammoniëmie bij een UCD dient onmiddellijk behandeld te worden. Dit kan met behulp van het individuele noodprotocol, aangevuld met het protocol voor hyperammoniëmie van het metabole centrum.

Noodprotocol

Acute metabole ontregeling bij patiënten met CPS1D kan voorkomen bij een normale, milde infectie of na een periode van vasten (bijvoorbeeld voor een operatieve ingreep of onderzoek). Voor iedere patiënt met CPS1D moet een individueel noodprotocol worden opgesteld. Hierin staan de therapeutische richtlijnen beschreven bij ziek zijn met onvoldoende calorische intake, bij braken, diarree en/of koorts en bij operatieve ingrepen. Voor extra toelichting met betrekking tot het noodprotocol, zie de hoofdstukken begeleiding '[kinderen](#)' en '[volwassenen](#)'.

Lange termijn behandeling

De lange termijn behandeling van patiënten met CPS1D bestaat uit een natuurlijk eiwitbeperkt dieet eventueel aangevuld met essentiële aminozuren, medicatie en een individueel noodprotocol in geval van ziekte en dreigende ontregeling (zie ook bij acute behandeling). Levertransplantatie wordt toenemend als therapeutische optie gezien bij patiënten met een ureumcyclusdefect.

De doelen van de behandeling zijn:

- Goede groei- en voedingstoestand waarborgen.
- Minimaliseren vorming van toxische metaboliëten waardoor neurologische- en orgaanschade wordt voorkomen.
- Anabolisme handhaven. Katabolisme als oorzaak voor ontregeling voorkomen of zo snel mogelijk opheffen.
- Ondersteuning en behandeling bij neurologische problemen.

Dieet

De dieetbehandeling bestaat uit een aantal pijlers:

Beperking van de hoeveelheid natuurlijk eiwit.

Suppletie van essentiële aminozuren.

Voldoende calorische inname en vermijden van vasten.

Zo nodig suppletie van essentiële vetzuren, vitamines en mineralen.

Eiwitbeperkt dieet

Het doel van het natuurlijk eiwitbeperkte dieet is om inname van stikstof te minimaliseren.

Hierdoor zal de verwerking van stikstof in de ureumcyclus afnemen en wordt het vrijkomen van ammoniak beperkt. De tolerantie voor natuurlijk eiwit wordt onder andere bepaald door de mate van enzymdeficiëntie, de leeftijd en groei van de patiënt, als mede de gezondheidsstatus en de mogelijkheid om met behulp van medicatie stikstof uit te scheiden. De tolerantie voor natuurlijk eiwit kan variëren van soms minder dan 0.5 g/kg/dag bij adolescenten tot > 1,2 gr/kg/dag bij sommige jonge kinderen in de groei. Het dieet bevat dikwijls 50% van de ADH natuurlijk eiwit volgens normen van de FAO/WHO. Bij een geringe natuurlijk eiwittolerantie wordt het dieet aangevuld met een specifiek aminozuurpreparaat met essentiële aminozuren. Een te geringe eiwitinname leidt tot deficiënties, afwijkende lengtegroei, gewichtsverlies, huidafwijkingen en verhoogt juist de kans op ontregeling van het metabolisme. Suppletie van essentiële aminozuren helpt naast het voorkomen van eiwitdeficiëntie bij eliminatie van stikstof, door vorming van niet-essentiële aminozuren.

Of de juiste hoeveelheid eiwit wordt bereikt (totaal van natuurlijk eiwit en aminozuursuppletie) wordt bepaald aan de hand van de totale eiwitbehoefte voor de leeftijd en het gewicht. Dit wordt gecontroleerd aan de hand van de groei (gewicht, lengte en hoofdomtrek) en laboratorium onderzoek (Carbasius Weber et al., 2011a).

De hoeveelheid natuurlijk eiwit wordt bij voorkeur geleverd door gewone voedingsmiddelen (combinatie van hoge en lage biologische beschikbaarheid) aangevuld met speciale eiwitarme dieetproducten. Wanneer het niet lukt om de benodigde hoeveelheid natuurlijk eiwit te eten, kan deze in de vorm van (een afgemete hoeveelheid) sondevoeding alsnog worden gegarandeerd. De hoeveelheid natuurlijk eiwit en de hoeveelheid aminozuurpreparaat dienen bij voorkeur verdeeld over de dag te worden ingenomen.

Voldoende calorische intake en vermijden van vasten

Om anabolisme te realiseren is naast een optimaal eiwitaanbod een adequate inname van energie nodig. Met behulp van verschillende dieetpreparaten en eventueel (aanvullende) voeding per sonde kan de benodigde hoeveelheid energie worden gegarandeerd.

Het is eveneens belangrijk de vastentijd te beperken op geleide van leeftijd, groei en bij aanwezigheid van ziekte en/of slechte orale intake overdag. Voor kinderen tot de leeftijd van 1½ – 2 jaar is soms nachtelijke sondevoeding geïndiceerd.

Essentiële vetzuren

Bij patiënten met een eiwitbeperkt dieet worden regelmatig lage waarden van essentiële vetzuren gezien. Suppletie van omega-3, docosahexaeenzuur (DHA) en omega-6 vetzuren dient te worden overwogen.

Vitamines en mineralen

Meestal zijn vitamines, mineralen en spoorelementen toegevoegd aan de aminozuurpreparaten. Indien geen of weinig aminozuurpreparaat wordt gebruikt maar wel een (matig) eiwitbeperkt dieet wordt aangehouden, kan het nodig zijn om bepaalde vitamines, mineralen en spoorelementen te suppleren. Het is wenselijk om regelmatig de inname van vitamines en mineralen te berekenen, de volwaardigheid te beoordelen en/of de spiegels te meten (Haeberle et al., 2012).

Zuigelingenvoeding

Gebruik van borstvoeding is in sommige gevallen, en onder strikte condities, mogelijk. Soms is het hierbij nodig om de eiwitinname te beperken door voorafgaande aan de borstvoeding on demand eerst een bepaalde hoeveelheid (eiwitvrije) dieet flesvoeding te geven.

Wanneer voeding per fles wordt gegeven kan de hoeveelheid natuurlijk eiwit (uit zuigelingenvoeding of moedermelk) op de tolerantie en groei afgestemd worden (Haeberle et al., 2012).

Niveau 2	Bij patiënten met eiwitbeperkte (natuurlijk eiwit en eiwit uit aminozuurpreparaat) voeding worden lagere serum waarden van essentiële vetzuren vastgesteld (omega-3) dan bij mensen met een normaal dieet. (Vlaardingerbroek et al., 2006)
Niveau 4	Drop en salmiak bevatten stikstof. Theoretisch gezien zou innamen het aanbod van stikstof verhogen. Onderzoek hiernaar is alleen verricht bij ratten waarbij een zeer hoge dosis ammoniumchloride werd toegediend om een hyperammoniëmie te bereiken (100mg/kg, 3x per week). (Zschocke and Hoffmann, 2004) (Thenmozhi and Subramanian, 2010)

Medicatie

Citrulline of arginine

Bij patiënten met CPS1D worden vaak lage plasma waarden van arginine gezien. Suppletie van L-arginine of L-citrulline (de precursor van L-arginine) dient ter voorkoming van argininedepletie en het verhoogt de excretie van stikstof via de urine. Het vermogen van de ureumcyclus verbetert door de beschikbaarheid van deze ureumcyclus intermediären. L-citrulline wordt als onderhoudsmedicatie gegeven. L-arginine wordt met name gebruikt in de acute fase vanwege de IV-toedieningsvorm.

Dosis: L -citrulline oraal, 100-200mg/kg/dag, maximaal 6g/dag.

L-arginine in de Acute Fase: Oplaad 250(-400) mg/kg (1-2mmol/kg) als bolus in 90-120 min, daarna 250 mg/ kg/ dag (1.2 mmol/kg/dag), maximaal 6g/dag.

Niveau 4	L-arginine is een essentieel aminozuur in alle patiënten met UCD (behalve bij ARG1D) en moet vanwege de beperkte synthese gesuppleerd worden, dan wel als zijn precursor L-citrulline. Er zijn geen vergelijkende studies verricht naar de efficiëntie van L-citrulline vs L-arginine. (Haeberle et al., 2012)
----------	---

Natriumbenzoaat en natriumfenylbutyraat

Benzoaat en fenylacetaat conjugeran respectievelijk met de aminozuren glycine en glutamine. De gevormde producten, hippuraat en fenylacetylglutamine kunnen via de urine worden uitgescheiden. Glycine bevat 1 stikstof atoom, glutamine 2, waardoor vorming van ammoniak wordt verminderd. Bij gebruik van natriumbenzoaat en/of natriumfenylbutyraat moet het serum kalium worden gecontroleerd ivm het voorkomen van hypokaliëmie door verhoogde renaal kalium verlies. Ivm de vorming van benzoylcarnitine kan een tekort aan carnitine ontstaan waarvoor suppletie geïndiceerd is.

In de literatuur zijn aanwijzingen dat het gebruik van grote hoeveelheden natriumfenylbutyraat tekorten kan veroorzaken aan branched chain aminozuren (BCAA) waardoor suppletie van BCAA zinvol is. Hiervoor kan men gebruik maken van speciale aminozuur preparaten (Scaglia, 2010)(Haeberle et al., 2012).

Dosis: Natriumbenzoaat oraal: 250-400 mg/kg/dag, max 12 g/dag.

Natriumfenylbutyraat oraal: <20 kg: ≤ 250 mg/kg/dag, >20kg: ≥5g/m²/dag, max 12 g/dag.

Om bijwerkingen als mucositis of gastritis te voorkomen wordt aangeraden om de medicijnen 4 maal daags gedurende de maaltijd in te nemen met voldoende vocht.

Bij hyperammoniëmie kan ook gekozen worden voor een combinatiepreparaat: Ammonul, toediening IV dmv een centrale lijn. Deze bevat natriumfenylacetaat en natriumbenzoaat 10%/10%.

Niveau 4	Serum/plasma waarden van natriumbenzoaat/natriumfenylbutyraat en plasma waarden van arginine moeten worden gecontroleerd indien hoge of frequent herhaalde dosis wordt gegeven. (Haeberle et al., 2012)
Niveau 4	Benzoaat en Fenylbutyraat conjugereren respectievelijk met de aminozuren glycine en glutamine tot hippuraat en fenylacetylglutamine waarna excretie via de urine plaatsvindt. Er zijn geen dose-finding onderzoeken uitgevoerd. Advies wordt gegeven op basis van biochemische informatie en expert opinion. (Saudubray et al., 2011)
Niveau 4	In sommige patiënten is een hogere dosis nodig van natriumbenzoaat/natriumfenylbutyraat dan het genoemde advies.. De door FDA en EMA goedgekeurde dosis is 450-600mg/kg/dag in kinderen < 20 kg en >20 kg: 9.9-13 g/m ² /dag. (Haeberle et al., 2012)
Niveau 4	Zowel natriumbenzoaat als natriumfenylbutyraat zijn veilig bevonden bij gebruik met de aanbevolen dosering. In veel Europese centra zou natriumbenzoaat de voorkeur hebben, omdat natrium fenylbutyraat een histone 1,2 deacetylase remmer is waarbij mogelijk, nog onbekende, lange termijn bijwerkingen kunnen optreden. Ook zijn bij het gebruik van natriumfenylbutyraat enkele bijwerkingen beschreven (menstruele dysfunctie, verminderde eetlust, onaangename lichaamsgeur, BCAA depletie). (Haeberle et al., 2012) (Scaglia, 2010)
Niveau 4	Neomycine en metronidazol worden gebruikt om de hoeveelheid ammoniak die door de darmbacteriën wordt geproduceerd te verminderen. Er is geen evidence die deze behandeling ondersteunt. (Haeberle et al., 2012)

Vaccinaties

Patiënten met CPS1D krijgen de vaccinaties volgens het schema van het Rijksvaccinatieprogramma (RVP). 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 ter voorkoming van koorts en pijn.

Niveau 3	Vaccinaties zijn niet bekend als oorzaak voor metabole ontregeling bij patiënten met UCD, ondanks het potentiële risico op koorts. (Haeberle et al., 2012; Morgan et al., 2011)
----------	---

Anticonceptie

Het is belangrijk om patiënten met CPS1D 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.

Te vermijden medicatie

Na gebruik van enkele medicijnen is een metabole ontregeling beschreven bij patiënten met een UCD. Het is verstandig zorgvuldig af te wegen of gebruik van de volgende medicatie noodzakelijk is: valproaat en L-asparaginase/pegaspargase.

In mindere mate: topiramate, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, furosemide, hydrochloorthiazide en salicylaten (Haeberle et al., 2012).

Levertransplantatie

Levertransplantatie heeft de afgelopen jaren een steeds belangrijkere rol ingenomen in de behandeling van ureumcyclusdefecten. Na een transplantatie verbetert de kwaliteit van leven doordat medicatiegebruik en dieet kan worden gestaakt of verminderd, daarnaast leidt het tot vermindering van ziekenhuisopnames. Er wordt geen verbetering gezien op het gebied van reeds bestaande neurologische schade. Na de transplantatie zullen immunosuppressiva worden gestart en is langdurige follow-up geïndiceerd.

Levertransplantatie moet overwogen worden bij patiënten met herhaaldelijk metabool ontregelen ondanks behandeling en bij een slechte compliantie. Bij al bestaande ernstige neurologische schade staat de rol van transplantatie ter discussie.

Idealiter wordt transplantatie uitgevoerd vanaf de leeftijd van 3 maanden en/of een lichaamsgewicht van 5kg en vóór het eerste levensjaar. Met het verbeteren van de transplantatietechniek neemt de 5-jaars overlevingskans toe tot bijna 90% bij kinderen met een ureumcyclusdefect (Morioka et al., 2005; Saudubray et al., 2011).

Niveau 2	De overlevingskans bij patiënten met een UCD is hoger na lever transplantatie in vergelijking tot de groep zonder levertransplantatie ($p=0.06$) met een 10-jaars overleving van 94.1% vs 81.5%. Na transplantatie had 91% van de patiënten (40/44) geen medicatie of dieet voor zijn UCD nodig. (Kido et al., 2011)
Niveau 2	Geadviseerd wordt om, indien er een indicatie is voor een levertransplantatie, deze uit te voeren vanaf 3 maanden/5kg en vóór het eerste levensjaar ivm het laagste complicatierisico, de beste overlevingskans en de beste neurologische uitkomst. (Haeberle et al., 2012; Kido et al., 2011)

Complicaties

Neurologische problemen

Neurologische uitkomst is bij patiënten met ureumcyclusdefecten, ondanks de huidige behandeling, vaak suboptimaal. Met name de cognitie en motoriek zijn vaak aangedaan. Daarnaast kunnen tekenen van cerebraal palsy, metabolic stroke, epilepsie of corticale blindheid worden gezien. Zowel de leeftijd van presentatie, de hoogte van de ammoniakconcentratie, de duur van het coma en de mate van enzymdeficiëntie hebben een sterke correlatie met de prognose. Daarnaast blijft gedurende het leven een constante dreiging van mortaliteit en morbiditeit door hyperammonie bij metabole ontregeling (Enns, 2008; Kido et al., 2011).

Voedingsproblemen

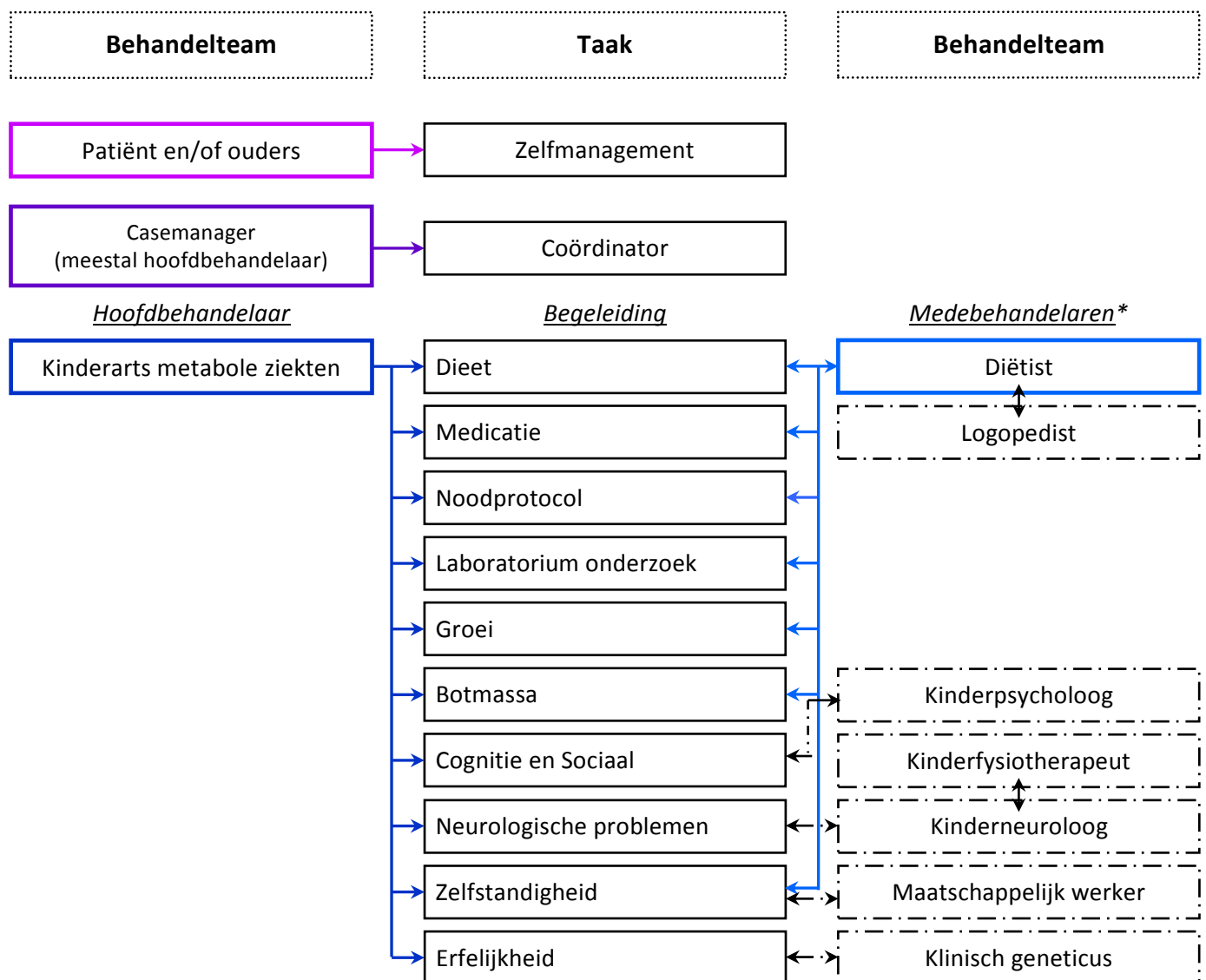
Voedingsproblemen worden vaak gezien bij patiënten met ureumcyclusdefecten. Groeiachterstand en osteoporose kunnen voorkomen ten gevolge van voedingstekorten of anorexie.

Voedingsproblemen zijn vaak het gevolg van diverse factoren: aversie tegen de eiwitarme producten, het aminozuurpreparaat of na (tijdelijke) sondevoeding, bijwerking van diverse medicijnen, door neurologische schade of door negatieve effecten van verhoogde metabolieten. Bij kinderen is (aanvullende) sondevoeding soms geïndiceerd en het wordt bij jonge kinderen zelfs aanbevolen. Daarnaast moet orale voeding wel worden aangemoedigd om voedselaversie te voorkomen (Carbasius Weber et al., 2011b).

In de hoofdstukken begeleiding 'kinderen' en 'volwassen' wordt verder ingegaan op de complicaties.

Niveau 3	Hyperammoniëmie leidt tot toename van glutamine in astrocyten waardoor hersenoedeem, gestoorde groei van neurieten, defecten in zenuwcel migratie of hypomyelinisatie en celdood. Dit kan leiden tot hersenweefsel atrofie, ventrikel vergroting, demyelinisatie of grijze en witte stof hypodensiteit. (Bireley et al., 2012; Braissant, 2010)
Niveau 3	Er is een duidelijke relatie tussen de hoogte van de ammoniak-piek gedurende de eerste presentatie en de cognitieve ontwikkeling. Onderzoek onder 151 patiënten met UCD laat mentale retardatie zien bij 14% van de patiënten met een piek ammoniak concentratie tussen de 60-180 $\mu\text{mol/l}$ en bij 51% van patiënten met een concentratie $> 360 \mu\text{mol/l}$. (Kido et al., 2011)
Niveau 3	Retrospectief onderzoek onder 217 kinderen met een late presentatie van UCD liet matig tot ernstige neurologische beperkingen zien bij 43% van de patiënten. (Enns, 2008)

3 Begeleiding – Kinderen



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

3.1 Patiënt en/of ouders

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

3.2 Casemanager

- Deze taak wordt meestal vervuld door de hoofdbehandelaar (kinderarts metabole ziekten) maar kan ook worden beoefend door bijvoorbeeld een gespecialiseerd verpleegkundige of een andere zorgverlener.
- Is coördinator van het gehele zorgtraject voor de patiënt, ouders en medebehandelaren.
- Houdt overzicht over het gehele behandelproces.
- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Ziet erop toe dat afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Verzorgt een actuele en schriftelijk versie van het noodprotocol voor de medische status, patiënt/ouders en overige hulpverleners, inclusief contactgegevens voor overleg.

3.3 Kinderarts Metabole Ziekten

- Is voor patiënten tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Is verantwoordelijk voor het verschaffen van relevante informatie over de aandoening en over de patiënt aan de andere behandelaren.
- Is verantwoordelijk voor de terugkoppeling van de bevindingen van andere behandelaren en incorporeert deze zo nodig in de verdere behandeling en begeleiding.
- Informeert globaal één keer per jaar de eigen huisarts van de patiënt over de algehele gezondheid en het ziekteverloop. Indien van toepassing, wordt ook globaal één keer per jaar de kinderarts in het streekziekenhuis geïnformeerd over de algehele gezondheid en het ziekteverloop.
- Stelt de patiënt en ouders op de hoogte van beschikbare patiënteninformatie en de patiëntenvereniging.
 - Patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS).
 - Patiënteninformatie over CPS1D via de website van VKS (www.stofwisselingsziekten.nl).
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar, eventueel via de dienstdoend van de algemene kindergeneeskunde.
- De kinderarts is op de achtergrond betrokken bij opnames voor andere redenen dan CPS1D, zodat hij kan adviseren over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling. De kinderarts wordt hierover op de hoogte gebracht door de arts die de patiënt opneemt of door ouders.
- Rond de leeftijd van 18 jaar vindt transitie plaats van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. De kinderarts is verantwoordelijk voor de begeleiding van de patiënt en ouders bij deze overgang. Daarnaast zorg hij voor een volledige en overzichtelijke overdracht waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden.

Poliklinische controles

De frequentie 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 plaats volgens het onderstaande schema.

<u>Leeftijd</u>	<u>Frequentie</u>
0 - 1 jaar	1 - 4 x per 3 maanden
1 - 3 jaar	3 - 5 x per jaar
3 - 18 jaar	2 - 4 x per 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. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten aan van belang:

Dieet

- Problemen:
 - Balans goede hoeveelheid eiwit en goede metabole instelling.
 - Voedingsdeficiënties ten gevolge van een aangepast dieet.
 - Anorexie en eetproblemen.
 - Compliantie problemen.
- Methode:
 - Laboratorium onderzoek (zie kopje 'laboratorium onderzoek').
 - Controle lengte, gewicht en schedelomtrek (zie ook kopje 'groei').
 - Anamnese naar tekenen van deficiëntie: bv. Haaruitval of matige haargroei.
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet en/of eetproblemen.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en dieet.
 - Bespreken van laboratorium uitslagen van de afgelopen periode en suppleer zo nodig/mogelijk deficiënties.
 - Soms continue sondevoeding 's nachts tot de leeftijd van 1½ – 2 jaar, daarna volstaat late avondvoeding.
 - Overweeg (nachtelijke) sondevoeding bij eetproblemen/anorexie.
 - Begeleiden van de patiënt bij psychosociale kwesties met betrekking tot het dieet.
- Doorverwijzing:
 - Bij eetproblemen overweeg (naast dietaire ondersteuning) doorverwijzing naar een logopedist, kinderpsycholoog of maatschappelijk werker voor verdere begeleiding.

Medicatie:

- Evaluatie van:
 - Compliantie problemen.
 - Bijwerkingen.
 - Werking/dosering.
- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met medicatie en/of bijwerkingen.
 - Laboratorium onderzoek (zie kopje 'laboratorium onderzoek')

Noodprotocol en operatieve ingrepen

Uitgangspunt:

- Opsporen en snel behandelen van onderliggende oorzaak van (dreigende) katabole situatie. Patiënt en/of ouders moeten duidelijk geïnstrueerd zijn over/om:
 - De noodzaak van het noodprotocol.
 - De inhoud van het noodprotocol.
 - Wanneer zij contact moeten opnemen met hun behandelaar.
 - Het protocol te allen tijde beschikbaar te hebben.

Voor elke patiënt wordt een individueel noodprotocol opgesteld. Hierin staat:

- Welke acties een patiënt thuis kan ondernemen indien hij katabool dreigt te worden (ongeacht de oorzaak).

- Wanneer een patiënt contact op moet nemen met de behandelend arts of diens waarnemer, en hoe de patiënt deze 24/7 kan bereiken.
- Duidelijke instructies voor behandelaar bij dreigende ontregeling:
 - Welke maatregelen kunnen er worden genomen.
 - Welke parameters zijn van belang.
 - Welke behandeling moet wanneer worden ingesteld.
- Aparte paragraaf met maatregelen indien een patiënt nuchter moet zijn voor een ingreep, onderzoek of operatie.

Bijzonderheden bij CPS1D:

- Bewaak anabolisme door hoge dosis glucose en zo nodig vetten.
 - Eiwit kan worden hergeïntroduceerd als plasma ammoniak is $< 100 \mu\text{mol/l}$. Idealiter duurt de eiwitvrije periode niet langer dan 24-48 uur.
 - Overweeg dialyse bij hyperammoniëmie.
 - Tref voorbereiding als plasma ammoniak is $> 250 \mu\text{mol/l}$ en bij duidelijke encefalopathie.
- Start dialyse indien het ammoniak niet daalt 3-6 uur na het starten van de behandeling.

Niveau 4	Het gebruik van carbamoylglutamaat is effectief en veilig gebleken bij de behandeling van hyperammoniëmie met uiteenlopende oorzaken. Carbamoylglutamaat is een synthetisch analoog van NAG en activeert CPS1D. Er zijn casu beschreven waarbij behandeling met carbamoylglutamaat verlaging van de ammoniak en glutamine waarden gaf in patiënten met (milde) CPS1-deficientie. (Daniotti et al., 2011; Kuchler et al., 1996)
Niveau 4	Er zijn geen evidence based data over de serumwaarden van ammoniak waarop dialyse moet worden gestart. (Saudubray et al., 2011)
Niveau 2	Vergelijkend onderzoek laat zien dat het gebruik van Continue Venoveneuse Hemodialyse (CVVHD) bij hyperammoniëmie, ook bij neonaten, een significant snellere reductie van ammoniak, een lagere mortaliteit en een betere uitkomst geeft, in vergelijking tot Continue Peritoneale Dialyse (CPD). (Arbeiter et al., 2010)

Laboratorium onderzoek

- Metabole controle
 - Er zijn geen parameters waar strikt op kan worden gevaan.
 - Frequentie globaal gelijk aan schema poliklinische controle. Vaker op indicatie.
 - Bloed: Ammoniak, aminozuren, kalium, natrium en vrij carnitine.
- Overig routine laboratorium onderzoek, ivm met opsporen complicaties en deficiënties.
 - Frequentie globaal 1 keer per jaar, vaker op indicatie:
 - Bloedbeeld met differentiatie.
 - Leverenzymen: ASAT, ALAT, AF, γ -GT.
 - Voedingsdeficiënties: Essentiële vetzuren, vit B1, vit B12 en vit D, magnesium, selenium en zink. Overweeg stolling: PT en APTT (reflecteert vit K-status).
 - Overweeg botstatus indien afwijkende dexascan: PTH, alk fos, calcium fosfaat, osteocalcine, NTX.

Beleid:

U spreekt af met de patiënt en/of ouders wanneer de uitslagen van het laboratorium met hen worden besproken.

Groei

Problemen:

Achterblijvende lengtegroei als gevolg van niet-optimale metabole instelling of te geringe eiwit-inname.

- Gewichtproblemen als gevolg van afwijkend eetpatroon of een te geringe eiwit-inname.
- Voedingsdeficiënties ten gevolge van een aangepast dieet.
- Methode:
 - Lengte, gewicht en schedelomtrek meten bij poliklinische controle, groeicurve bijhouden.
- Beleid:
 - Bij afwijkende lengtegroei of gewicht:
 - Metabole instelling verbeteren door aanpassing van het dieet.
 - Overweeg nachtelijke sondevoeding.

Botmassa

- Methode:
 - DEXA-scan of meting van botturnover-parameters.
- Eerste scan: vanaf globaal 4 jaar.
- Herhalen: globaal elke 5 jaar tenzij eerder noodzakelijk op basis van voorgaande resultaten.
- Beleid:
 - Indien normale botdichtheid (T-score > 0 SD):
 - Herhaling DEXA-scan na globaal 5 jaar.
 - Indien laag-normale botdichtheid (T-score 0 tot -1 SD):
 - Leefstijl adviezen (lichamelijke activiteit).
 - Dieetadviezen (calcium, vitamine D).
 - Herhaling DEXA scan na globaal 2 à 3 jaar.
 - Indien verlaagde botdichtheid (T-score < -1 SD):
 - Leefstijl adviezen (lichamelijke activiteit).
 - Overweeg suppletie calcium, vitamine D.
 - Herhaling DEXA scan na globaal 1 à 2 jaar.

Niveau 3	Onderzoek bij jong volwassenen met een stoornis van het eiwit metabolisme en een langdurig eiwit beperkt dieet laat een significant lagere bot mineraal dichtheid zien bij de jongens tov de gezonde controlegroep. (Wilcox et al., 2005)
----------	--

Cognitieve en sociale ontwikkeling

Problemen:

Cognitieve ontwikkeling kan achterlopen bij patiënten met CPS1D als gevolg van katabole ontregeling.

- Sociale ontwikkeling kan achterlopen als gevolg van chronische ziekte en intensief dieet.
- Methode:
 - Cognitieve screening globaal op de leeftijd van 1 à 2 jaar en 5 jaar, daarna op indicatie.
 - MRI alleen op indicatie.
 - Anamnese van de patiënt en/of ouders ten aanzien van (mogelijke) problemen in het dagelijks leven of binnen het gezin zoals opleiding, sporten, vrije tijd, opvoeding, omgang met een chronische ziekte, problemen binnen gezin of familie, voorlichting geven aan derden en voorbereidingen voor vakanties.
- Beleid:
 - Preventie van katabole situatie door gebruik noodprotocol en goede instructies.

- Optimaliseer metabole instelling.
- Patiënt en/of ouder attenderen op tips en adviezen vanuit VKS (www.stofwisselingsziekten.nl).
- Patiënt en/of ouders attenderen op eventuele cursussen voor omgang met chronische ziekten, indien deze binnen het Universitair Medisch Centrum worden aangeboden.
- Doorverwijzing:
- Bij afwijkende cognitieve of sociale ontwikkeling doorverwijzen naar kinderpsycholoog voor verdere evaluatie en eventuele begeleiding.

Neurologische problemen

- Problemen:
 - Motoriek (o.a. vertraagde motorische ontwikkeling, dystonie).
 - Epilepsie.
- Methode:
 - Anamnese van patiënt en/of ouders.
 - Observatie van de patiënt tijdens poliklinische controle.
- Beleid:
 - Bij (verdenking) neurologische problematiek, doorverwijzen naar kinderneuroloog, revalidatiearts of fysiotherapeut voor aanvullend onderzoek en zo nodig begeleiding.

Zelfstandigheid

- Doelstelling:
 - Begeleiding van de patiënt en ouders bij de overgang van de verantwoordelijkheid voor ziekte en behandeling van ouders naar kind.
- Methode:
 - Begeleiding van kind bij het nemen van eigen verantwoordelijkheid door middel van informatieverstrekking over het ziektebeeld.
 - Begeleiding van ouders bij het loslaten van de verantwoordelijkheid door middel van bespreekbaar maken bij poliklinische controle.
- Beleid:
 - Indien extra begeleiding voor ouders of kind gewenst is, overweeg doorverwijzing naar psycholoog of maatschappelijk werker.

Erfelijkheid

- Beleid:
 - Geven van informatie over erfelijkheid van CPS1D.
 - Indien ouders behoefte hebben aan aanvullende uitleg over de erfelijkheid met betrekking tot de gezins- of familiesituatie, overweeg doorverwijzing naar klinisch geneticus.

3.4 Vaste medebehandelaren: diëtist

- Is gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten en is geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de kinderarts.
- De frequentie van controle is afhankelijk van de problemen en omstandigheden. Over het algemeen vinden in de eerste levensjaren vaker controles plaats dan op latere leeftijd. Als tussen de controles nog vragen zijn met betrekking tot het dieet kan telefonisch of (in de meeste centra) via email contact worden opgenomen met de diëtist.

Dieet

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet of eetproblemen.
 - Beoordelen van volwaardigheid van de voeding (bijvoorbeeld via dieetdagboek).
 - Signaleren van indicatie voor neus/maag- of PEG-sonde.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en dieet.
 - Begeleiden van de patiënt en/of ouders bij het volgen van het dieet.
 - Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele toepassingen van voedingsmiddelen, dieetpreparaten en/of supplementen.
 - Aanpassen van dieetadvies op basis van groei en antropometrie.
 - Adviseren van de patiënt en/of ouders bij het zoeken van toegestane voedingsmiddelen en alternatieven.

Overige aandachtspunten

- Groei en voedingstoestand:
 - Probleem: Groeiachterstand als gevolg van afwijkend voedingspatroon.
 - Methode: Beoordelen van voedingstoestand en groeicurve.
 - Beleid: Bij afwijkende voedingstoestand dieet hierop aanpassen.
- Laboratorium uitslagen:
 - Methode: Bespreken van laboratorium uitslagen en bespreken van de effecten en gevolgen van het dieet op deze uitslagen.
 - Beleid: Adviezen geven met betrekking tot eventuele dieetaanpassingen.
- Voedingsstatus:
 - Methode: Beoordelen van volledigheid van het dieet.
 - Beleid: Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele suppletie van voedingsmiddelen, dieetpreparaten en/of supplementen.
- Noodprotocol:
 - Methode: Uitleg geven over het dieetgedeelte van het noodprotocol.
 - Beleid: Bijstellen van het dieetgedeelte van het noodprotocol bij veranderingen.
- Zelfstandigheid van de patiënt:
 - Beleid: Begeleiden van de patiënt (en ouders) bij het nemen (en uit handen geven) van eigen verantwoordelijkheid voor het dieet door uitleg te geven en de patiënt actief te betrekken tijdens controle.
- Psychosociale kwesties:
 - Methode: Vragen naar problemen bij de omgang met het dieet.
 - Beleid: Geven van adviezen over omgang met het dieet (bijvoorbeeld door het geven van extra informatie over het ziektebeeld en dieet en door het aanbieden van keuzemogelijkheden binnen het dieet).

3.5 Overige betrokken zorgverleners

Huisarts

- De behandeling van CPS1D vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- De huisarts kan ondersteuning bieden bij:
 - Bij alledaagse lichamelijke klachten en psychosociale problematiek.
 - Bij de eerste beoordeling van acute problemen, zoals ziek zijn en infecties.
- De huisarts wordt door de kinderarts, nadat de diagnose gesteld is, hierover geïnformeerd.
- De huisarts wordt gemiddeld één keer per jaar op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en CPS1D door de arts metabole ziekten.

- De huisarts kan informatie inwinnen bij de kinderarts metabole ziekten (of het expertise centrum) als er klachten zijn die mogelijk verband kunnen houden met CPS1D.
- De huisarts informeert de kinderarts bij diagnose van andere ziektebeelden en grote beleidswijzigingen die mogelijk van invloed kunnen zijn op CPS1D.

Kinderarts in een niet-academisch ziekenhuis

- De behandeling van CPS1D vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- De kinderarts in een niet-academisch ziekenhuis heeft een belangrijke rol bij:
 - De behandeling van acute situaties met betrekking tot CPS1D. Behandeling vindt dan plaats volgens het noodprotocol, waarbij laagdrempelig overleg kan plaatsvinden met de kinderarts metabole ziekten.
 - Bij begeleiding en behandeling van klachten die niet specifiek gerelateerd zijn aan CPS1D.
- De informatieoverdracht tussen de hoofdbehandelaar en algemeen kinderarts is als volgt:
 - De hoofdbehandelaar informeert de algemeen kinderarts of internist over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld en de actuele gezondheidstoestand.
 - De hoofdbehandelaar zorgt globaal één keer per jaar voor een overdracht over de huidige omstandigheden en het actueel noodprotocol.
 - De algemeen kinderarts stelt de hoofdbehandelaar op de hoogte bij opname en informeert na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname.

Diëtist in een niet-academisch ziekenhuis

- De dieetbehandeling van patiënten met CPS1D vindt plaats primair in een Universitair Medisch Centrum onder begeleiding van een diëtist.
- In specifieke situaties kan er voor worden gekozen om een deel van de begeleiding, met betrekking tot het dieet, in een niet academisch ziekenhuis plaats te laten vinden.
 - Begeleiding van het dieet bij opname in het niet academische ziekenhuis, zo nodig in overleg met de vaste diëtist uit het academische ziekenhuis.
 - Langdurige begeleiding van het dieet vanaf de adolescenten leeftijd bijvoorbeeld bij het nastreven van een gewichtsverandering in verband met over- of ondergewicht.
- Indien is gekozen voor contact met een diëtist in een niet academisch ziekenhuis dan is de informatie overdracht als volgt:
 - De diëtist in het Universitair Medisch Centrum informeert de diëtist in het niet academisch ziekenhuis over het ziektebeeld, het dieet en andere relevante aspecten.
 - De diëtist in het niet academisch ziekenhuis rapporteert na afloop van de begeleiding over het dieet en andere relevante aspecten.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

- Indien de patiënt door een ander specialist in het academisch ziekenhuis wordt opgenomen, wordt de hoofdbehandelaar hierover door de betreffende arts op de hoogte gesteld.
- De kinderarts metabole ziekten is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op CPS1D.
- De betreffende specialist rapporteert na ontslag over het beloop en de bevindingen tijdens opname aan de kinderarts metabole ziekten.

Verpleegkundige

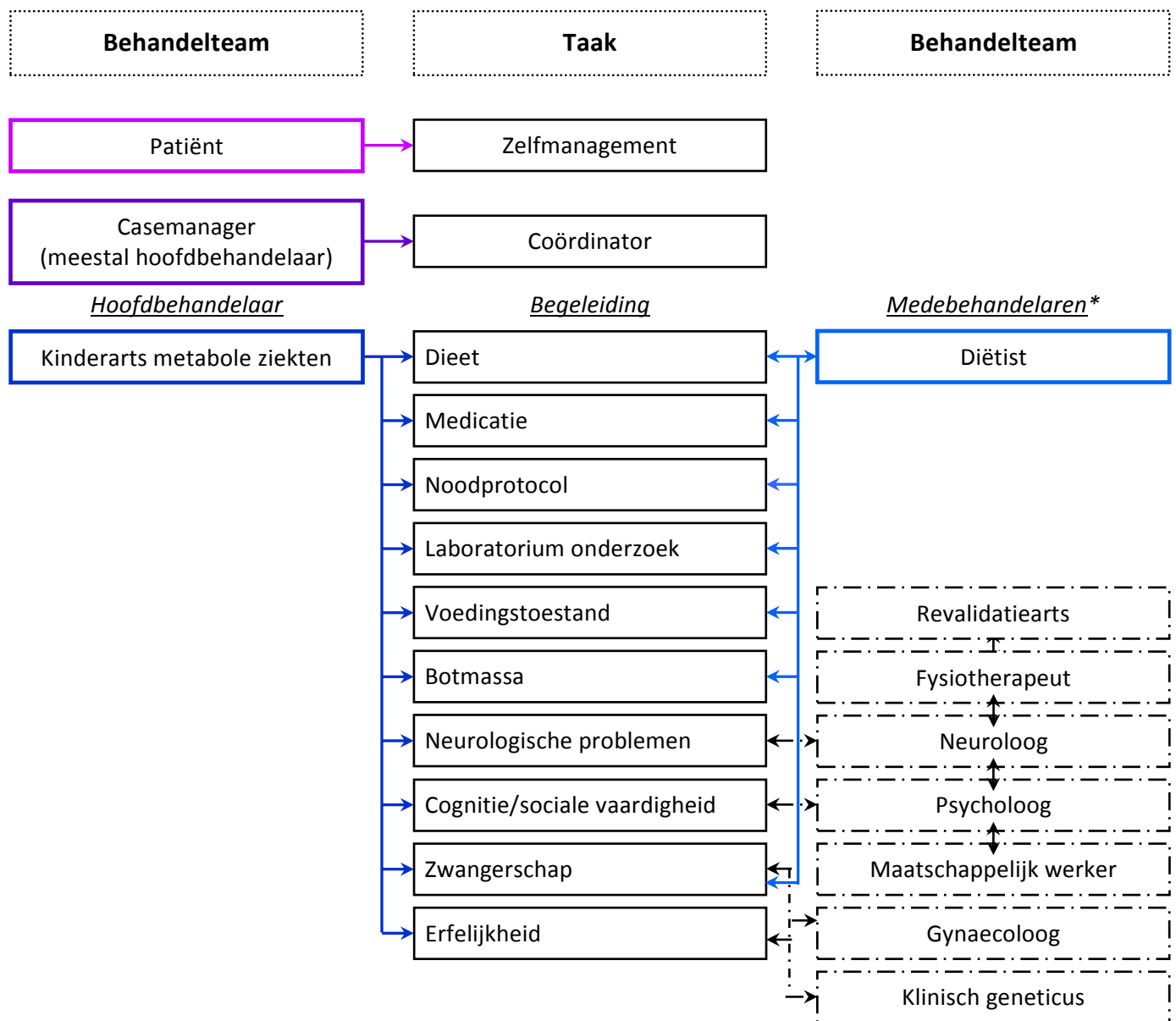
- Verpleegkundigen zijn betrokken bij:
 - De dagelijkse persoonlijke verzorging van de patiënt tijdens klinische opname.
 - Verpleeg-technische handelingen, zoals het inbrengen van een sonde of klysma's.

- Verlenen van medische zorg, zoals observatie van patiënten en toedienen van medicatie.
- Begeleiden van patiënten, zoals bij de omgang van de patiënt met ziekte en behandeling en het bevorderen of aanleren van zelfredzaamheid.

Apotheker

- De apotheker verstrekt de voorgeschreven en zelfzorg medicijnen aan de patiënt. Hierbij heeft hij aandacht voor mogelijke interacties, bijwerkingen en contra-indicaties.
- De apotheker adviseert de patiënt over de wijze van gebruik van het medicijn en de bijwerkingen.
- De apotheker geeft desgevraagd advies aan de hoofdbehandelaar over eventuele alternatieven voor de voorgeschreven medicatie.

4 Begeleiding – Volwassenen



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

4.1 Patiënt

- Is verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan de patiënt zelf denkt dat het van belang is voor het ziekte- of zorgproces.
- Is mede verantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject.

4.2 Casemanager

- Deze taak wordt meestal vervuld door de hoofdbehandelaar (Internist metabole ziekten) maar kan ook worden beoefend door bijvoorbeeld een gespecialiseerd verpleegkundige of een andere zorgverlener.
- Is coördinator van het gehele zorgtraject voor de patiënt en medebehandelaren.
- Houdt overzicht over het gehele behandelproces.
- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Ziet erop toe dat afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Verzorgt een actuele en schriftelijke versie van het noodprotocol voor de medische status, patiënt en overige hulpverleners, inclusief contactgegevens voor overleg.

4.3 Internist metabole ziekten

- Is voor patiënten vanaf ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Indien geen internist metabole ziekten in het UMC aanwezig is, kan deze functie worden overgenomen door een arts metabole ziekten in samenwerking met een internist.
- Is verantwoordelijk voor het verschaffen van relevante informatie over de aandoening en de patiënt aan de andere behandelaren.
- Is verantwoordelijk voor de terugkoppeling van de bevindingen van andere behandelaren en incorporeert deze zo nodig in de verdere behandeling en begeleiding.
- Informeert indien nodig de eigen huisarts van de patiënt over de algehele gezondheid en het ziekteverloop. Indien van toepassing wordt ook de internist in een niet-academisch ziekenhuis geïnformeerd over de algehele gezondheid en het ziekteverloop.
- Stelt de patiënt op de hoogte van beschikbare patiënteninformatie en de patiëntenvereniging.
 - Patiëntenvereniging voor Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten (VKS).
 - Patiënteninformatie via de website van VKS (www.stofwisselingsziekten.nl).
- De internist altijd bereikbaar voor overleg bij opnames voor andere redenen dan CPS1D, zodat hij over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling kan adviseren. De internist wordt hierover op de hoogte gebracht door de arts die de patiënt heeft opgenomen of door de patiënt.

Poliklinische controles:

Globaal vindt twee maal per jaar poliklinische controle plaats. Bij veranderingen, zoals zwangerschap, zullen 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. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten van belang:

Dieet

Methode:

- Anamnese over eventuele problemen met het dieet en/of eetproblemen.

- **Beleid:**
 - Bespreken van eventuele dieetproblemen.
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en dieet.
 - Begeleiden van de patiënt bij psychosociale kwesties met betrekking tot het dieet.
- **Doorverwijzing:**
 - Bij eetproblemen overwegen doorverwijzing naar psycholoog voor verdere begeleiding.

Medicatie:

- **Evaluatie van:**
 - Compliantie problemen.
 - Bijwerkingen.
 - Werking/dosering.
- **Methode:**
 - Anamnese over eventuele problemen met medicatie en/of bijwerkingen.

Noodprotocol en operatieve ingrepen

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

Laboratorium onderzoek

- **Metabole controle:**
 - Er zijn geen parameters waar strikt op kan worden gevaren.
 - Frequentie globaal gelijk aan schema poliklinische controle. Vaker op indicatie.
 - Bloed: Ammoniak, aminozuren, elektrolyten (kalium, natrium, magnesium) en vrij carnitine.
- **Overig routine laboratorium onderzoek, ivm met opsporen complicaties en deficiënties.**
 - Frequentie globaal 1 keer per jaar, vaker op indicatie:
 - Bloedbeeld met differentiatie.
 - Leverenzymen: ASAT, ALAT, AF, γ-GT, bilirubine.
 - Voedingsdeficiënties: Essentiële vetzuren, vit B1, vit B12 en vit D, magnesium, selenium en zink. Overweeg stolling: PT en APTT (reflecteert vit K-status).
 - Op indicatie botstatus: PTH, alk fos, Calcium fosfaat. Overweeg osteocalcine en NTX.

Beleid:

U spreekt af met de patiënt wanneer de uitslagen van het laboratorium met hem worden besproken.

Voedingstoestand

- Problemen:
 - Gewichtsproblemen als gevolg van afwijkend eetpatroon of een te geringe eiwit-inname.
 - Voedingsdeficiënties ten gevolge van een aangepast dieet.
- Methode:
 - Bepalen BMI tijdens poliklinische controle.
 - Laboratorium onderzoek (zie kopje 'laboratorium onderzoek').
- Beleid:
 - Bij gewichtsproblemen of voedingsdeficiënties begeleiding door diëtist intensiveren.

Botmassa

- Methode:
 - DEXA-scan globaal elke 5 jaar, afhankelijk van de uitgangsbottichtheid.
 - Interpretatie: volgens CBO richtlijn osteoporose.
- Beleid:
Volgens CBO richtlijn osteoporose:
 - Leefstijl adviezen (lichamelijke activiteit).
 - Dieetadviezen (inname calcium, vitamine D).
 - Overweeg suppletie calcium, vitamine D.

Niveau 3	Onderzoek bij jong volwassenen met een stoornis van het eiwit metabolisme en een langdurig eiwit beperkt dieet laat een significant lagere bot mineraal dichtheid zien bij de jongens, tov de gezonde controlegroep. (Wilcox et al., 2005)
----------	---

Neurologische problemen

- Bij (verdenking) neurologische problematiek, doorverwijzen naar neuroloog, revalidatiearts en/of fysiotherapeut voor aanvullend onderzoek en zo nodig begeleiding.
- Bij aanwezigheid motorische beperkingen:
 - Begeleiding door multidisciplinair team.
 - Evaluatie van behoefte aan hulp en hulpmiddelen op basis van huidige functioneren.

Cognitie en sociale vaardigheden

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

Zwangerschap

De fertiliteit wordt waarschijnlijk niet beïnvloed door CPS1D.

- Problemen:
 - Graviditeit heeft invloed op het metabolisme en kan gepaard gaan met hyperemesis, met name in de eerste maanden.

- Verhoogd risico op maternale hyperammoniëmie gedurende het puerperium (tot 2 weken post partum).
- Methode:
 - Bij een zwangerschapswens; Consult internist, gynaecoloog, diëtist en eventueel klinisch geneticus. Informeer over eventuele problemen. Optimaliseer voedingstoestand en metabole instelling.
 - Bij een zwangerschap: Begeleiding door diëtist en internist vanaf de eerste fase. Tevens begeleiding van een gynaecoloog met interesse/ervaring met metabole ziekten.
 - Laboratorium onderzoek naast routine prenataal onderzoek: Serum ammoniak, plasma aminozuren. Overweeg prenatale diagnostiek middels mutatieanalyse.
 - Opstellen van een bevallingsplan.
- Beleid:
 - Denk bij een sectio caesarea/infectie/hyperemesis gravidarum aan het gebruik van het noodprotocol.
 - Partus in een metabool centrum:
 - Voorkom katabolisme durante/post partum door voldoende intake, overweeg een continue glucose infuus.
 - Postpartum dienen patiënten minimaal één week opgenomen te blijven ivm de involutie van de baarmoeder waarbij grote hoeveelheden aminozuren kunnen vrijkomen die alsnog tot een ontregeling kunnen leiden.
 - Frequentie lab-controles: plasma-ammoniak dagelijks tot ten minste 5 dagen na de bevalling. Vaker/langer op indicatie.
- Kind:
 - Overerving autosomaal recessief, dus zeer kleine kans op aangedaan kind.
 - Indien (verwachting op) aangedaan kind:
 - Postpartum direct opname voor observatie en lab-onderzoek.
 - Waarborg anabolisme.
 - Ruim voor de partus moet een plan voor acute opvang postpartum beschikbaar zijn. Tevens moet medicatie beschikbaar zijn op de afdeling durante partu.

Niveau 4	Bij patiënten met UCD wordt maternale hyperammoniëmie beschreven als complicatie gedurende zwangerschap en rondom de partus. Er zijn enkele succesvolle zwangerschappen beschreven bij vrouwen met UCD, met name bij Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiëntie. Advies over de behandeling omtrent zwangerschap kan mede worden gegeven door kennis op het gebied van zwangerschap bij andere UCD. (Langendonk et al., 2012; Mendez-Figueroa et al., 2010)
Niveau 4	Er is bijna geen informatie over de teratogeniteit van de medicatie bij CPS1D (arginine, citrulline, natriumbenzoaat, natriumfenylbutyraat). Een afweging betreft de dosering moet worden gemaakt aan de hand van het risico voor de moeder op hyperammoniëmie en het onbekende risico voor de foetus. Het gebruik van natriumbenzoaat heeft de voorkeur tov natriumfenylbutyraat. (Haeberle et al., 2012; Walter, 2000)

Erfelijkheid

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

4.4 Vaste medebehandelaars: diëtist

- Is gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten.

- Is geïnformeerd door de internist metabole ziekten over de voorgeschiedenis, huidige omstandigheden en eventuele problemen van de patiënt.
- Koppelt relevante informatie over de bevindingen bij controle terug aan de internist.
- Poliklinische controles:
 - Globaal vindt één keer per jaar poliklinische controle plaats. De frequentie is mede afhankelijk van de problematiek en omstandigheden van de patiënt.
 - Als er tussen de controles nog vragen zijn met betrekking tot het dieet kan er telefonisch of (in de meeste centra) via email contact worden opgenomen met de diëtist.

Dieet

- Methode:
 - Anamnese over eventuele problemen met het dieet.
 - Beoordelen van volledigheid van het dieet.
- Beleid:
 - Geven van informatie met betrekking tot het ziektebeeld en het dieet.
 - Begeleiden van de patiënt bij het volgen van het dieet.
 - Aanpassen van dieet aan eventuele veranderingen (b.v. zwangerschap).
 - Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele suppletie van voedingsmiddelen, dieetpreparaten en/of supplementen.

Overige aandachtspunten

- Zwangerschap:
 - Methode: Begeleiding bij het dieet vóór en gedurende zwangerschap.
 - Beleid: Bereiken van optimale metabole instellen en voedingstoestand voor moeder en kind.
- Voedingstoestand:
 - Probleem: Gewichtsproblemen als gevolg van afwijkend voedingspatroon.
 - Methode: Beoordelen van voedingstoestand en BMI.
 - Beleid: Bij afwijkende voedingstoestand dieet hierop aanpassen. Bij wens tot gewichtsverlies; gedoseerd afvallen onder begeleiding.
- Laboratorium uitslagen:
 - Methode: Bespreken van laboratorium uitslagen en bespreken van de effecten en gevolgen van het dieet op deze uitslagen.
 - Beleid: Adviezen geven met betrekking tot eventuele dieetaanpassingen.
- Voedingsstatus:
 - Methode: Beoordelen van volledigheid van het dieet.
 - Beleid: Aanpassen van de dieetsamenstelling bij onvolwaardig dieet en adviseren over eventuele suppletie van voedingsmiddelen, dieetpreparaten en/of supplementen.
- Noodprotocol:
 - Methode: Uitleg geven over het noodprotocol en het gebruik hiervan.
 - Beleid: Bijstellen van noodprotocol bij veranderingen.
- Psychosociale kwesties:
 - Methode: Vragen naar problemen bij de omgang met het dieet.
 - Beleid: Geven van adviezen met betrekking tot de omgang met het dieet.

4.5 Overige betrokken zorgverleners

Huisarts

- De behandeling van CPS1D vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- De huisarts kan ondersteuning en begeleiding bieden aan patiënten:

- Bij alledaagse lichamelijke klachten en psychosociale problematiek, zoals compliantie problemen.
- Bij de eerste beoordeling van acute problemen, zoals ziek zijn en infecties.
- De huisarts wordt jaarlijks op de hoogte gebracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en CPS1D door de internist.
- De huisarts kan informatie inwinnen bij de internist (of het expertise centrum) als er klachten zijn die mogelijk verband kunnen houden met CPS1D.

Internist in een niet-academisch ziekenhuis

- De behandeling van CPS1D vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum.
- De internist in een algemeen ziekenhuis heeft een directe rol in de behandeling van:
 - Acute situaties met betrekking tot CPS1D. Behandeling vindt dan plaats volgens het noodprotocol en in overleg met de behandelend internist metabole ziekten.
 - Acute situatie die niet gerelateerd zijn aan CPS1D.
 - Klachten die niet gerelateerd zijn aan CPS1D.
- De informatieoverdracht tussen de hoofdbehandelaar en algemeen internist is als volgt:
 - De hoofdbehandelaar informeert de algemeen internist over de voorgeschiedenis, het ziektebeeld en de actuele gezondheidstoestand.
 - De hoofdbehandelaar zorgt ongeveer één maal per jaar voor een jaarlijkse overdracht over de huidige omstandigheden met betrekking tot de algehele gezondheid en CPS1D.
 - De hoofdbehandelaar zorgt ervoor dat de algemeen internist op de hoogte is van het actueel noodprotocol.
 - De algemeen internist stelt de hoofdbehandelaar op de hoogte bij opname en informeert na ontslag over het beloop en bevindingen tijdens de opname.

Diëtist in een niet-academisch ziekenhuis

- De dieetbehandeling van patiënten met CPS1D vindt primair plaats in een Universitair Medisch Centrum, onder begeleiding van een diëtist.
- In specifieke situaties kan er voor worden gekozen om een deel van de begeleiding, met betrekking tot het dieet, in een niet academisch ziekenhuis plaats te laten vinden.
 - Begeleiding van het dieet bij opname in het niet academische ziekenhuis, zo nodig in overleg met de vaste diëtist uit het academische ziekenhuis.
 - Langdurige begeleiding van het dieet bijvoorbeeld bij het nastreven van een gewichtsverandering in verband met over- of ondergewicht.
- Indien is gekozen voor contact met een diëtist in een niet academisch ziekenhuis dan is de informatie overdracht als volgt:
 - De diëtist in het Universitair Medisch Centrum informeert de diëtist in het niet academisch ziekenhuis over het ziektebeeld, het dieet en andere relevante aspecten.
 - De diëtist in het niet academisch ziekenhuis rapporteert na afloop van de begeleiding over het dieet en andere relevante aspecten.

Andere specialisten binnen het academisch ziekenhuis

- Indien de patiënt door een ander specialist in het academisch ziekenhuis wordt opgenomen, wordt de hoofdbehandelaar hierover door de betreffende arts op de hoogte gesteld.
- De internist metabole ziekten is tijdens deze opname op de achtergrond betrokken voor advies over eventuele effecten van diagnostiek en behandeling op CPS1D
- De betreffende specialist rapporteert na ontslag over het beloop en de bevindingen tijdens opname aan de internist.

Verpleegkundige

- Verpleegkundigen zijn alleen bij uitzondering (op indicatie) betrokken bij de behandeling, bijvoorbeeld wanneer sprake is van motorische problematiek.

Apotheker

- De apotheker verstrekt de voorgeschreven en zelfzorg medicijnen aan de patiënt. Hierbij heeft hij aandacht voor mogelijke interacties, bijwerkingen en contra-indicaties.
- De apotheker adviseert de patiënt over de wijze van gebruik van het medicijn en de bijwerkingen.
- De apotheker geeft desgevraagd advies aan de hoofdbehandelaar over eventuele alternatieven voor de voorgeschreven medicatie.

5 Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad wordt gebruikt om de beste zorg te leveren. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- 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.
- Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten, die hoofdbehandelaar is.
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar voor spoedeisende problemen die gerelateerd zijn aan CPS1D, eventueel via de dienstdoend algemeen kinderarts.
- Voor iedere patiënt is een schriftelijk noodprotocol beschikbaar voor de patiënt en/of ouders en andere personen die bij de zorg voor de patiënt betrokken zijn (o.a. kinderdagverblijf, huisarts en niet-academisch ziekenhuis).
- De leden van het multidisciplinaire behandelteam zijn aanwezig in of beschikbaar voor het Universitair Medisch Centrum.

De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:

- Arts metabole ziekten
- Diëtist

De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:

- Fysiotherapeut
 - Gynaecoloog
 - Klinisch geneticus
 - Maatschappelijk werk
 - (kinder)Neuroloog
 - Psycholoog
- De medebehandelaren binnen het behandelteam worden goed geïnformeerd door de kinderarts metabole ziekten of internist metabole ziekten en rapporteren actief terug aan deze hoofdbehandelaar.
 - Er is een schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de kinderarts metabole ziekten en internist metabole ziekten voor optimale overdracht tijdens de transitie van kinderarts naar internist.
 - Er is zo nodig schriftelijke en/of mondelinge communicatie tussen de hoofdbehandelaar en de huisarts over de huidige situatie van de patiënt.
 - Uitslagen van aanvullend onderzoek worden binnen vier weken besproken met de patiënt en/of ouders. Als dit niet mogelijk is, worden de patiënt en/of ouders hierover geïnformeerd.
 - In opdracht van VKS wordt dit zorgpad iedere drie tot vijf jaar herzien zodat de beschreven zorg aan de nieuwste inzichten voldoet.

6 Referentielijst

Arbeiter AK, Kranz B, Wingen AM, Bonzel KE, Dohna-Schwake C, Hanssler L, Neudorf U, Hoyer PF, and Buscher R. 2010. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 25:1257-1265.

Bachmann C. 2003. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr* 162 Suppl 1:S29-S33.

Bireley WR, Van Hove JL, Gallagher RC, and Fenton LZ. 2012. Urea cycle disorders: brain MRI and neurological outcome. *Pediatr Radiol* 42:455-462.

Blau n, Hoffmann GF, Leonard J, and Clarke JTR. 2012. *Physician's Guide to the Treatment and Follow-up of Metabolic Diseases*. Springer.

Braissant O. 2010. Current concepts in the pathogenesis of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 100 Suppl 1:S3-S12.

Carbasius Weber E, van Veen M, and Visser G. 2011a. *Dieet bij Metabole Ziekten*. Utrecht: ZuidamUithof Drukkerijen.

Carbasius Weber E, van Veen M, and Visser G. 2011b. *Dieet bij Metabole Ziekten*. Utrecht: ZuidamUithof Drukkerijen.

Daniotti M, la MG, Fiorini P, and Filippi L. 2011. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med* 4:21-28.

Enns GM. 2008. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol* 15:132-139.

Haeberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, Karall D, Martinelli D, Sanjurjo CP, Santer R, Servais A, Valayannopoulos V, Lindner M, Rubio V, and Dionisi-Vici C. 2012. Suggested Guidelines for the Diagnosis and Management of Urea Cycle Disorders. *Orphanet J Rare Dis* 7:32.

Iyer H, Sen M, Prasad C, Rupar CA, and Lindsay RM. 2012. Coma, hyperammonemia, metabolic acidosis, and mutation: lessons learned in the acute management of late onset urea cycle disorders. *Hemodial Int* 16:95-100.

Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, Yoshino M, Shigematsu Y, Yorifuji T, Kasahara M, Horikawa R, and Endo F. 2011. Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*.

Kuchler G, Rabier D, Poggi-Travert F, Meyer-Gast D, Bardet J, Drouin V, Cadoudal M, and Saudubray JM. 1996. Therapeutic use of carbamylglutamate in the case of carbamoyl-phosphate synthetase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 19:220-222.

Langendonk JG, Roos JC, Angus L, Williams M, Karstens FP, de Klerk JB, Maritz C, Ben-Omran T, Williamson C, Lachmann RH, and Murphy E. 2012. A series of pregnancies in women with inherited metabolic disease. *J Inherit Metab Dis* 35:419-424.

Mendez-Figueroa H, Lamance K, Sutton VR, Aagaard-Tillery K, and Van dV, I. 2010. Management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol* 27:775-784.

Morgan TM, Schlegel C, Edwards KM, Welch-Burke T, Zhu Y, Sparks R, and Summar M. 2011. Vaccines are not associated with metabolic events in children with urea cycle disorders. *Pediatrics* 127:e1147-e1153.

Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Shirouzu Y, Taira K, Sakamoto S, Uryuhara K, Egawa H, Shimada H, and Tanaka K. 2005. Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: a review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 11:1332-1342.

Nassogne MC, Heron B, Touati G, Rabier D, and Saudubray JM. 2005. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 28:407-414.

Saudubray J, van den Berghe G, and Walter JH. 2011. *Inborn Metabolic Diseases*. Wurzburg, Germany: Springer.

Scaglia F. 2010. New insights in nutritional management and amino acid supplementation in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 100 Suppl 1:S72-S76.

Thenmozhi AJ, and Subramanian P. 2010. Antioxidant Potential of *Momordica charantia* in Ammonium Chloride-induced Hyperammonemic Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*.

Vlaardingerbroek H, Hornstra G, de Koning TJ, Smeitink JA, Bakker HD, de Klerk HB, and Rubio-Gozalbo ME. 2006. Essential polyunsaturated fatty acids in plasma and erythrocytes of children with inborn errors of amino acid metabolism. *Mol Genet Metab* 88:159-165.

Walter JH. 2000. Inborn errors of metabolism and pregnancy. *J Inherit Metab Dis* 23:229-236.

Wilcken B. 2004. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 81 Suppl 1:S86-S91.

Wilcox G, Strauss BJ, Francis DE, Upton H, and Boneh A. 2005. Body composition in young adults with inborn errors of protein metabolism--a pilot study. *J Inherit Metab Dis* 28:613-626.

Zschocke, and Hoffmann. 2004. *Vademecum Metabolicum*. Manual of metabolic Paediatrics. In: Milupa.

7 Consensus zorgpad Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie

Er werd consensus bereikt over dit zorgpad door de afdelingen metabole ziekten van de volgende Universitaire Medische Centra:

Datum: 12 oktober 2012

Kinderartsen:

1. Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
2. Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
3. Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
4. Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
5. Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
6. Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

8 Disclaimer

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

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

Dit zorgpad is een afspraak tussen behandelaren en patiënten over hoe de optimale zorg bij Carbamoyl Fosfaat Synthase 1 Deficiëntie eruit moet zien. Het is belangrijk te realiseren dat het een algemene richtlijn is en dat er goede redenen kunnen zijn om in overleg bij individuele patiënten hiervan af te wijken. Naast deze artsenversie bestaat een patiëntenversie van dit zorgpad.

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



