

## Ureumcyclusdefecten (UCD's)

### Auteurs:

A.M. (Adorée) van der Wiel en S.C.G. (Susanne) Dirne-Van Alst, diëtisten Erasmus MC

Met dank aan Dr. H.H. (Hidde) Huidekoper, kinderarts erfelijke stofwisselingsziekten Erasmus MC, Dr. M.A.E.M. (Margreet) Wagenmakers, internist-endocrinoloog erfelijke stofwisselingsziekten Erasmus MC, M. (Marloes) Breederveld, M. (Marit) Verhagen en S. (Sylvia) Walet, diëtisten Erasmus MC, R.G. (Renske) Janssen-Regelink en Dr. H.E.E. (Heidi) Zweers-van Essen, diëtisten Radboudumc en C. (Corrie) Timmer, diëtist Amsterdam UMC voor kritische beschouwing van dit hoofdstuk.

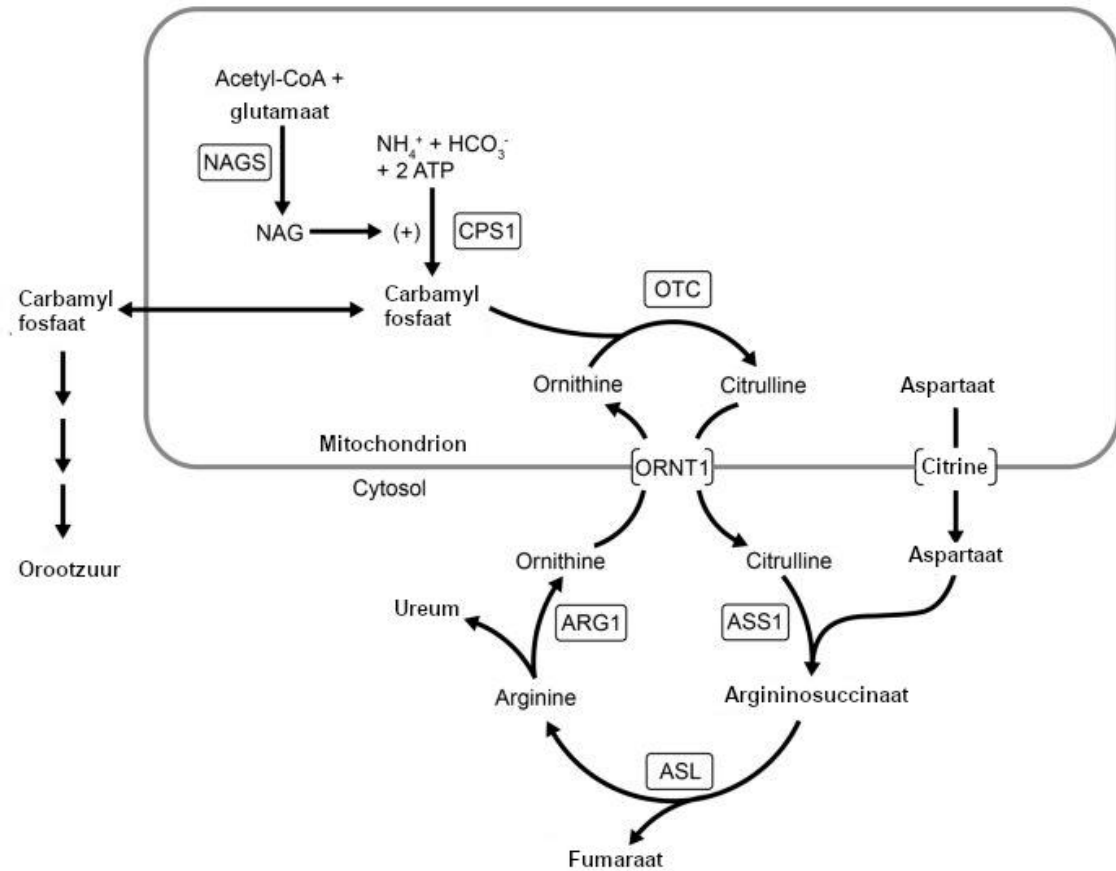
Dit hoofdstuk is deels gebaseerd op het hoofdstuk over Ureumcyclusdefecten in de eerste editie van *Dieet bij metabole ziekten* (2011). Dank gaat uit naar de schrijvers die de basis hebben gelegd voor dit hoofdstuk: dr. P.M. (Peter) van Hasselt, kinderarts WKZ/UMC Utrecht en T.A.M. (Dorine) van den Hurk, diëtist WKZ/UMC Utrecht.

Datum: juli 2023.

**Disclaimer:** de hoofdstukken van dit handboek zijn met grote zorgvuldigheid opgesteld. Deze zijn echter niet bedoeld om in de plaats te treden van of voor te gaan op de begeleiding, aanwijzingen of adviezen van een medisch specialist of diëtist gespecialiseerd in erfelijke stofwisselingsziekten. Door de keuze van een online handboek kan de inhoud geregeld herzien en aangepast worden. We doen onze uiterste best deze dan ook te blijven vernieuwen. Toch kunnen we geen garantie geven ten aanzien van, maar niet beperkt tot, de nauwkeurigheid, volledigheid, tijdigheid en betrouwbaarheid van de inhoud.

Tenzij anders aangegeven rust op alle informatie in dit handboek, zoals tekst, afbeeldingen, en logo's auteursrecht ten behoeve van de samenstellers van de hoofdstukken. De inhoud mag niet worden veelevoudigd, aangepast, opgeslagen, gebruikt in publicaties, verkocht of anderszins worden gebruikt zonder de uitdrukkelijke toestemming daarvoor van de samenstellers. Verwijzen of een link plaatsen naar deze hoofdstukken is wel toegestaan.

## Ureumcyclusdefecten (UCD's)



**Figuur 1.** Schematische weergave van de ureumcyclus (aangepast vanuit figuur 1 in Kenneson et al. 2020 (1)). Afkortingen: ARG1 = arginase, ASL = argininosuccinaatlyase, ASS1 = argininosuccinaatsynthetase, CPS1 = carbamoyl-fosfaatsynthetase 1, NAG = N-acetylglutamaat, NAGS = N-acetylglutamaatsynthetase, ORNT1 = ornithine-translocase, OTC = ornithinetranscarbamylyase

## Samenvatting Ureumcyclusdefecten (UCD's)

<b>Ziekten</b>	UCD's zijn ziekten waarbij er sprake is van een verstoorde afbraak van de aminozuren. Hierdoor ontstaat een te hoge ammoniakwaarde in het bloed. Er zijn verschillende vormen van UCD's. Dit wordt bepaald door het enzym of de stof die de ureumcyclus of de enzymen van de ureumcyclus aanstuurt. Zonder volledig te zijn, bespreken we hier de volgende UCD's: Arginase 1-deficiëntie (ARG1D), N-acetylglutamaatsynthetase-deficiëntie (NAGSD), Carbamoyl-fosfaatsynthetase-deficiëntie (CPS1D), Ornithinetranscarbamylasedeficiëntie (OTCD), Citrullinemie type 1 (ASSD), Argininosuccinaatlyase-deficiëntie (ASLD), Hyperornithinemie-, Hyperammoniemie-, Homocitrullinuriesyndroom (HHH-syndroom is een transportstoornis van aminozuren die een rol spelen in de ureumcyclus).
<b>Incidentie</b>	1 : 35.000 tot 1 : 69.000 levendgeborenen (2)
<b>Neonatale screening</b>	Nee
<b>Kliniek</b>	Recidiverende symptomatische acute metabole ontregelingen met hyperammoniemie. Vijftig procent van de gevallen presenteert zich in de neonatale periode, met een hoge mortaliteit van 25 – 50%. Patiënten kunnen zich echter ook voor het eerst presenteren op volwassen leeftijd. ARG1D presenteert zich meestal anders dan de andere UCD's, namelijk tussen de 2 – 4 jaar met spasticiteit, dystonie, ataxie en epilepsie.
<b>Dieet</b>	Eiwitbeperkt dieet, eventueel gesuppleerd met essentiële aminozuren
<b>Medicatie</b>	Stikstofvangers: natriumbenzoaat en natriumfenylacetaat of natriumfenylbutyraat, glycerolfenylbutyraat, carbamoylglutamaat (bij CPS1) en eventueel L-arginine (NIET bij ARG1D), L-citrulline (NIET bij ASSD, ASLD en ARG1D). Bij coma door hyperammoniemie kan naast medicatie en dieet ook dialyse toegepast worden.

### Ziektebeeld

De ureumcyclus is de belangrijkste route voor het lichaam om een teveel aan stikstof kwijt te raken (figuur 1). De essentiële en niet-essentiële aminozuren, waaruit eiwit is opgebouwd, vormen de belangrijkste bron van stikstof. Als er op enig moment meer aminozuren beschikbaar zijn dan noodzakelijk voor herstel en groei, dan wordt het restant gebruikt als brandstof. Hierbij komt naast energie ook stikstof vrij in de vorm van het afbraakproduct ammoniak. Het toxische ammoniak

wordt vervolgens via een aantal stappen in de ureumcyclus omgezet in ureum. Ureum is wateroplosbaar en kan het lichaam via de urine verlaten.

Een niet goed functionerende ureumcyclus leidt tot ophoping van ammoniak in het bloed. De klachten kunnen aanzienlijk variëren. Over het algemeen geldt dat hoe hoger de concentratie van ammoniak is, des te ernstiger de klachten zijn. Een ernstig verstoorde ureumcyclus leidt al in de neonatale periode tot een levensbedreigende encefalopathie die begint met slecht drinken, braken, een toenemend verminderd bewustzijn tot aan een coma en epileptische aanvallen. Een minder ernstig verstoorde ureumcyclus geeft vaak pas later problemen (variërend van de jonge kinderleeftijd tot hoge leeftijd), waarbij de klachten minder duidelijk kunnen zijn (onder andere vertraagde ontwikkeling, gedragsproblemen, concentratieproblemen, een vergrote lever en voedingsproblemen met soms een specifieke aversie tegen eiwitrijke voeding). In alle gevallen zullen de klachten verergeren in situaties waarbij er meer aminozuren in de bloedsomloop circuleren dan gebruikelijk. Dit kan worden uitgelokt door een verhoogde inname van eiwit en in situaties van afbraak van lichaamseiwit (katabolisme), zoals ten tijde van infecties, bij langdurig vasten, gastro-intestinale of interne bloedingen, de postpartumperiode, operaties onder algehele narcose, chemotherapie en hoge doses corticosteroiden of bepaalde medicatie (o.a. valproaat en L-asparaginase/pegaspargase). Zeer milde afwijkingen van de ureumcyclus komen uitsluitend tot uiting onder extreme omstandigheden zoals ernstige infectie, zwangerschap met in het bijzonder de postpartumfase, soms pas op volwassen leeftijd (2, 3).

### **Complicaties**

Een veelvoorkomende complicatie is blijvende neurologische schade, veroorzaakt door de hyperammonieëmie. De cognitieve ontwikkeling is sterk afhankelijk van de mate en de duur van hyperammonieëmieën, met name in de neonatale periode (2). Deze kan daarom variëren van een volstrekt normale cognitie tot ernstige psychomotore retardatie.

Patiënten met OTCD en ASLD (en mogelijk ook met de andere UCD's) kunnen acute of chronische leverziekte ontwikkelen.

Patiënten met ASLD hebben vaak chronische neurologische en psychiatrische problemen, ook als er geen hyperammonieëmie ontregelingen zijn geweest, mogelijk veroorzaakt door neurotoxiciteit van argininosuccinaat. Zij hebben ook een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van hypertensie en risico op hypokaliëmie (tubulair verlies).

Bij ARG1D wordt zelden hyperammonieëmie encefalopathie gezien maar wel progressieve spastische paraplegie, vertraagde ontwikkeling en hepatomegalie.

Bij het Hyperornithinemie-, Hyperammoniëmie-, Homocitrullinuriesyndroom (HHH-syndroom) komt spastische paraparese veel voor. Vergeleken met ARG1D komt dit ziektebeeld later tot uiting en wordt voorafgegaan door hyperreflexie en andere piramidale verschijnselen (2). Verminderde leverfunctie en coagulopathie komt veel voor bij het HHH-syndroom.

## Soorten ureumcyclusdefecten

<b>Ziekte</b>	<b>Arginase 1-deficiëntie (ARG1D), OMIM 207800</b>
<b>Andere benamingen</b>	Argininemie, arginasedeficiëntie, hyperargininemie
<b>Enzym</b>	Arginase 1
<b>Werking</b>	Afsplitsen ureum van arginine
<b>Prevalentie</b>	< 1 : 1.000.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
<b>Neonatale screening</b>	Nee
<b>Kliniek</b>	Progressieve spastische paraplegie, vertraagde ontwikkeling, hepatomegalie. Zelden encefalopathie door hyperammoniëmie
<b>Dieet</b>	Eiwitbeperkt (argininebeperkt) dieet. Ten opzichte van de overige types UCD is de natuurlijke eiwitolerantie lager.

<b>Ziekte</b>	<b>N-acetylglutamaatsynthetasedeficiëntie (NAGSD), OMIM 237310</b>
<b>Andere benamingen</b>	NAGS-deficiëntie, hyperammoniëmie door deficiëntie van N-acetylglutamaatsynthetase
<b>Enzym</b>	N-acetylglutamaatsynthetase
<b>Werking</b>	Vorming van N-acetylglutamaat uit glutamaat en acetyl-CoA. N-acetylglutamaat activeert CPS1. CPS1 is nodig voor ureagenese.
<b>Prevalentie</b>	< 1 : 1.000.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
<b>Neonatale screening</b>	Nee
<b>Kliniek</b>	Chronische en/of acute encefalopathie
<b>Dieet</b>	Mild eiwitbeperkt dieet

<b>Ziekte</b>	<b>Carbamoylfoosfaatsynthetase 1-deficiëntie (CPS1D), OMIM 237300</b>
<b>Andere benamingen</b>	Deficiëntie van carbamoylfoosfaatsynthetase, CPS1-deficiëntie
<b>Enzym</b>	Carbamoylfoosfaatsynthetase 1 (CPS1)
<b>Werking</b>	Katalyseert omzetting van ammoniak in carbamoylfoosfaat
<b>Prevalentie</b>	1 : 526.000 – 1 : 1.300.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )

<b>Neonatale screening</b>	Nee
<b>Kliniek</b>	Chronische en/of acute encefalopathie
<b>Dieet</b>	Eiwitbeperkt dieet
<b>Ziekte</b>	<b>Ornithinetranscarbamylyase- deficiëntie (OTCD), OMIM 311250</b>
<b>Andere benamingen</b>	OTC-deficiëntie
<b>Enzym</b>	Ornithinetranscarbamylyase (OTC)
<b>Werking</b>	Katalyseert omzetting van ornithine in citrulline
<b>Prevalentie</b>	1-9 : 100.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
<b>Neonatale screening</b>	Nee
<b>Kliniek</b>	Chronische en/of acute encefalopathie. OTCD wordt overgeërfd op een X-gebonden manier. Wanneer de vrouwelijke ouder een drager is, lopen mannelijke nakomelingen een risico van 50% om de ziekte over te erven. Wanneer de mannelijke ouder getroffen is, zijn mannelijke nakomelingen niet aangetast en zijn vrouwelijke nakomelingen obligate dragers. Mannen met het ernstige, neonatale type hebben geen klachten bij de geboorte maar ontwikkelen na enkele dagen problemen met zuigen, hypotonie en lethargie, met snelle progressie naar slaperigheid en coma. Insulten en hyperventilatie kunnen ook aanwezig zijn. Zonder behandeling zal ernstige encefalopathie optreden, met een hoog risico op overlijden. Patiënten met een mildere vorm kunnen zich op elke leeftijd presenteren onder invloed van uitlokkende factoren.
<b>Dieet</b>	Eiwitbeperkt dieet
<b>Ziekte</b>	<b>Citrullinemie type 1 (ASSD), OMIM 215700</b>
<b>Andere benamingen</b>	ASS-deficiëntie, deficiëntie van argininobarnsteenzyntetase, klassieke citrullinemie, CTLN1
<b>Enzym</b>	Argininosuccinaatsynthetase
<b>Werking</b>	Omzetting van citrulline naar argininosuccinaat
<b>Prevalentie</b>	onbekend ( <a href="#">Orphanet</a> )
<b>Neonatale screening</b>	Nee
<b>Kliniek</b>	Chronische en/of acute encefalopathie, leverschade met eventueel acuut leverfalen als gevolg

<b>Dieet</b>	Eiwitbeperkt dieet
<b>Ziekte</b>	<b>Argininosuccinaatlyasedeficiëntie (ASLD), OMIM 207900</b>
<b>Andere benamingen</b>	Argininosuccinylurie (ASL-deficiëntie), Argininobarnsteenzuuracidurie
<b>Enzym</b>	Argininosuccinaatlyase
<b>Werking</b>	Omzetting van argininosuccinaat in arginine en fumarate
<b>Prevalentie</b>	1/70.000-218.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
<b>Neonatale screening</b>	Nee
<b>Kliniek</b>	Chronische en/of acute encefalopathie
<b>Dieet</b>	Eiwitbeperkt dieet

<b>Ziekte</b>	<b>Hyperornithinemie-, Hyperammoniëmie-, Homocitrullinuriesyndroom (HHH-syndroom), OMIM 238970</b>
<b>Andere benamingen</b>	Triple H-syndroom, ornithinetranslocase-deficiëntie, ornithinetransporterdeficiëntie
<b>Enzym</b>	Mitochondriële ornithine-transporter 1 (ORNT1)
<b>Werking</b>	Transport van ornithine naar het mitochondrion en citrulline over het mitochondrieel membraan naar het glycosol
<b>Prevalentie</b>	<1 : 1.000.000 ( <a href="#">Orphanet</a> )
<b>Neonatale screening</b>	Nee
<b>Kliniek</b>	Spastische paraparese, gestoorde leverfunctie en coagulopathie, hyperammoniëmie
<b>Dieet</b>	Eiwitbeperkt dieet

## Behandeling

### Behandeldoelen algemeen

Handhaven metabole stabiliteit (normale groei, goede voedingstoestand, voorkomen van hyperammoniëmie).

### Farmacotherapie

Stikstofvangers: natriumbenzoaat en natrium-fenylacetaat of natrium-fenylbutyraat, glycerolfenylbutyraat, carbamylglutamaat (bij CPS1) en eventueel L-arginine (NIET bij ARG1D), L-citrulline (NIET bij ARG1D, ASSD en ASLD).

### Dieet

Eiwitbeperkt dieet, zo nodig aangevuld met essentiële aminozuren en soms suppletie van *branched chain amino acids* (BCAA) .

### Behandeldoelen dieetbehandeling

- normaliseren ammoniak, glutamine en glutaminezuur (in combinatie met medicatie);
- voorkomen/behandelen katabolisme;
- streven naar plasma-arginine < 200  $\mu\text{mol}$  bij ARG1D;
- voorkomen deficiënties van aminozuren;
- voorkomen deficiënties van overige voedingsstoffen;
- streven naar een goede groei/voedingstoestand/gewicht;
- voorkomen obstipatie.

### Algemene dieetkenmerken

- eiwitbeperkt dieet (afgestemd op individuele tolerantie);
- suppletie van essentiële aminozuren bij een beperking van natuurlijk eiwit onder de eiwitbehoefte (FAO/WHO/UNU *safe levels of protein*) en/of bij verlagingen van plasma-aminozuren;
- een adequate inname van energie, voedingsvezels, vitamines, mineralen, sporelementen en essentiële vetzuren;
- een individueel (dieet)noodplan bij ziekte.



## Eiwit

Het eiwitbeperkte dieet als basis voor de chronische behandeling van UCD's is vooral gebaseerd op klinische ervaring, de voorkeur voor eiwitarme voeding door de patiënt en fysiologische principes. Het uitvoeren van gecontroleerde studies is gezien het risico op ontregeling bij te hoge eiwitname niet mogelijk, maar het dieet heeft zich in de praktijk duidelijk bewezen.

Bij patiënten met een UCD moet de hoeveelheid eiwit in de voeding beperkt worden om onder andere goede ammoniakwaarden (en de voorlopers van ammoniak, namelijk glutamine en glutaminezuur) te bereiken en ophoping van ongewenste afbraakproducten te voorkomen. De tolerantie voor natuurlijk eiwit kan per patiënt variëren en wordt onder andere bepaald door de mate van enzymdeficiëntie, de leeftijd van de patiënt, de gezondheidsstatus en de mogelijkheid om met behulp van medicatie stikstof (ureum) uit te scheiden. De tolerantie voor natuurlijk eiwit varieert van een normale eiwitname bij een milde vorm tot een sterke beperking van natuurlijk eiwit bij een ernstige vorm van het UCD. Bij ARG1D streeft men naast een goed ammoniak ook naar een plasma-argininewaarde  $< 200 \mu\text{mol/l}$  (2). Het te streng beperken van de eiwitname kan de groei, de voedingstoestand en het welbevinden van de patiënt nadelig beïnvloeden en kan metabole instabiliteit veroorzaken (2). Het dieet bestaat idealiter uit een combinatie van eiwitten met een lage biologische waarde en eiwitten met een hoge biologische waarde om het risico op tekorten van essentiële aminozuren te verminderen.

### *Essentiële aminozuren*

Als de tolerantie voor natuurlijk eiwit lager is dan de aanbevolen hoeveelheid wordt in overleg met het behandelteam de eiwitname aangevuld met essentiële aminozuren om een tekort hieraan te voorkomen of te behandelen. Het lichaam elimineert stikstof door met behulp van de essentiële aminozuren nieuwe, niet-essentiële aminozuren te vormen (3).

Over het bepalen van de juiste dosering van essentiële aminozuren bestaat nog discussie.

Essentiële aminozuren hebben een hogere biologische beschikbaarheid dan complete eiwitten. Het lichaam kan essentiële aminozuren daardoor efficiënter omzetten in lichaamseigen eiwitten. Hier komt de theorie vandaan dat 0,6 gram eiwitequivalent uit essentiële aminozuren overeenkomt met 1 gram natuurlijk eiwit (3). Volgens deze theorie zou je dus minder essentiële aminozuren nodig hebben per gram eiwit. Solide onderbouwing vanuit de literatuur over biologische beschikbaarheid van essentiële aminozuren is echter onvoldoende aanwezig (4). In de praktijk wordt hier ook wisselend rekening mee gehouden en wordt het dieet vooral aangepast op basis van klinische en laboratoriumbevindingen.

Bij het gebruik van (hoge doses) natrium-fenylbutyraat zijn wel tekorten gezien in de vertakte keten-aminozuren (BCAA) (2). Essentiële aminozuursupplementen moeten rijk zijn aan BCAA maar niet aan tryptofaan, fenylalanine en tyrosine, aangezien deze laatste voorlopers zijn van de neurotransmitters serotonine en dopamine die verhoogd kunnen zijn bij hyperammoniëmie (2). Ook kan secundaire carnitine-deficiëntie ontstaan door conjugatie van stikstofvangers met carnitine. Carnitine moet daarom routinematig gecontroleerd en zo nodig gesuppleerd worden (2).

Bij het opstarten van het eiwitbeperkte dieet bij een UCD wordt uitgegaan van de WHO aanbevelingen voor eiwitinname (*safe levels of protein intake*; zie tabel 1, bijlage 1). Suppleer essentiële aminozuren als het niet mogelijk is om de aanbevelingen te bereiken (bij een beperkte tolerantie voor natuurlijk eiwit).

**Bepalen van de dosering (natuurlijk) eiwit:**

Bij een eiwitbeperking kan voor het bepalen van de eiwittolerantie in eerste instantie worden uitgegaan van de FAO/WHO/UNU 2007 *safe levels of protein intake* (bijlage 1, tabel 1) (2). In Nederland gelden hiervoor ook de voedingsnormen voor eiwitten (5). De individuele tolerantie voor eiwit moet bijgesteld worden aan de hand van de uitslagen van de plasma-aminozuren, ammoniakwaarden en groei/voedingstoestand.

**Uitbreiden eiwit in stappen:**

Als een uitbreiding van eiwit (of essentiële aminozuren) mogelijk (of noodzakelijk) is, is het advies om dit in kleine stappen te doen om de tolerantie niet te overschrijden. Uitgangspunt is 10% per keer uit te breiden.

**Bepalen van de dosering essentiële aminozuren:**

Een redelijke dosering essentiële aminozuren is 20 – 30% van de totale eiwitinname. Bij een strengere eiwitbeperking, zoals bij ARG1D, kan dit percentage oplopen tot 50% (2). In de praktijk berekenen we 1 gram eiwit-equivalent uit essentiële aminozuren als 1 gram eiwit bij het bepalen van de dosering van essentiële aminozuren. Op basis van de metabole instelling en plasma-aminozuren wordt de dosering bijgesteld.

### *Eiwitbehoefte berekenen bij kinderen*

Voor het berekenen van de eiwitbehoefte (tabel 1, bijlage 1) wordt niet standaard het huidige gewicht als rekengewicht aangehouden. Een precieze uitwerking hiervan in de literatuur is er niet. Binnen de kindergeneeskunde is het gebruikelijk om te kijken naar 'gewicht naar lengte'. Hierbij is het gangbare advies:

- Voor kinderen boven de 1 jaar, tot een P50 (0 SD), wordt het actuele gewicht als rekengewicht aangehouden. Als een kind zwaarder is kan +1 SD 'gewicht naar lengte', of bij sterk overgewicht de +2 SD "gewicht naar lengte", als rekengewicht voor de bepaling van de eiwitbehoefte aangehouden worden. Houd bij de behoefteberekening altijd rekening met groei en bloedsuitslagen. Indien er sprake is van acute of chronische ondervoeding met ondergewicht kan eerst naar -1 SD gewicht/lengte gecorrigeerd worden, en moet de eiwitverhoging in kleine stapjes en afhankelijk van bloedsuitslagen opgebouwd worden.
- Voor kinderen tot 1 jaar wordt het daadwerkelijke gewicht aangehouden, tenzij er sprake is van een afwijkende lichaamsverhouding. Bij een afwijking van > + 2 SD gewicht ten opzichte van de lengte is het advies het rekengewicht te corrigeren naar lengte volgens de SD-lijn. Hierbij is het bewaken van de groei en het voorkomen van een afbuigende groei belangrijk.

Uit een studie van Evans komt het advies om te streven naar een eiwit – energieratio tussen 1,5 – 2,9/100 kcal voor een optimale groei (6).

### *Eiwitbehoefte berekenen bij volwassenen*

Bepaal de eiwitbehoefte voor volwassenen op basis van het actuele lichaamsgewicht (zie tabel 1, bijlage 1). Corrigeer bij een afwijkende BMI (< 20 kg/m<sup>2</sup> en > 30 kg/m<sup>2</sup>) naar respectievelijk 20 kg/m<sup>2</sup> en 27,5 kg/m<sup>2</sup> om een onder- of overschatting van de eiwitbehoefte te vermijden. Overweeg bij een afwijkende lichaamssamenstelling de eiwitbehoefte te bepalen op basis van de gemeten vetvrije massa voor een betere inschatting van de eiwitbehoefte.

## **Energie**

### *Energiebehoefte berekenen bij kinderen*

Een adequate energie-inname is essentieel om katabolisme en daardoor verhoogde plasma-aminozuren en ammoniak te voorkomen. De variatie in energiebehoefte tot 18 jaar is groot en wordt voornamelijk bepaald door leeftijd, groeisnelheid, activiteitenpatroon en gezondheidsstatus. Boven 1 jaar kan de Schofield-formule of de WHO-formule gebruikt worden om de juiste energiebehoefte te bepalen. Bij kinderen onder 1 jaar worden de aanbevelingen van de

Gezondheidsraad aangehouden (7). Door frequent gewicht (SDS), lengte (SDS) en gewicht/lengte (SDS) te bepalen en dit te vervolgen kan een oordeel gegeven worden over de juiste energie-inname. Soms moet bij ondervoeding of overgewicht een aanpassing in rekengewicht aangehouden worden voor inhaalgroei of achterblijvend gewicht. In een periode van ziekte moet de energie-inname aangepast worden aan de verhoogde energiebehoefte (120% van gebruikelijk). Buiten periodes van ziekte kunnen de calorieën eventueel gematigd worden op geleide van de groei om te voorkomen dat er overgewicht ontstaat. Overweeg het meten van de energiebehoefte met indirecte calorimetrie als het bepalen van de juiste hoeveelheid energie op basis van de beschikbare formules en methodes niet volstaat.

#### *Energiebehoefte berekenen bij volwassenen*

Net als op de kinderleeftijd is er bij volwassenen een variatie in de energiebehoefte. Factoren die van invloed zijn op de energiebehoefte op de volwassen leeftijd zijn het lichaamsgewicht (overgewicht), leef- en activiteitenpatroon, sport, zwangerschap en lactatie, en periodes van ziekte. In een stabiele situatie wordt de energiebehoefte bij een BMI tot 30 kg/m<sup>2</sup> berekend met de WHO-formule (1985) of op basis van een gemeten *resting energy expenditure* (REE) met een toeslag van 30%. Bij een BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> wordt de Harris- en Benedict-formule gebruikt met een toeslag van 30% (8). Op basis van het gewichtsverloop wordt de berekende energiebehoefte bijgesteld. Overweeg het meten van de energiebehoefte met indirecte calorimetrie als het bepalen van de juiste hoeveelheid energie op basis van de beschikbare formules en methodes niet volstaat.

#### **Vet**

Voor een adequate inname van energie is ruim voldoende inname van vetten noodzakelijk. Doordat bepaalde eiwitrijke voedingsmiddelen ook bronnen zijn van (essentiële) vetzuren (melkproducten, hartig beleg, vlees, vis, noten) kunnen tekorten ontstaan als deze beperkt of niet gegeten worden. Met name patiënten met een lage natuurlijke eiwittolerantie hebben een groot risico op een tekort aan essentiële vetzuren (2).

Overweeg suppletie van omega 3- (α-linoleenzuur, eicosapentaeenzuur (EPA), docosahexaeenzuur (DHA)) en omega 6-vetzuren (linolzuur en arachidonzuur) bij anamnestic onvoldoende inname of bij gemeten tekorten (2).

## **Koolhydraten**

Voor een adequate inname van energie is ruim voldoende inname van koolhydraten noodzakelijk. Maak bij voorkeur gebruik van koolhydraatbronnen die ook voedingsvezel bevatten (3).

## **Vocht**

De aanbevolen hoeveelheid vocht komt, onder normale omstandigheden, overeen met de aanbevolen hoeveelheid voor leeftijdgenoten.

## **Vitamines en mineralen**

Het eiwitbeperkte dieet bij UCD's kan leiden tot diverse tekorten, zoals aan ijzer, zink, koper, calcium en vitamine B12 (2). Door de beperking van bepaalde voedingsmiddelen enerzijds en het gebruik van gevitamineerde dieet- en aminozuurpreparaten anderzijds, bestaat het risico op zowel een te lage als een te hoge inname van voedingsstoffen. Voor de aanbeveling van micronutriënten wordt verwezen naar de nationale aanbevolen hoeveelheden.

## **Specifieke dieetpreparaten**

Bij de suppletie van essentiële aminozuren is er keuze tussen gevitamineerde en niet-gevitamineerde preparaten. Veelal is een gevitamineerd preparaat het meest geschikt: het eiwitbeperkte dieet bij UCD's bevat vaak onvoldoende verschillende micronutriënten (waaronder ijzer, zink, koper, calcium en vitamine B12).

Sondevoeding kan geïndiceerd zijn volgens ervaring van de auteurs bij slikproblemen of problemen met zuigreflex bij jonge kinderen, moeite met adequaat innemen van de medicatie en essentiële aminozuren, onvoldoende voedingsinname met (hoog risico op) katabolie, gastro-intestinale klachten en/of als noodregime bij (dreigende) ontregeling. Deze voeding wordt vaak samengesteld uit een deel 'normale' sondevoeding, een preparaat met essentiële aminozuren, en een koolhydraat- en/of vetmodule voor voldoende energie.

## **Specifieke aandachtspunten**

### **Ziekte en (dreigende) ontregeling: dieetbehandeling en noodplan tijdens ziekte**

Tijdens periodes van ziekte kunnen toxische metabolieten in het bloed in korte tijd sterk verhoogde waarden bereiken. Informatie over de voorgestelde (medicamenteuze) handelingen bij verhoogde ammoniakwaardes bij symptomatische patiënten staan in tabel 4 in Häberle et al. 2019 (2). We beschrijven hier de dieetbehandeling bij ziekte en (dreigende) ontregeling.

**Bij een (dreigende) ontregeling geldt:**

Een verlaging van de eiwitbelasting met een ruim aanbod van energie (uit zowel koolhydraten als vetten) moet zo snel mogelijk worden ingevoerd. Het doel hiervan is de katabolie te stoppen of te beperken. Hierbij mag niet langer dan 24 uur eiwitvrij gevoed worden (2). Ook het suppleren van essentiële aminozuren moet binnen 24 uur na stop herstart worden. Zie voor details het individuele noodplan van de patiënt.

Het stoppen en herintroduceren van de essentiële aminozuren wordt in de praktijk verschillend toegepast. Overweeg het suppleren van BCAA bij de behandeling (al of niet in de acute situatie). Enteraal voeden (inclusief supplementen) heeft de voorkeur vanwege de bijdrage van het spijsverteringsstelsel aan de eiwitstofwisseling (2).

*Eiwitinname bij de acute behandeling*

Rondom de diagnose en bij een ontregeling van UCD's is er vaak sprake van een acute situatie. Bij een UCD kan ontregeling optreden tijdens koortsepisodes en bij infecties, vaccinaties of andere stressvolle situaties (zoals een operatie of bevalling). In geval van een klinische opname wordt, afhankelijk van de mate van metabole ontregeling, zo nodig gestart met intraveneuze toediening van koolhydraten of orale nooddrank (bestaand uit een oplossing van glucosepolymeer). Zodra een stoornis in de vetzuuroxidatie is uitgesloten, moeten naast koolhydraten ook vetten gegeven worden om anabolisme te bevorderen. Wanneer enterale voeding mogelijk is en de patiënt oraal nog niet (voldoende) belast kan worden, wordt gestart met continue sondevoeding (mits geen risico op aspiratie). In stappen van 25% van de individuele eiwittolerantie, wordt de eiwitinname uitgebreid tot de vastgestelde eiwittolerantie. Geef hierbij ruim voldoende calorieën: streef naar een energie-inname van 120% van de gebruikelijke behoefte (2). Het verkorten van de vastentijd is belangrijk om katabolie op te heffen.

*Noodplannen*

Alle patiënten met een UCD moeten beschikken over een individueel noodplan met een crisisdieet. Geadviseerd wordt om de volgende crisisdiëten ter beschikking te hebben voor patiënten: 0%, 25%, 50% en 75% van de geadviseerde hoeveelheid natuurlijk eiwit. De essentiële aminozuren worden meegerekend in de totale hoeveelheid eiwit (vanwege het aandeel in stikstof). De dosering van het aminozuurpreparaat wordt eventueel, afhankelijk van de metabole instelling en de plasma-aminozurenstatus, aangepast.

Naast de afgepaste hoeveelheid eiwit bevatten deze crisisdiëten voldoende energie en ruim vocht. Houd rekening met de aanwezige klachten, zoals braken, bij het ophogen van de calorieën; de voeding moet goed verdragen kunnen worden. Een ruim voldoende inname van vocht wordt geadviseerd om de uitscheiding van metabolieten te bevorderen (3).

**Noodprotocollen en protocollen diëtetiek volwassenen zijn online te vinden.**

Op de [website van INVEST](#) staat informatie voor volwassenen met erfelijke stofwisselingsziekten, waaronder '[Adviezen ter voorkoming van een ontregeling in de thuissituatie](#)' en '[Nooddieet bij \(verdenking op\) een ontregeling van een erfelijke stofwisselingsziekte in het eiwitmetabolisme](#)'.

**Sport**

Intensief sporten kan van invloed zijn op de eiwit- en energiebehoefte. Houd hier rekening mee in de dieetadvisering.

**Eerste levensjaar**

Zuigelingen hebben de eerste maanden een hoge tolerantie voor natuurlijk eiwit omdat er veel eiwit nodig is voor groei. De tolerantie voor natuurlijk eiwit neemt in de loop van het eerste levensjaar af doordat de groeisnelheid geleidelijk afneemt. Hierom moet in het eerste levensjaar het dieetadvies regelmatig aangepast worden, met als basis de aanbevolen hoeveelheden eiwit (tabel 1).

**Ontlasting**

Bij UCD's is het belangrijk obstipatie te behandelen en/of te voorkomen en te streven naar een frequente (en ruime) ontlasting. Doel is de vorming van ammoniak door ammoniakvormende bacteriën in het colon te beperken. Het dieet moet hierom voldoende voedingsvezel en vocht bevatten.

Bij de behandeling van een ontregeling wordt bij volwassenen wel lactulose geadviseerd om verlies van ammoniak via dunne ontlasting te bereiken (zie: 'Behandeling van hoog ammoniak bij een acute ontregeling bij ureumcyclusdefecten'). Bij kinderen is er twijfel over deze toepassing vanwege mogelijke elektrolytstoornissen. Over het gebruik van antibiotica bij UCD's om de ammoniakproducerende bacteriën te verminderen kan geen aanbeveling gedaan worden wegens gebrek aan gecontroleerde studies (2). Het toepassen van lactulose en antibiotica valt onder het medisch beleid en wordt door de arts bepaald.

### **Dieet bij zwangerschap en lactatie**

Tijdens (een voorbereiding op) een zwangerschap en de lactatieperiode gelden de actuele aanbevelingen ten aanzien van de verschillende macronutriënten en micronutriënten voor die levensfase (bijlage tabel 1 en 2) (5, 9). Uitgangspunt voor een gezonde zwangerschap is een goede voedingstoestand van de aanstaande moeder. Het meten van essentiële voedingsstoffen in het bloed is belangrijk voor aanvang van en/of eventueel tijdens de zwangerschap. Naast plasma-aminozuren worden op indicatie ook de status van bepaalde vitamines, mineralen en essentiële vetzuren gecontroleerd. Bij tekorten worden deze gesuppleerd of het dieet wordt hierop aangepast. Tijdens de zwangerschap moet rekening gehouden worden met triggers voor katabolie en ontregeling. Zwangerschapsmisselijkheid en braken, brandend maagzuur, een verminderde eetlust, de bevalling en de postpartumperiode kunnen katabolie of een dreigende ontregeling uitlokken. Het dieet wordt hier zo nodig op aangepast. Ook wordt laagdrempelig medicatie gestart bij misselijkheidsklachten. Voor iedere zwangere patiënt met een UCD die risico loopt op een symptomatische ontregeling bij een hoge eiwitbelasting wordt een bevallingsplan opgesteld. De grote eiwitbelasting postpartum ontstaat door involutie (krimpen) van de uterus tot normale grootte. In het dieetbeleid wordt hierom rekening gehouden met een risico op ontregelen tot 5 dagen postpartum. Overweeg postpartum verlagings van inname van natuurlijk eiwit naar bijvoorbeeld 50%, zeker bij symptomatische patiënten.

Op het moment van dit schrijven wordt gewerkt aan consensus over de behandeling postpartum. In de literatuur is hier geen consensus over beschreven. De behandeling hangt ook erg af van het fenotype van de patiënt.

### **Dieet na levertransplantatie**

Soms wordt bij een patiënt met een UCD gekozen voor een levertransplantatie (LTX). Na een geslaagde levertransplantatie is het enzymdefect (dus het UCD) in principe verdwenen en volstaat een normaal dieet waarbij de richtlijnen gelden na orgaantransplantatie.

Tijdens de screenings- en wachtlijstperiode zijn de behandeldoelen niet anders dan gebruikelijk. Doel is de patiënt in een zo optimaal mogelijke voedingstoestand en metabool stabiele toestand een levertransplantatie te laten ondergaan. Na een geslaagde levertransplantatie vervallen het dieet en de medicatie bij UCD en wordt de patiënt begeleid volgens het dieetbehandelprotocol bij LTX. Een perioperatief plan wordt geschreven door de arts, met daarin onder andere ook het infuusbeleid met glucose tijdens de nuchtere voorbereiding.



## Overige aandachtspunten

- De tolerantie voor natuurlijk eiwit is groter naarmate de eiwitten, het aminozuurpreparaat en de energie evenredig worden verdeeld over de dag (3 – 4 maaltijden + late avondvoeding) (2).
- Het aminozuurpreparaat wordt op zuigelingenleeftijd toegevoegd aan de flesvoeding en later aan de eiwitarme pap. Op oudere leeftijd moet het aminozuurpreparaat minimaal over 3 – 4 porties verdeeld over de dag worden gebruikt, samen met de maaltijden, voor een optimale benutting van de aminozuren.
- Door het gebruik van ammoniak verlagende medicatie kan de inname van natuurlijk eiwit soms verhoogd worden. Een nauwkeurige afstemming tussen de inname van natuurlijk eiwit en medicatie is van belang.
- Zorg te allen tijde voor een actuele medische noodbrief in het Nederlands en Engels, met behandeladviezen in geval van (acute) ontregeling inclusief contactgegevens van het behandelend metabole centrum.

## Dieetrichtlijnen en informatiebronnen

- [Patiëntenvereniging Nederland \(VKS\)](#)
- [Patiëntenvereniging België \(BOKS\)](#)
- [VKS Zorgpaden voor patiënten](#) (aparte zorgpaden per type UCD)
- [VKS Zorgpaden voor behandelaren](#) (aparte zorgpaden per type UCD)
- [Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders \(2019\)](#)
- [European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases - E-IMD](#)

## Referenties

1. Kenneson A, Singh RH. Presentation and management of N-acetylglutamate synthase deficiency: a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):279.
2. Haberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(6):1192-230.
3. Carabius Weber E, Van Veen MV, G. Dieet bij Metabole Ziekten: WKZ/UMC Utrecht; 2011.
4. Mönch E. Defecte de harnstoffzyklus – klinische bedeutung und therapie: Uni-Med Science; 2011.
5. Gezondheidsraad. Voedingsnormen voor eiwitten. Nr. 2021/10, Den Haag; 2021.
6. Molema F, Gleich F, Burgard P, van der Ploeg AT, Summar ML, Chapman KA, et al. Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: Options for treatment. *Mol Genet Metab.* 2019;126(4):397-405.
7. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten. Nr 2001/19R, Den Haag; 2001.
8. Kruijenga H, Wierdsma N. Zakboek Diëtetiek: VU University Press; 2020.
9. FAO/WHO/UNU. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. World Health Organization; 2007.

## Bijlage 1

**Tabel 1:** Aanbevolen hoeveelheid eiwit (afgeleid van tabel 7 uit Häberle et al. 2019 (2)) 'Safe levels of protein intake for different age groups with normal physical activity, as well as during pregnancy and lactation', volgens FAO/WHO/UNU (9) en de Gezondheidsraad (5))

<b>AANBEVOLEN HOEEVEELHEID EIWIT</b>			
<b>Leeftijd ≤ 1 jaar (in mnd)</b>	<b>Eiwit (g/kg/d)*</b>	<b>LEEFTIJD tot 11 jaar (in jr)</b>	<b>Eiwit (g/kg/d)*</b>
1	1,77	1,5	1,03
2	1,50	2	0,97
3	1,36	3	0,90
6	1,14 (bij gebruik kunstvoeding: 1,31)	4 – 6	0,87
12	1,14	7 – 10	0,92
<b>LEEFTIJD ≥ 11 jaar (in jr)</b>	<b>Vrouwen (g/kg/d)*</b>	<b>Mannen (g/kg/d)*</b>	
11	0,90	0,91	
12	0,89	0,90	
13	0,88	0,90	
14	0,87	0,89	
15	0,85	0,88	
16	0,84	0,87	
17	0,83	0,86	
18	0,82	0,85	
<b>LEEFTIJD &gt; 18 jaar (in jr)</b>	<b>Vrouwen (g/kg**/d)*</b>	<b>Mannen (g/kg**/d)*</b>	
>18	0,83	0,83	
<b>ZWANGERSCHAP:</b> Aanbeveling voor extra eiwit in grammen/dag ten opzichte van de aanbevolen hoeveelheid (op basis van pre-zwangerschapsgewicht)			
Eerste trimester	+1		
Tweede trimester	+9		
Derde trimester	+28		
<b>LACTATIE:</b> Aanbeveling voor extra eiwit in grammen/dag ten opzichte van de aanbevolen hoeveelheid			
<b>1-6 mnd postpartum</b>	+19		
<b>6-12 mnd postpartum</b>	+13		

\*Afkortingen: g/kg/d: gram per kilogram lichaamsgewicht per dag

\*\*Bij volwassenen wordt voor het berekenen van de eiwitbehoefte bij ondergewicht en overgewicht en obesitas uitgegaan van:

- lichaamsgewicht gecorrigeerd naar BMI 27,5 kg/m<sup>2</sup> als de BMI hoger is dan 30 kg/m<sup>2</sup> en gecorrigeerd naar BMI 20 kg/m<sup>2</sup> als deze lager is dan 20 kg/m<sup>2</sup>  
OF
- gemeten VVM (hanteer bij berekening van de hoeveelheid eiwit de verhouding: 1,1 g/kg VVM staat gelijk aan 0,8 – 0,9 g/kg lichaamsgewicht (Kruizenga, 2020)).

**Tabel 2:** Aanbevolen hoeveelheid energie (afgeleid van tabel 7 uit Häberle et al. 2019 (2), volgens FAO/WHO/UNU (2) en de Gezondheidsraad (7))

<b>AANBEVELINGEN HOEVEELHEID ENERGIE</b>		
<b>Kinderen tot 1 jaar:</b> energiebehoefte op basis van kcal/kg gewicht (Voedingsnormen 2001 (7))		
<b>Kinderen van 1 t/m 18 jaar:</b> energiebehoefte op basis van Schofield-formule/WHO-formule		
<b>Volwassenen (&gt; 18 jaar):</b> energiebehoefte op basis van WHO-formule (Harris- en Benedict-formule bij BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )		
<b>ZWANGERSCHAP:</b>		
<b>Trimester</b>	<b>Extra kJ/dag</b>	<b>Extra kcal/dag</b>
Eerste	375	90
Tweede	1200	287
Derde	1950	466
<b>LACTATIE:</b>		
<b>Maanden</b>	<b>kJ/d</b>	<b>Kcal/d</b>
1-6 mnd postpartum	2800	669
> 6 mnd postpartum	1925	460