

Behandeling van een acute ontregeling bij propionacidemie

NB. Voor korte achtergrondinformatie en symptomatologie zie pagina 5.

Belangrijk

Patiënten met een propionacidemie kunnen niet wachten op triage op de SEH maar moeten direct worden gezien en behandeld. Laagdrempelig overleg met de dienstdoende internist metabole ziekten wordt aanbevolen, zij zijn bereikbaar via de centrale van het ziekenhuis of via lokaal bekende dienstnummers. Indien uw ziekenhuis geen metabool internist heeft raden we aan te overleggen met een dienstdoend metabool internist van een ander ziekenhuis (zie [centra](#)).

Controleer altijd eerst of de patiënt een persoonlijk noodprotocol bij zich heeft. Indien dit niet het geval is: start direct met onderstaande maatregelen, maar controleer tevens z.s.m. of een persoonlijk noodprotocol aanwezig is bij zijn/haar hoofdbehandelaar. Een persoonlijk noodprotocol gaat **ALTIJD** voor onderstaand algemeen noodprotocol. Onderstaand protocol kan worden gevolgd indien geen persoonlijk protocol op korte termijn voorhanden is.

Diagnostiek bij verdenking ontregeling

-Anamnese: vroege tekenen van ontregeling kunnen subtiel zijn: lethargie, verminderde eetlust of een verergering van bestaande neurologische problemen. Soms geven patiënten of verzorgers aan dat "iets niet klopt". Luister daarom altijd naar de patiënt en verzorgers.

-Verricht lichamelijk onderzoek, inclusief Glasgow Coma Score en cardiorespiratoire beoordeling. Let op tekenen van uitdroging, koorts, infectie of andere mogelijke uitlokkende factoren.

- Bloedonderzoek:
- bloedgas, lactaat
 - ammoniak (let op, ongestuwd afnemen en direct op ijswater en z.s.m. naar het laboratorium)
 - Hb, leucocyten, trombocyten, CRP
 - glucose, kreatinine, ureum
 - natrium, kalium, chloor, calcium, albumine, pH, bicarbonaat, fosfaat, magnesium
 - ASAT, ALAT, LDH, γ -GT, bilirubine, alkalisch fosfatase
 - APTT, PT
 - amylase/lipase (bij verdenking pancreatitis)
 - acylcarnitineprofiel en aminozuurspectrum in plasma (cito bepaling), dit kan middels een basisdiagnostiekformulier van het laboratorium voor genetische metabole ziekten. Wat aan te leveren staat vermeld: een heparine buis. Contactgegevens van de laboratoria vindt u op de pagina [diagnostiek](#) (tabel)

-bereken de aniongap. De grootte van de aniongap geeft een indruk van de ontregeling. Hoe groter de aniongap, hoe meer ontregeld.

-Urine: -ketonen
 -organische zuren
 (zie uitleg bij acylcarnitine en aminozuur bepaling voor formulier)

-Bloed- en urinekweken; op indicatie, laagdrempelig inzetten

-Maak een ECG voor het beoordelen van de QT-tijd

Behandeling van een ontregeling

1. Overweeg IC opname als de patiënt ernstig ziek is en /of ernstige bloedafwijkingen zoals acidose, hoog lactaat, hoog ammoniak en /of electrolytstoornissen toont.
2. Stop eiwitintake. (Herintroduceer enig eiwit wel zo snel mogelijk, liefst < 24-48 uur na eerste presentatie).
3. Start een infuus glucose 10%, 2 L per 24 uur. En 500 ml 20% intralipid per 24 uur.
4. Geef indien orale intake mogelijk tevens orale koolhydraat intake (bijvoorbeeld 1 flesje Nutrical iedere 4 uur)
5. Geef oraal carnitine (3x daags 2 gram). Als de patiënt carnitine niet oraal verdraagt, geef dan carnitine IV in dezelfde dosering
6. Start laagdrempelig Metronidazol 400 mg 3dd IV of oraal of overweeg lactulose te geven bij hoog ammoniak.
7. Geef natriumbicarbonaat op geleide lab (liefst oraal, indien niet mogelijk langzaam IV). Streef naar een laag-normaal *veneus* bicarbonaat. Corrigeer niet te agressief, omdat dit hersenoedeem kan geven. Bereken frequent de anion gap om de mate van ontregeling te vervolgen.
8. Bij hyperammoniemie >80: start natriumbenzoaat IV (250 mg/kg/dag). Bij volwassenen met gewicht tussen 40-80 kg: begin met een bolus van 10 gram in 30 min, daarna 10 gram per dag.
9. Indien ammoniak niet goed daalt: geef zo spoedig mogelijk Carbaglu (carglumaatzuur): dit kan alleen oraal gegeven worden, als de patiënt niet kan slikken geef het dan via een sonde: dosering: 4x daags 4 gram, dat is 20 tabletten a 200 mg per keer.
10. Indien ernstige hyperammoniemie of oligurie, start hemodialyse of CVVH met zo hoog mogelijk flow, 2 apparaten. Ga ook door met natriumbenzoaat.

11. Behandel uitlokkende factoren zoals onderliggende infecties en start laagdrempelig met behandeling
12. Wees alert op het ontstaan van complicaties (**refeeding syndroom, pancreatitis, cardiomyopathie, hartritmestoornissen (hartbewaking is geïndiceerd), stroke-like episodes (m.n. basale ganglia), voedingstekorten (NB thiamine suppletie)**).
13. Beoordeel de patiënt regelmatig opnieuw, a 1 uur, inclusief Glasgow Coma Scale en lab:
 - veneuze bicarbonaat
 - ureum, albumine, electrolyten (inclusief chloor voor berekenen anion gap), glucose
 - lactaat, ammoniak
 - urine: ketonen
14. Bij hyperglycemie (glucose >10 mmol/L): start insuline infuus volgens lokaal protocol.
15. Vanwege het risico op een ernstige cardiomyopathie en hartritmestoornissen moet een grondige cardiale evaluatie worden verricht (inclusief echo cor) en is hartritmebewaking laagdrempelig geïndiceerd bij een ontregeling. Een cardiomyopathie kan op elk moment ontstaan, ook in de herstel fase.
16. Neem zo spoedig mogelijk contact op met de behandelaar van patiënt, of bel met de metabole internist van het dichtstbijzijnde academische centrum voor advies. Het expertisecentrum voor erfelijke hyperammonie van het Erasmus MC is als expertisecentrum erkend door NFU en ministerie van VWS.

Contra-indicaties (medicatie)

Bij patiënten met een verlengde QT tijd moet medicatie die de QT tijd beïnvloed worden vermeden. Propionacidemie is strict genomen een mitochondriële ziekte.

De volgende medicatie moet **niet** worden gegeven aan patiënt :

<u>Naam</u>	<u>Gevolg</u>
Natriumvalproaat	Epilepsie
Barbiturate	Inhibitoren van OXPHOS
Gentamicine /Aminoglycosides	Kan sensoneurinale doofheid veroorzaken
Ciprofloxacin	mtDNA inhibitor
Chlooramphenicol	Inhibitor mitochondriële translatie
Tetracycline	Inhibitor mitochondriële translatie

Zidovudine (antiviraal)	Veroorzaakt mitochondriële depletie
Metformine (diabetes middel)	Verhoogd lactaat
Propofol	Remt vetzuuroxidatie; rhabdomyolyse
Depolariserende spierverslappers	

Met onderstaande medicatie is voorzichtigheid geboden:

Depakine, thiopental/ L-asparaginase/ peg-asparaginase/ Topiramate, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, furosemide, hydrochloorthiazide en salicylaten; camprosaat/ Methotrexate/ Zidovudine

Indien er een harde indicatie is voor bovenstaande lijst dan goed kliniek en evt. lactaat vervolgen.

Websites:

www.rcmm.info

www.mitopatients.org/mitodisease/potentially-harmful-drugs

Achtergrond en symptomen:

Propionacidemie (PA) is een erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep organische acidemieën. PA wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym propionyl CoA carboxylase. Dit enzym is betrokken bij de afbraak van de aminozuren isoleucine, valine, threonine en methionine. Daarnaast speelt het een rol bij de afbraak van onevenketen vetzuren en cholesterol en propionzuur geproduceerd door darmbacteriën.

Door deficiëntie van het enzym propionyl CoA carboxylase ontstaat stapeling van propionyl CoA. Propionyl CoA is toxisch. Propionacidemie kan, bij een acute ontregeling, leiden tot metabole acidose (met hoog lactaat en hoge aniongap) en secundair hyperammonieëmie.

Behandeling is gericht op het verminderen van de hoeveelheid substraat voor het deficiënte enzym en dat betekent een vermindering van de intake van voorlopers hiervan: ofwel eiwitten. Patiënten krijgen daarom een eiwit beperkt dieet. Ze krijgen ook carnitine omdat dit verloren gaat in de urine en i.g.v. een tekort ontstaat er secundair een vetzuuroxidatiestoornis.

Bij enkele patiënten met een milde vorm van de ziekte kan worden volstaan met een minder streng eiwit beperkt dieet.

Pathofysiologie van een acute ontregeling/aanval

Uitlokkende factoren die kunnen leiden tot een acute ontregeling en/of ernstige complicaties zijn infecties (m.n. gastrointestinaal), vasten of obstipatie. De oorzaak is echter lang niet altijd duidelijk.

De katabole stress die ontstaat in bovengenoemde situaties leidt tot een toename van propionyl CoA. Propionyl CoA is toxisch en remt onder meer de citroenzuurcyclus, ademhalingsketen met als gevolg mitochondriële dysfunctie en een hoog lactaat. Hoog ammoniak ontstaat secundair door een N-acetyl glutamaat tekort waardoor een secundair of verworven ureumcyclusdefect ontstaat. Carbaglu is het middel van eerste keus bij hoog ammoniak, dit is N-acetyl glutamaat of carginumaatzuur ofwel een NAGS enhancer, dit kan adequaat een hyperammonieëmie behandelen. De glucoseconcentratie is vaak normaal en in zeldzame gevallen laag. Acidose is het gevolg van ophoping van propionyl CoA en de productie van ketonen. Tevens kan er sprake zijn van beenmergdepressie met een anemie en/of granulopenie en/of trombopenie.

Symptomen bij een acute ontregeling/aanval

- lethargie, verminderd bewustzijn
- verminderde eetlust
- misselijkheid en braken
- verergering van bestaande neurologische problemen (bijvoorbeeld bewegingsstoornissen)
- prikkelbaarheid

-symptomen van hartfalen