

Behandeling van hoog ammoniak bij een acute ontregeling bij ureumcyclusdefecten

NB. Voor korte achtergrondinformatie en symptomatologie zie pagina 4.

Belangrijk

Patiënten met een ureumcyclusdefect 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

-Verricht lichamelijk onderzoek, inclusief Glasgow Coma Score en cardiorespiratoire beoordeling.

- Bloedonderzoek:
 - SPOED: ammoniak (let op: ongestuwd afnemen, moet direct en op ijswater naar het laboratorium)
 - bloedgas (kan veneus)
 - Hb, leucocyten, trombocyten
 - glucose, ureum, kreatinine, electrolyten (natrium, kalium)
 - ASAT, ALAT, LDH, γ -GT, bilirubine, alkalisch fosfatase
 - CRP
 - Neem ook urine en bloed af (heparine buis) voor cito bepaling van urine orootzuur en plasma aminozuurspectrum. Deze bepaling kan worden gedaan in de metabole laboratoria van alle academische centra. Contactgegevens van de laboratoria vindt u op de pagina [diagnostiek](#) (tabel).
 - Zet laagdrempelig bloed- en urinekweken in

Behandeling van een ontregeling

1. Overweeg IC opname als de patiënt ernstig ziek is, overweeg meteen hemofiltratie als de patiënt ernstig ziek is en duidelijke tekenen van encefalopathie toont/comateus is of anuur is (zie punt 6)
2. -Start met een infuus glucose 10%, 2 liter per 24 uur

-Stop eiwit intake

-Geef indien orale intake mogelijk tevens orale koolhydraat intake (bijvoorbeeld 1 flesje Nutrical iedere 4 uur)

-Geef 1 liter NaCl 0.9% (streef naar ruime diurese)

-Start Metoclopramide bij misselijkheid of braken, start 10 mg iv en daarna zo nodig herhalen

-Onderdruk koorts met paracetamol

-Geef Lactulose; start 3x daags 10 cc (streef naar 2-3x daags dunne defecatie, overweeg een lactulose clysm)

3. Bij hyperammoniemie > 80 $\mu\text{mol/l}$:

-Start natriumbenzoaat IV 250 mg/kg/dag: begin met een bolus van 10 gram. Ga door met fenylbutyraat (Ammonaps) oraal als patiënt dit reeds als thuismedicatie gebruikt en orale intake mogelijk is.

-Continueer citrulline en/of arginine oraal indien mogelijk en dit snel voorhanden is (dit betreft een voedingssupplement, laat de patiënt dit meenemen van thuis), anders: start arginine IV 100mg/kg/dag: begin met 8 gram bolus. **NB. Bij patiënten bekend met een arginase deficiëntie (zij hebben al teveel arginine) GEEN L-arginine geven, oraal of IV.**

-Geef carnitine 3 dd 1 gram (oraal of iv)

-Bij N-acetylglutamaat (NAGS) deficiëntie moet zo spoedig mogelijk Carbaglu® (carglumaatzuur) worden gegeven: Start met 4x daags 4 gram, naast het bovengenoemde infuus. Dit kan alleen oraal/over een sonde worden gegeven.

4. Na deze eerste stappen van behandeling:

-Oorzaak ontregeling (infectie) opsporen en laagdrempelig behandelen

-Controle ammoniak, natrium, kalium en glucose elke 2 uur (en vaker bij achteruitgang).

5. Als er na 4 uur onvoldoende respons is of sprake is van verslechtering:

-Indien orale intake mogelijk is: geef fenylbutyraat 250 mg/kg/dag verdeeld in 4 doses als patiënt dit nog niet kreeg.

-Indien orale intake niet mogelijk: vervang de natriumbenzoaat in het infuus voor **Ammonul®**: een combinatie van natriumbenzoaat en natriumfenylacetaat (250 mg van elk/kg/dag), start met 10 gram bolus.

-Bij hyperglycemie: geef insuline (glucose infuus niet verlagen)

-Wees alert op het ontstaan van complicaties (bijv. hypokaliëmie, door natriumbenzoaat)

6. Start met hemodialyse als patiënt comateus is/wordt of ammoniak > 250 $\mu\text{mol/l}$ blijft na tenminste 2 uur max. medicamenteuze behandeling met ammonul volgens het bovenstaande medicamenteuze beleid (NB. deze medicatie is alleen effectief bij goede diurese, het is chelatie therapie, dus **bij anurie, start meteen met hemodialyse**). Indien er gestart moet worden met hemodialyse, moet er gespoeld worden met hoge flow, standaard Continu VenoVeneuze Hemofiltratie (CHHV (30 ml/min)) haalt deze flow niet, met 2 apparaten kan dat wel worden gehaald. Ga tijdens dialyse door met bovengenoemde medicatie.

Gecontra-indiceerde medicatie, cq uitlokkende/ oorzakelijke factor:

- Valproïnezuur (Depakine)
- L-asparaginase/pegaspargase
- Hoge dosis glucocorticoiden (ivm ontstaan catabolisme).
- Chemotherapie (ivm celverval).
- Topiramaat, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, furosemide, hydrochlorothiazide en salicylaten.

Achtergrond en symptomen:

Bij ureumcyclusdefecten* is de vorming van ureum uit ammoniak gestoord. Dit leidt tot (periodiek) verhoogde ammoniak waarden. Dit kan leiden tot levensbedreigende encefalopathie. Vroege tekenen van ontregeling kunnen subtiel zijn: lethargie, verminderde eetlust, gedragsveranderingen of verergering van bestaande neurologische problemen (o.a. prikkelbaarheid) en braken. Klachten kunnen vaag zijn en soms geven patiënten of verzorgers aan dat “iets niet klopt”.

In een vroeg stadium hoeft het ammoniak nog niet altijd verhoogd te zijn, dus als patiënt of omgeving aangeeft dat hij niet goed is, is het verstandig patiënt ter observatie op te nemen en ammoniak te vervolgen. Een patiënt met een ureumcyclus die niet kan eten moet ook worden opgenomen om ontregeling voor te zijn, de katabolie van niet eten is een extra eiwit bron en kans op ontregeling.

(*ornithine transcarbamylase (OTC) deficiëntie, carbamylfosfaat synthase 1 (CPS1) deficiëntie, citrullinemie (argininosuccinaat synthase deficiëntie), argininosuccinaat lyase deficiëntie, arginase deficiëntie, N-acetylglutamaat (NAGS) deficiëntie)

Pathofysiologie van een acute ontregeling/aanval

Uitlokkende factoren die kunnen leiden tot een acute ontregeling en/of ernstige complicaties zijn bijvoorbeeld infecties, operatieve ingrepen, vasten, overgeven en diarree.

Een verhoogd ammoniak, en een verhoogd glutamine, leidt tot cerebraal oedeem, gevolgd door insulten, inklemming en dood.

De hoeksteen van de behandeling bestaat uit het beperken van het stikstof aanbod door eiwitopname vanuit het maagdarmkanaal te minimaliseren en katabolisme (en dus endogene eiwitafbraak) te voorkomen. Ook moet gezorgd worden dat stikstof via andere routes dan de ureumcyclus verwijderd kan worden (met behulp van natriumbezoaat en fenylbutyraat kan stikstof worden uitgeplast). Verder moet gezorgd worden dat de ureumcyclus zo optimaal mogelijk kan verlopen door het suppleren van essentiële aminozuren voor de ureumcyclus (citrulline of arginine).

Symptomen bij een acute ontregeling/aanval

- gedragsveranderingen, lethargie
- slaapstoornissen, wanen, hallucinaties en psychose
- verminderde eetlust, overgeven
- hyperventilatie (hoog ammoniak stimuleert het ademcentrum, dit kan resulteren in een respiratoire alkalose)
- hypothermie
- insulten/stuipen