

Noodplan: Behandeling van en diagnostiek bij onbegrepen hyperammoniëmie, zonder leverfalen

Een verhoogd ammoniak (met name als acuut ontstaan) en een verhoogd glutamine leiden tot cerebraal oedeem, gevolgd door insulten, inklemming en overlijden. Dit kan al binnen 24 uur optreden. Het ammoniak dient daarom zo snel mogelijk te worden verlaagd. Een snelle daling is, in tegenstelling tot bijvoorbeeld daling van natrium, niet gevaarlijk! Laagdrempelig overleg met de dienstdoende internist metabole ziekten is mogelijk, zij zijn bereikbaar via de centrale van het ziekenhuis of via lokaal bekende dienstnummers. Indien uw ziekenhuis geen metabool internist heeft kunt u indien gewenst overleggen met een dienstdoend metabool internist van een ander ziekenhuis (zie [centra](#)).

Diagnostiek

- Bloedonderzoek:
 - ammoniak (let op: ongestuwd afnemen, moet direct en op ijswater naar het laboratorium)
 - bloedgas (kan veneus) met lactaat
 - glucose, ureum, kreatinine, natrium, kalium, ASAT, ALAT, LDH, γ -GT, bilirubine, alkalisch fosfatase, CK
 - Hb, leukocyten, trombocyten
 - CRP
 - PT, APTT, Albumine
 - Zink (zinkdeficiëntie kan een hyperammoniëmie geven) en vitamine A, E, B1, B6, B12 en foliumzuur.
 - Plasma aminozuren en acylcarnitine profiel. Deze bepaling kan worden gedaan in de metabole laboratoria van alle academische centra. Contactgegevens van de laboratoria vindt u op de pagina diagnostiek (tabel).
 - Urine op organische zuren (orootzuur). 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 altijd bloed- en urinekweeken in.

Behandeling hyperammoniëmie e.c.i. zonder leverfalen (ammoniak > 80 μ mol/l)

Voor uitleg over de rationale van deze behandeling zie achtergrond.

1. Overweeg IC opname als de patiënt ernstig ziek is.

Start met hemodialyse als patiënt comateus is en ammoniak > 250 μ mol/l blijft na tenminste 2 uur maximaal medicamenteuze behandeling volgens onderstaand beleid, bij anurie of als onderstaande medicatie niet voorradig is en patiënt duidelijk encephalopathisch is. Er moet gestart worden met hemodialyse, en gespoeld worden met hoge flow. CHHV haalt deze flow niet, maar met 2 apparaten kan dat wel worden gehaald. Dit is geschikt voor langdurigere behandeling. Ga tijdens dialyse door met ondergenoemde medicatie. Deze medicatie is in metabole centra voorradig en kan zo nodig via die centra met spoed verkregen worden.

2. Stop eiwitintake
3. -Start met een infuus glucose 10%, 2 liter per 24 uur
-Geef indien orale intake mogelijk tevens orale koolhydraten (bijvoorbeeld 1 flesje Nutrical iedere 4 uur)
4. Start arginine IV. Start met een bolus van 8 gram in 90 minuten en ga door met 100mg/kg per 24 uur
5. Geef lactulose; start 3x daags 20 cc. Streef naar 2-3x daags dunne defecatie, overweeg een lactulose klysma
6. Start rifaximine 2 dd 550 mg
7. - Start natriumbenzoaat IV 250 mg/kg/dag, begin met een bolus van 10 gram in 90 minuten.
- Voeg bij start natriumbenzoaat minimaal 1 liter NaCl 0.9% per 24 uur toe aan de behandeling en streef naar ruime diurese (desnoods met toevoegen furosemide).
8. Geef carnitine 3 dd 1 gram IV

Overig:

- Start metoclopramide bij misselijkheid of braken.
- Onderdruk koorts met paracetamol

Na deze eerste stappen van behandeling

- Oorzaak hyperammoniëmie opsporen en laagdrempelig behandelen
- Controle ammoniak, Na, K, glucose) elke 2 uur (en vaker bij achteruitgang)
- Als er na 4 uur onvoldoende respons is of sprake is van verslechtering: voeg glycerolfenylbutiraat (ravicti) oraal of via sonde toe, 3 dd. 5 ml, of fenylbutyraat 4 dd. 4000 gram oraal
- Bij hyperglycemie: geef insuline (glucose infuus niet verlagen)
- Wees alert op het ontstaan van complicaties (hypokaliëmie)
- Herstart binnen 24 uur weer met eiwitintake. Zorg voor kwalitatief hoogwaardig eiwit met voldoende essentiële aminozuren. Dit kan bereikt worden door natuurlijk eiwit aan te vullen met essentiële aminozuurpreparaten (deze worden veelvuldig gebruikt door de diëtisten uit de metabole centra). Bouw het langzaam op. Begin bv met 0,3 gram/kg natuurlijk eiwit aangevuld met 0,3 gram/kg essentiële aminozuurpreparaten. Natuurlijk eiwit per dag ophogen met 0,2 gram/kg als het goed verdragen wordt. Streef naar max 1,2 gram/kg totaal eiwit.

Gecontra-indiceerde medicatie

- Valproïnezuur (Depakine)
- L-asparaginase/pegaspargase
- Hoge dosis glucocorticoïden (i.v.m. ontstaan katabolisme).
- Chemotherapie (ivm celverval)
- Topiramaat
- Carbamazepine
- Fenobarbital
- Fenytoïne

- Primidon
- Furosemide
- Hydrochlorothiazide
- Salicylaten

Mogelijke oorzaken voor verhoogd ammoniak

- Foutieve bepaling (niet op ijs afgenomen, te lang blijven staan)
- Hepatocellulaire dysfunctie
- Porto-systemische shunt
- Infectie met urease bevattende bacteriën
- Verworven ureumcyclusdefect bij ondervoeding/ bariatrische chirurgie (door laag citrulline en arginine). NB een hyperammoniëmie postbariatrische chirurgie komt regelmatig voor, en kan ook pas jaren na de ingreep ontstaan.
- Bacteriële overgroei
- Distale renale tubulaire acidose
- Uretero-sigmoïdostomie
- Medicamenteus (onder andere valproaat chemotherapie, glycine, TPV, carbamazepine, topiramaat, hoge dosis corticosteroiden)
- Eiwit-overload/ Gastro-intestinale bloeding
- Zink deficiëntie
- Erfelijk metabole ziekte (onder andere ureum cyclus defecten)

Meestal is de oorzaak een combinatie van bovenstaande factoren.

Achtergrond en symptomen

Een hyperammoniëmie kan de volgende symptomen veroorzaken:

- 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
- coma

Vroege tekenen van een hyperammoniëmie 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”.

Bepaald altijd een ammoniak in het geval van onbegrepen sufheid, ook als de leverwaarden normaal zijn.

De hoeksteen van de behandeling van een hyperammoniëmie bestaat uit de volgende stappen:

1. Het beperken van het stikstof aanbod door eiwitopname vanuit het maagdarmkanaal te minimaliseren.
Dit wordt bereikt door:
 - Eiwit in de voeding te verminderen
 - Lactulose te geven: Dit zorgt voor een daling van de pH in het colon, waardoor ammoniak wordt omgezet in het niet-absorbeerbare ammonium-ion. Geef lactulose dus ook door als de patiënt dunne ontlasting heeft en switch niet naar andere laxantia
 - Vorming van ammoniak in de darm te verminderen door de deling van ureum desaminerende bacteriën in de darm (en daarmee de productie van ammoniak) te remmen (met Rifaximine)
2. Katabolisme (en dus endogene eiwitafbraak) voorkomen.
3. Stikstof via andere routes dan de ureumcyclus uit het bloed te verwijderen. Dit kan met de chelatoren natriumbenzoaat (bindt aan glycine) en fenylbutyraat (bindt aan glutamine). De complexen (met de stikstof aan glycine of glutamine) die gevormd worden kunnen direct worden uitgescheiden via de urine zonder gebruik te maken van de ureumcyclus. Een ruime diurese is hierbij essentieel. Als de lever geheel niet meer werkt, werkt deze medicatie niet omdat het eerst in de lever geactiveerd moet worden.
4. Zorgen voor een optimale werking van de ureumcyclus door suppleren van aminozuren die essentieel zijn voor de ureumcyclus (citrulline of arginine) en het geven van carnitine. Bij diepe tekorten van arginine en citrulline kan de ureumcyclus niet werken. Alleen arginine is IV verkrijgbaar en op voorraad aanwezig in vrijwel alle ziekenhuizen voor andere indicaties. In het lichaam kan arginine in citrulline worden omgezet. Bij een diepe carnitine deficiëntie kan de ureumcyclus niet goed werken, waarschijnlijk door een tekort aan acetyl-CoA en minder NAGS-synthese, maar carnitine stimuleert mogelijk ook de ureumcyclus zonder dat er tekorten zijn. In

uitzonderlijke gevallen (onder andere een depakine intoxicatie) kan het geven van een analogon van N-acetylglutamaat (carglumaatzuur) ook helpen.

Bronnen

- Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Karall D, Lindner M, Mandel H, Martinelli D, Pintos-Morell G, Santer R, Skouma A, Servais A, Tal G, Rubio V, Huemer M, Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. J Inher Metab Dis. 2019 Nov;42(6):1192-1230. doi: 10.1002/jimd.12100. Epub 2019 May 15. PMID: 30982989.
- Krishnan P, Ramadas P, Landsberg D. Bariatric Surgery Causing Hyperammonemia. Cureus. 2019 Jul 8;11(7):e5098. doi: 10.7759/cureus.5098. PMID: 31511810.
- Fennes AZ, Shchelochkov OA, Mehta A. Hyperammonemic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass. Obesity (Silver Spring). 2015 Apr;23(4):746-9. doi: 10.1002/oby.21037. Epub 2015 Mar 7. PMID: 25754921.
- Driessen LM, du Pré BC, Schuit SCE, Langendonk JG, Zandbergen AAM, Wagenmakers MAEM. Bewustzijnsdaling door hyperammoniëmie [Reduced consciousness levels caused by hyperammonaemia]. Ned Tijdschr Geneesk. 2019 Oct 10;163:D4013. Dutch. PMID: 31609561.
- Clay AS, Hainline BE. Hyperammonemia in the ICU. Chest. 2007 Oct;132(4):1368-78. doi: 10.1378/chest.06-2940. PMID: 17934124.
- Redant S, Beretta-Piccoli X, Mugisha A, Attou R, Kaefer K, De Bels D, Tolwani A, Honoré PM. Hyperammonemia, the Last Indication of High-Volume Hemodiafiltration in Adult and Children: A Structured Review. Blood Purif. 2019;48(4):330-335. doi: 10.1159/000501390. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31291618.