




GEBRUIK VAN ANTIDOTEN BIJ ACUTE INTOXICATIES

Peter De Paepe
Walter Buylaert


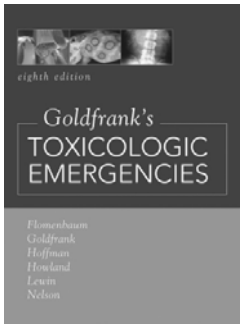



Juni 2008



ANTIDOTEN: WAARSCHUWINGEN

- Antidoot is slechts 1 aspect van therapie
- Bij noodzaak aan zeldzame antidoten: steeds hulp van experts
- Deze 'slides' dienen enkel om algemene principes te bespreken, niet voor precieze indicatiestelling, dosering ...
- Essentieel tekstboek:
Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8^{ste} editie
(uitg.: McGraw-Hill ISBN 0-07-1437630)

eighth edition

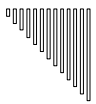
Goldfrank's
**TOXICOLOGIC
EMERGENCIES**

Flomenbaum
Goldfrank
Hoffman
Howland
Lewin
Nelson



Enkele antidoten gebruikt bij acute intoxicaties

- Naloxone
- Flumazenil
- Calcium
- Glucagon
- Natriumbicarbonaat
- N-acetylcysteïne
- Digitalis antilichaamfragmenten
- Ethanol / fomepizole
- Atropine en pralidoxime
- Andere: hydroxocobalamine, chelatoren...(zie tekstboek van Goldfrank)



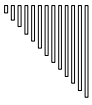
Naloxone (Narcan®)

- Opiatreceptor antagonist : vooral μ -receptor
- Zuiver: geeft op zichzelf geen depressie
- Behandelen van respiratoire depressie
- Specifiek : ook ethanol ? valproaat?
- Competitief, d.w.z. dosis in functie van de ernst van de intoxicatie



Naloxone

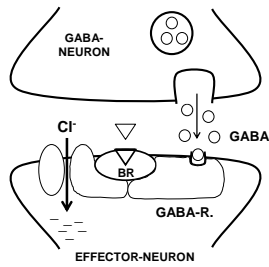
- Indicatiestelling
 - Bij coma en/of respiratoire depressie door opiaten
⇒ adequate luchtwegreflexen en ventilatie
- Bijwerkingen
 - Potentieel ernstig : withdrawal, acuut long-oedeem, hypertensie, ventrikelfibrillatie, atriale tachycardie
 - Relatief zeldzaam indien "getitreerd" toegediend



Naloxone

Volwassenen

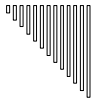
- Bolus
 - ampulle 0.4 mg/1 ml aanlengen tot 10 ml en titreren per 1 ml a.h.v. effect (10 mg zelden noodzakelijk)
- Onderhoud (zo nodig) :
 - infuus : 2/3 bolusdosis per uur en zo nodig aan te passen
- Observeren voor herhal





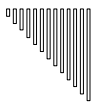
Benzodiazepine-antagonist: flumazenil (Anexate®)

- Contra
 - Benzodiazepines leiden zelden tot morbiditeit of mortaliteit
 - Aspiratiepneumonie reeds vóór opname
 - Mogelijke verwikkelingen (bv. convulsies) te wijten aan :
 - mengintoxicatie (bv. tricyclische antidepressiva)
 - acute withdrawal
 - >> Geen rol in onbekende intoxicatie!
- Pro
 - Geen noodzaak verdere diagnostische procedures bij coma
 - Geen noodzaak endotracheale intubatie en ventilatie



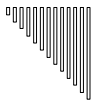
Flumazenil: contra-indicaties

- Voorgeschiedenis of huidige behandeling van epilepsie
- Gebruik van geneesmiddelen die stuipen en/of cardiale aritmieën kunnen induceren
- Langdurig gebruik van benzodiazepines
- ECG-evidentie van intoxicatie met tricyclische antidepressiva
- Abnormale vitale parameters



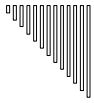
Flumazenil

- Indicatie bij intoxicaties:
Als 'zuivere' overdosis met benzodiazepines bij een niet-tolerante patiënt met:
 - coma
 - normale vitale tekenen met inbegrip van saturatie
 - normaal ECG
 - overigens normale neurologische bevindingen
- Posologie (0.5 mg in 5 ml amp)
 - 0.1 mg/min (als geen effect met een totale dosis van 1 mg; dubieuze diagnose!)
 - continu infuus : 0.1 – 1 mg/u



Calcium als antidoot

- Intoxicatie met calciumantagonisten
- β -blokker intoxicatie
- Magnesiumoverdosis
- Ethyleenglycolintoxicatie met hypocalcemie
- Brandwonden/intoxicatie met fluorwaterstofzuur
- Tegenwerken van hyperkaliëmie (uitz.: digitalisintoxicatie!)



Calcium bij intoxicatie met calciumantagonisten

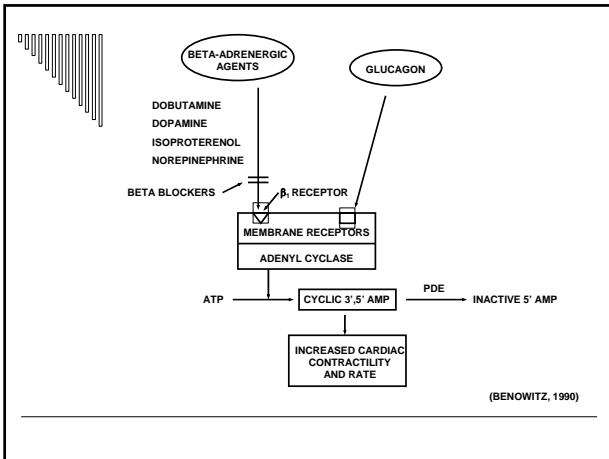
- Eerstelijns antidoot bij symptomatische patiënten
- Dikwijls efficiënt doch soms niet bij ziekste patiënten
- Let op: schadelijk als ook digitalis aanwezig is
- Posologie : i.v. traag over 5 minuten (bij volwassene van 70 kg)
 - calciumgluconaat : 3 g (= 30 ml van 10% oplossing)
 - of
 - calciumchloride : 1 g (= 10 ml van 10% oplossing)
- Zo nodig tot 3 maal te herhalen (om de 10 à 20 min)
 - meting calcemie (als meer dan 2 doses)





Calcium

- Brandwonden door fluorwaterstofzuur
 - Locale gel 2,5% (Ca-gluconaat)
 - Subcutane injectie (Ca-gluconaat, **nooit** Ca-chloride wegens causticiteit!)
 - Intra-arterieel infuus tegen brandwonden (Ca-gluconaat, **nooit** Ca-chloride!)
 - Zorgvuldige monitoring van calcemie!
 - Intraveneus calcium bij hypocalcemie door systemische effecten



Glucagon

- Verhoogt cAMP in de hartspier (onafh. van β -receptor)
- Indicatie
 - Bij hemodynamische problemen (positief inotroop en chronotroop) door β -blokkers (hypotensie, bradycardie)
 - Bij intoxicatie met calciumantagonisten
- Dosering
 - Bolus : initieel 0.05 mg/kg over 1 tot 2 min (3 tot 5 mg bij persoon van 70 kg) (soms tot 10 mg)
 - Infuus : 2 tot 5 mg/u (titreren) (soms tot 10 mg/u)

Glucagon

- Bijwerkingen
 - Nausea, braken (cave aspiratie)
 - Glycemiestijging
 - Hypokaliëmie
 - Zeldzaam allergie
 - Insulinoom, pheochromocytoom

RECENT ADVANCES

Toxicology and Poison Control

High-Dose Insulin Therapy for Calcium-Channel Blocker Overdose

Greene Shephard and Wendy Klein-Schwartz

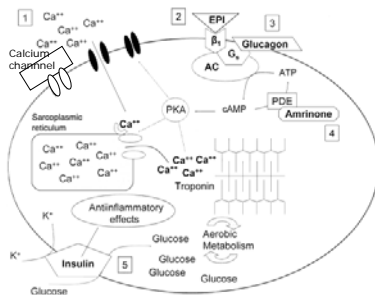
CONCLUSIONS: Based on animal data and limited human experience, as well as the inadequacies of available alternatives for patients with significant poisoning, high-dose insulin therapy warrants further study and judicious use in patients with life-threatening CCB poisoning.

Ann Pharmacother 2005; 39:923-930

Hoge dosis insuline voor therapieresistente calcium- en betablokkerintoxicatie

- Ladingsdosis
 - 50 ml glucose 50% (IV)
 - 1 E/kg insuline (IV) over 5 min
- Onderhoudsinfuus
 - 0.5 E/kg/u insuline (IV), titreren tot systolische bloeddruk > 100 mmHg (max. 2 E/kg/u)
 - 1g/kg/u glucose (Glucose 10%, IV), titreren volgens euglycemie
- Strikte opvolging van serum glucose en kalium (aanvankelijk elke 30 min); eventueel kaliumsuppletie

Aanpak van calcium- en betablokkerintoxicatie



Adapted from Ann Pharmacother 2005; 39:923-930



Natriumbicarbonaat als antidoot: werkingsmechanismen

- A. Door verandering ionisatiegraad en interactie met natriumkanalen:
 - Tricyclische antidepressiva
 - Anti-aritmica (IA, IC), amantadine, fenothiazine

- B. Door versnellen van eliminatie :
bv. salicylaten, chloorfenoxyherbiciden, fenobarbital

- C. Door correctie metabole acidose:
bv. toxische alcoholen



Natriumbicarbonaat

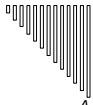
Verandering ionisatiegraad

- Natriumbicarbonaat vermindert drug-receptor binding (snelle Na-kanalen) – vooral cardiale ("quinidine" achtige) effecten
- Als QRS duur ≥ 0.10 sec of hypotensie
- 50 meq als initiële bolus (1 tot 2 meq/kg)
- Starten onafhankelijk van pH (zowel bij normale als acidotische pH)
- Continu infuus
- Optitreren tot pH 7.50 à 7.55 (vermijd hypernatriëmie!)
- Stoppen bij verdwijnen cardiotoxiciteit (QRS < 0.10 sec)
- Hyperventilatie: geen evidentie voor analoog gunstig effect



N-acetylcysteïne (NAC) (Lysomucil®)

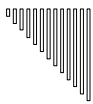
- Intoxicaties
 - paracetamol
 - andere intoxicaties met glutathion depletie
vb. CCl₄ of koolstoftetrachloride, chloroform...
- Fulminant leverlijden



Intoxicatie paracetamol: indicatiestelling N-acetylcysteïne

A. Acute ingestie

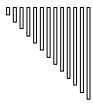
- Nomogram - Cave 'pitfalls':
 - eenheden
 - geprotraheerde inname (nomogram niet bruikbaar)
 - te vroege meting
 - niet juist gekend tijdstip
 - niet absoluut
 - denk aan Cytochroom P450 enzyminducerende farmaca (vb. anti-epileptica, ...) en chronisch ethylisme, ondervoeding, AIDS (glutathion deficiëntie); drempel voor starten lager leggen
- Als anamnese van ≥ 150 mg/kg en paracetamol-concentraties niet kunnen gekend zijn binnen de 8 uren (na inname)



Intoxicatie paracetamol: indicatiestelling N-acetylcysteïne

B. Chronische overdosering

- Nomogram niet toepassen!!
- Beslissing voor NAC op basis van anamnese, (risicofactoren als ondervoeding, chronisch ethylisme, anti-convulsiva, ...), leverenzymes, plasmaconcentraties, ... (zie Goldfrank's Toxicologic Emergencies, hfdst. 34)



Intoxicatie paracetamol: N-acetylcysteïne

- Tijdstip
 - meest efficiënt als < 8 u na inname
 - wel nog zinvol als later
- Toedieningsweg: i.v. (over 20 uur)

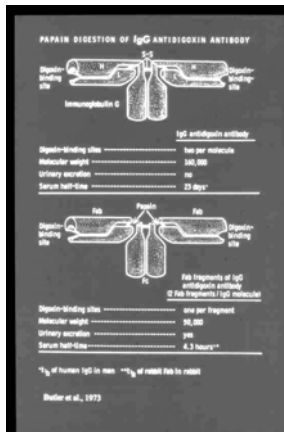
Langdurige toediening als na > 8 u gestart om inflammatoire respons tegen te gaan.



Intoxicatie paracetamol: N-acetylcysteïne

- Dosering : i.v. over 20 uren protocol (totale dosis 300 mg/kg)
 - 150 mg/kg in 200 ml glucose 5%: over 15 min of 1 uur
 - 50 mg/kg in 500 ml glucose 5% over 4 uren
 - 100 mg/kg in 1000 ml glucose 5% over 16 uren
- Overweeg verlengd (48 uren) i.v. protocol
- Ongewenste effecten en veiligheid
 - Anafylactische reacties gerelateerd aan serumpiek
Enkel bij i.v. toediening (2 – 3%)
 - Toename van prothrombinetijd
 - **Gevaar bij overdosering** door berekeningsfout!

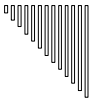
P.S. : De zwangere vrouw: géén contra-indicatie, integendeel!





Digitalisintoxicatie Fab Fragmenten

- Afgeleid van IgG, gekleefd en zonder Fc
- Zeer efficiënt
- Bindt digitalis intravasculair, interstieel met renale klaring
- Heel veilig:
 - Let wel op voor:
hypokaliëmie, verslechtering van de hartfunctie,
tachycardie
 - Zeldzaam allergie: rash bij slechts 2 op 451 patiënten



Indicaties voor digitalis-Fab

- Potentieel digitalisglycosidengerelateerde levensbedreigende ritmestoornissen vb. ventrikeltachycardie, ventrikelfibrillatie, bradyaritmie, ...
- Hyperkaliëmie > 5 meq/L (door Na-K ATPase inhibitie) bij een acute intoxicatie met digitalisglycosiden
- Chronische digitalisglycosidenintoxicatie met ritmestoornissen, belangrijke gastro-intestinale symptomen, acuut opgetreden belangrijke mentale veranderingen, of nierfalen
- Serum digoxine concentratie ≥ 15 ng/ml op gelijk welk tijdstip, of ≥ 10 ng/ml 6 uur na inname (lagere grens bij ouderen)
- Inname > 10 mg digoxine bij volwassenen of > 4 mg bij kinderen
- Toedienen vooraleer calciumtherapie bij vermoeden van intoxicatie met digitalisglycosiden, calciumantagonisten of β -blokkers

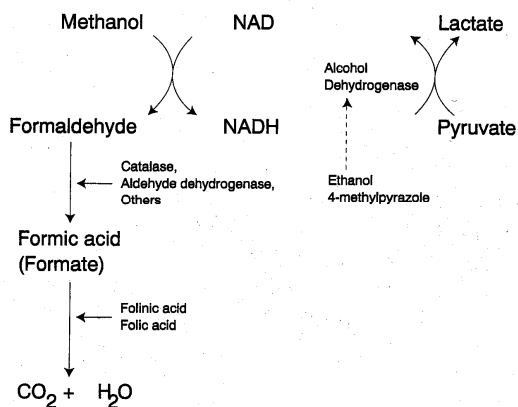


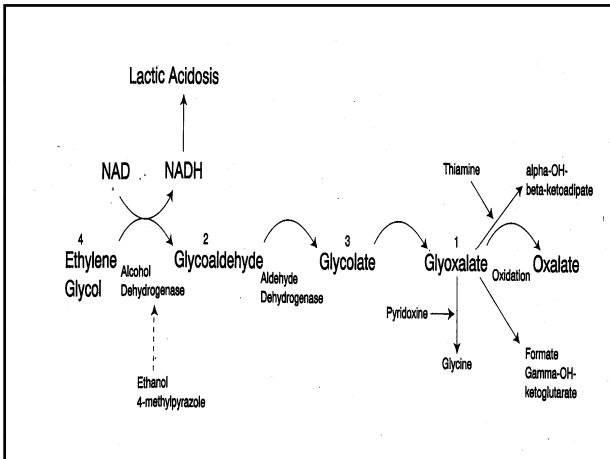
Digitalisintoxicatie Fab Fragmenten

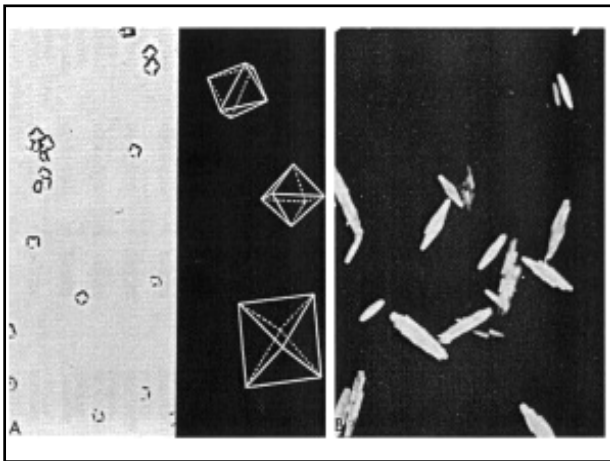
Digitalis Antidote® (Roche, 80 mg actief produkt per vial)
DigiFab® (Protherics Inc., 40 mg actief produkt per vial)

Dosering:

- Bij gekende ingenomen dosis:
 - 80mg bindt 1 mg digoxine (digitoxine)
 - Voorbeeld:
 - 20 tabletten van 0.25 mg = 5 mg ingenomen
 - Aantal vials nodig: 5 vials Digitalis Antidote® of 10 vials DigiFab®
- Bij gekende serumspiegel (steady state!):
Berekening op basis van serumspiegel en distributievolume digitalis (verschillend voor digoxine en digitoxine)
- Empirisch: volwassenen: - acute inname : 400 tot 800 mg
- chronische toxiciteit : 120 tot 240 mg

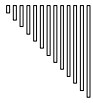






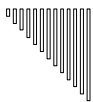
Methanol en Ethyleenglycol

- Behandeling met ethanol
- Inhibeert alcoholdehydrogenase (vermindert omzetting naar toxische metabolieten)
- Geen effect op reeds gevormde toxische metabolieten
- Ethanol intraveneus (10% oplossing) of oraal (20% oplossing) (dosering: cfr. Goldfrank's toxicologic emergencies)
 - Monitoren dosis:
 - ethanolemie tussen 100 en 200 mg/dl
 - anion gap (onderdosage indien stijging)
 - Cave : hogere dosis nodig bij
 - hemodialyse
 - chronische alcoholiekers
- Duur: tot metabolisatie methanol en ethyleenglycol



Fomepizole

- Zeer krachtige alcoholdehydrogenase inhibitor
- Geen CNS depressie (in vgl met ethanol)
- Weinig bijwerkingen
- Dosis (eenvoudiger dan met ethanol):
 - 15 mg/kg laaddosis/30 minuten
 - na 12 uur 10 mg/kg elke 12 uur (4 dosissen)
 - verder 15 mg/kg elke 12 uur zo nodig (gezien auto-inductie)
 - bijkomende dosissen igv hemodialyse
- Kostprijs
 - één dag R/ voor patiënt van 70 kg ~ 2200 euro



Fomepizole

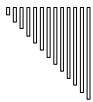
Voordelen

- Gebruiksgemak
- Geen nood aan concentratiebepalingen
- Geen CNS depressie
- Geen hypoglycemie
- Vermijden hemodialyse ?

Nadelen

- Hoge kostprijs
- Geen langetermijnervaring

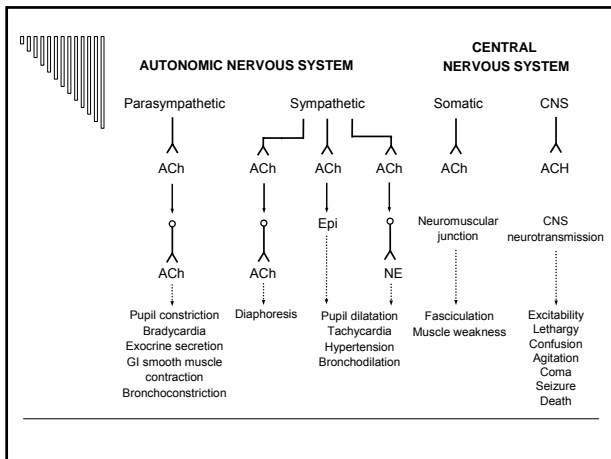
J Toxicol Clin Toxicol, 1999



Methanol en ethyleenglycol: indicaties voor antidoot

- Plasma concentratie > 20 mg/dl
- OF
- Gedocumenteerde recente (uren) inname van toxische hoeveelheid en osmolare gap > 10 mOsm/kg H₂O
- OF
- Inname of sterk klinisch vermoeden van intoxicatie en minstens 2 van volgende criteria:
 - Arteriële pH < 7.3
 - Serum bicarbonaat < 20 meq/l
 - Osmolare gap > 10 mOsm/kg H₂O
 - Aanwezigheid van urinaire oxalaatkristallen (enkel bij ethyleenglycol)

J Toxicol Clin Toxicol, 1999 en 2002



Cholinesterase inhibitoren

- Organofosfaten
- Carbamaten:
 - Minder CZS effecten
 - Korterwerkend: inhibitie meestal niet langer dan 1 à 2 dagen

Cholinesterase inhibitoren

Atropine als antidoot

- Werkt op muscarinereceptoren (secreties, diarree, bronchospasmen, bradycardie) en CNS symptomen
Niet op nicotinereceptoren (cave respiratoir falen)
- Bolus (volw.):
 - 1 à 5 mg i.v. om de 2 à 3 min tot atropinisatie (vermindering secreties)
 - Bij ernstige intoxicatie kunnen zeer hoge dosissen nodig zijn
- Continu infuus (volw.):
 - Start aan 0,5 à 1 mg per uur (optitreren)



Organofosfaten oxime als antidoot

- Pralidoxime (Contrathion®)
- "Bevrijdt" het acetylcholinesterase van het organofosfaat
- Werkt vooral op nicotinereceptoren (spiersterkte)
- Steeds samen met Atropine gebruiken (CNS, hart)
- Vroegtijdig te geven, maar laatijdig ook nog nuttig
- Dosering: verschillende schema's in de literatuur. (Zie Goldfrank, Lancet 2006; 368:2136-41)
- Duur van de therapie: soms dagenlang (vrijzetting organofosfaten uit vetreserves)

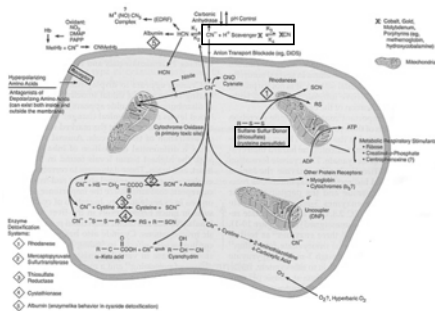


Behandeling van intoxicaties Cholinesterase inhibitoren

- Organofosfaten
- Carbamaten:
 - Pralidoxime is niet gecontraïndiceerd en is zeker te geven in geval van onzekerheid of het een organofosfaat of een carbamaat betreft
 - Kortere duur van behandeling met atropine



Cyanide antidoten: hydroxycobalamine en natriumthiosulfaat





Cyanide antidoten

- Hydroxocobalamine (Cyanokit®)
 - 5 g IV over 30 min
 - Rozeverkleuring mucosa en urine
- Natriumthiosulfaat
 - 12.5 g IV over 10 min
 - CAVE toxiciteit thiocynaat bij nierfalen



ANTIDOTEN: WAARSCHUWINGEN

- Antidoot is slechts 1 aspect van therapie
- Bij noodzaak aan zeldzame antidoten: steeds hulp van experts
- Deze 'slides' dienen enkel om algemene principes te bespreken, niet voor precieze indicatiestelling, dosering ...
- Essentieel tekstboek:
Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 8^{ste} editie
(uitg.: McGraw-Hill ISBN 0-07-1437630)
