



## 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<sup>ste</sup> editie  
(uitg.: McGraw-Hill ISBN 0-07-1437630)

---

---

---

---

---


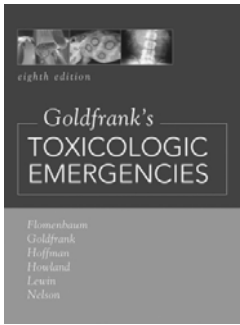
---

---

---

---

---

*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: hydroxocobolamine, chelatoren...(zie tekstboek van Goldfrank)

---

---

---

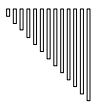
---

---

---

---

---



## Naloxone (Narcan®)

- Opiatreceptor antagonist : vooral  $\mu$ -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

---

---

---

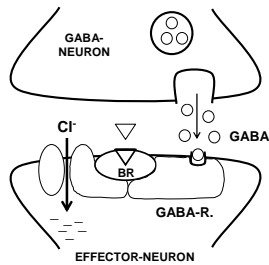
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---



## 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

---

---

---

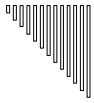
---

---

---

---

---



## 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

---

---

---

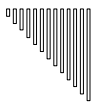
---

---

---

---

---



## 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

---

---

---

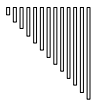
---

---

---

---

---



## Calcium als antidoot

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

---

---

---

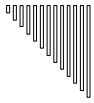
---

---

---

---

---



## 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

---

---

---

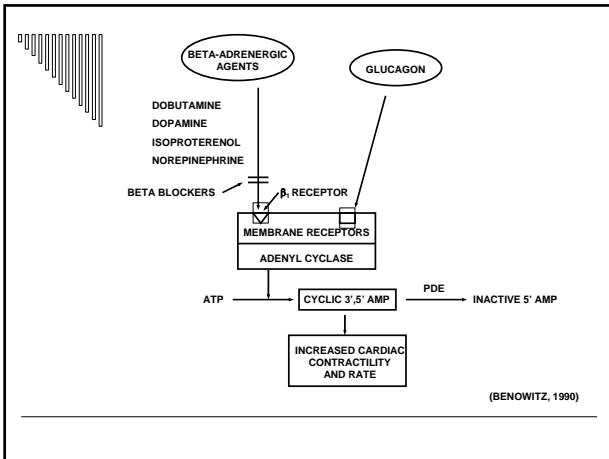
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Glucagon

- Verhoogt cAMP in de hartspier (onafh. van  $\beta$ -receptor)
- Indicatie
  - Bij hemodynamische problemen (positief inotroop en chronotroop) door  $\beta$ -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

---

---

---

---

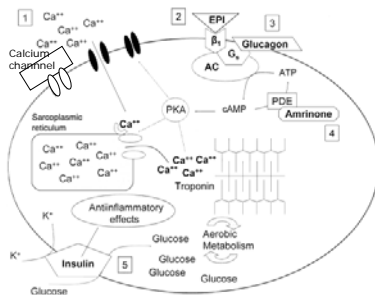
---

---

---

---

## 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  $\geq 0.10$  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. CCl<sub>4</sub> of koolstoftetrachloride, chloroform...
- Fulminant leverlijden

---

---

---

---

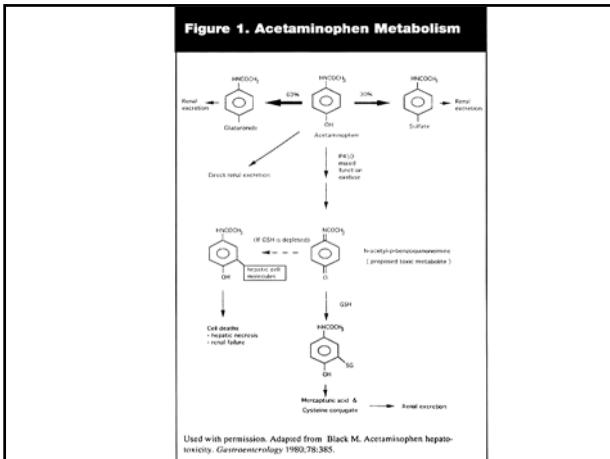
---

---

---

---






---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

- ### Paracetamolintoxicatie: kliniek
- Fase 1 : 30min - 24u
    - anorexie
    - bleekheid
    - braken, zweten
    - soms totaal asymptomatisch
  - Fase 2 : 24u - 72u
    - pijn rechter hypochondrium
    - gestegen leverenzymen
    - gedaalde prothrombinetijd
    - beginnende nierinsufficiëntie
    - mogelijk herstel
  - Fase 3 : 72u - 96u
    - stollingsstoornissen
    - icterus
    - nierinsufficiëntie
    - myocardspiersaantasting
    - hepatische encefalopathie
    - opnieuw nausea en braken
  - Fase 4 : 4 d - 2 weken
    - als overleving : compleet herstel

---

---

---

---

---

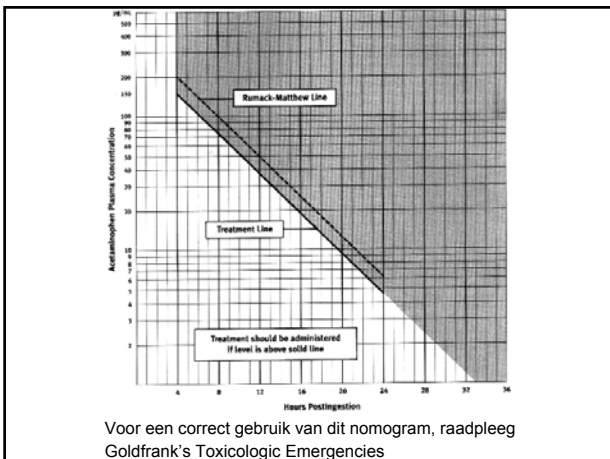
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

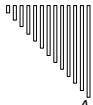
---

---

---

---

---



## 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  $\geq 150$  mg/kg en paracetamol-concentraties niet kunnen gekend zijn binnen de 8 uren (na inname)

---

---

---

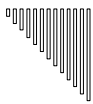
---

---

---

---

---



## 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)

---

---

---

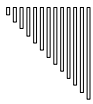
---

---

---

---

---



## 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!

---

---

---

---

---

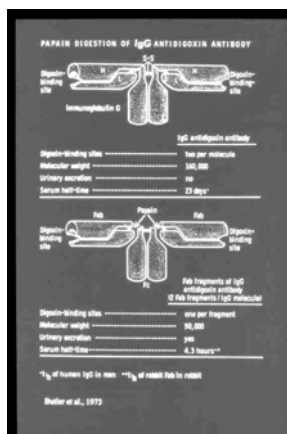
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## 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  $\geq 15$  ng/ml op gelijk welk tijdstip, of  $\geq 10$  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  $\beta$ -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

---

---

---

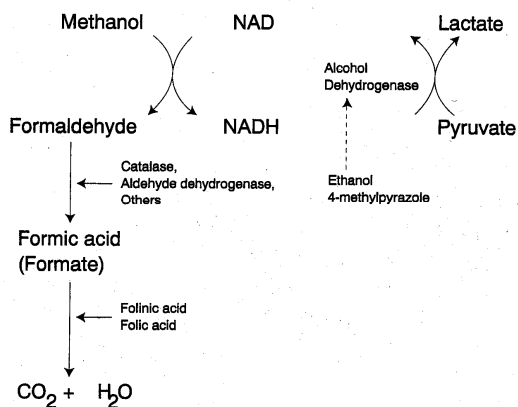
---

---

---

---

---



---

---

---

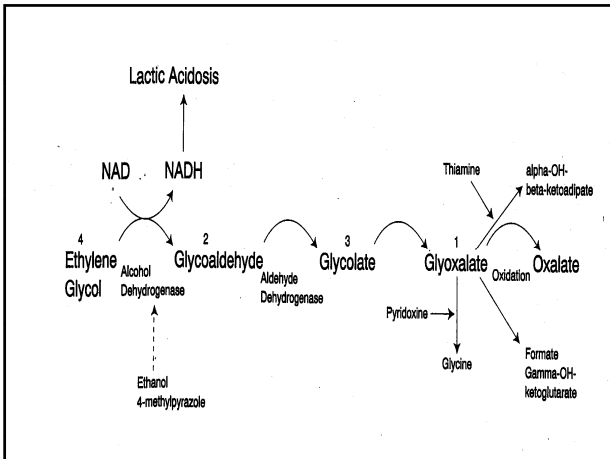
---

---

---

---

---




---

---

---

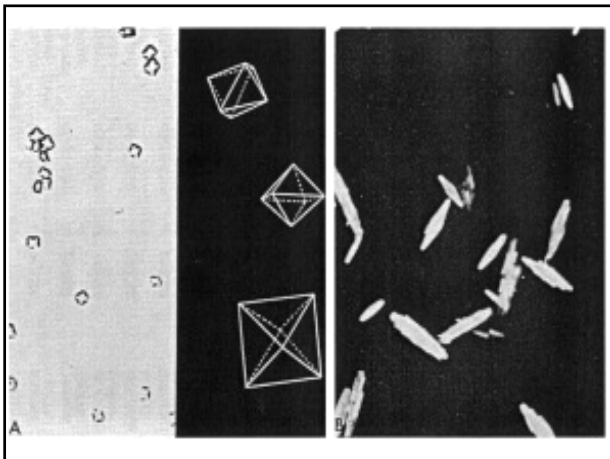
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### 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

---

---

---

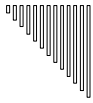
---

---

---

---

---



## 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

---

---

---

---

---

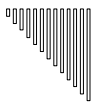
---

---

---

---

---



## Fomepizole

### Voordelen

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

### Nadelen

- Hoge kostprijs
- Geen langetermijnervaring

J Toxicol Clin Toxicol, 1999

---

---

---

---

---

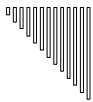
---

---

---

---

---



## 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 H<sub>2</sub>O
- OF
- Inname of sterk klinisch vermoeden van intoxicatie en minstens 2 van volgende criteria:
  - Arteriële pH < 7.3
  - Serum bicarbonaat < 20 meq/l
  - Osmolaire gap > 10 mOsm/kg H<sub>2</sub>O
  - Aanwezigheid van urinaire oxalaatkristallen (enkel bij ethyleenglycol)

J Toxicol Clin Toxicol, 1999 en 2002

---

---

---

---

---

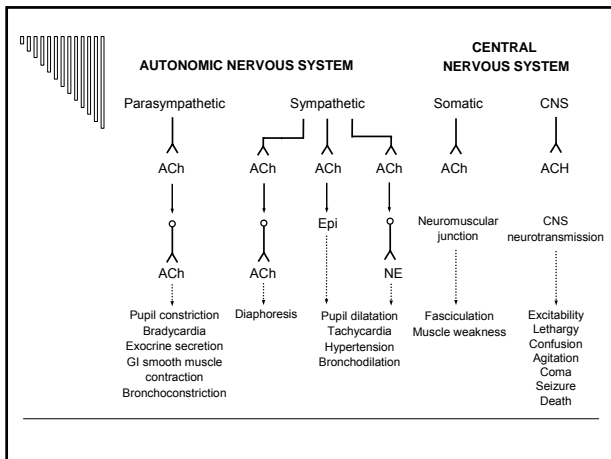
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## 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

---

---

---

---

---

---

---

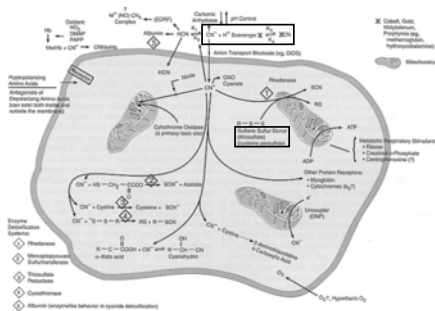
---

---

---



## Cyanide antidoten: hydroxycobalamine en natriumthiosulfaat




---

---

---

---

---

---

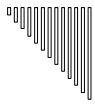
---

---

---

---





## 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

---

---

---

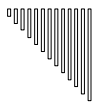
---

---

---

---

---



## 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<sup>ste</sup> editie  
(uitg.: McGraw-Hill ISBN 0-07-1437630)

---

---

---

---

---

---

---

---