

READER

TOXICOLOGIE

VEILIG VOORSCHRIJVEN

voor in het ziekenhuis

© Drs. Annemieke..
Dr. Karen Keijsers
Drs. Rianda vd Stelt
Drs. Corry den Rooijen

Jeroen BOSCH  ZIEKENHUIS

Voorwoord

Voor u ligt de reader Veilig Voorschrijven onderdeel Toxicologie.

We hebben in het Jeroen Bosch Ziekenhuis een ambitieus doel: het terugdringen van medicatiefouten. Jaarlijks overlijden naar schatting 1250 mensen in Nederland aan medicatiefouten (1). Een groot deel daarvan is toe te schrijven aan een kennistekort bij voorschrijvers (2).

Deze reader geeft een korte beschrijving van het minimaal verwachte kennisniveau voor alle relevante voorschrijvers die direct met toxicologie in hun werk geconfronteerd worden. De reader sluit direct aan bij de kennistoets en het onderwijs zoals dat wordt ingezet in het introductieprogramma.

Door de kennistoets (als self assessment) en de reader hopen we dat u als voorschrijver met ons een steentje kan bijdragen aan het voorkomen van schade aan de patiënt door voorschrijffouten.

..

Dr. Karen Keijsers, klinisch geriater, klinisch farmacoloog

Drs. Rianda van der Stelt, ziekenhuisapotheker

Drs. Corry den Rooijen, projectleider voorschrijftoets

Namens vakgroep klinische farmacologie

's Hertogenbosch 2022

Algemene inleiding reader toxicologie

Voor de behandeling van intoxicaties is het belangrijk de juiste informatiebronnen te raadplegen. Maak in de dagelijkse praktijk gebruik van o.a.:

- www.vergiftigingen.info
- www.toxicologie.org
- Algemene richtlijn toxicologie: Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis 2017
- https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/intoxicaties_eerste_opvang_in_het_ziekenhuis/startpagina_intoxicaties.html

Hoofdstuk 1: algemene gegevens (genees)middelen bij een intoxicatie

Indien een patiënt zich meldt op de SEH van het ziekenhuis met een (vermoeden van) intoxicatie is het van belang om zoveel mogelijk informatie te verzamelen over de ingenomen (genees)middelen.

Belangrijke items zijn hierbij:

- Denk naast receptgeneesmiddelen ook aan vrij verkrijgbare geneesmiddelen
- De hoeveelheid en de sterkte van het (genees)middel
- Of er eventueel sprake is van een geneesmiddel met vertraagde afgifte
- Het tijdstip van inname
- Of patiënt het betreffende geneesmiddel normaliter ook gebruikt of dat het bijvoorbeeld geneesmiddelen van huisgenoten betreft
- Hoe het middel is ingenomen (bijvoorbeeld vermalen of opgelost)

Daarnaast is het van belang om een inschatting te maken van het lichaamsgewicht van de patiënt, zodat een inschatting gemaakt kan worden van de toxiciteit van het ingenomen middel.

Naast geneesmiddelen, worden patiënten ook opgenomen op de SEH na het innemen van bijvoorbeeld schoonmaakmiddelen of bestrijdingsmiddelen. In dat geval is het belangrijk exact te weten om welk product het gaat. Laat bij voorkeur de verpakking meenemen naar de SEH, maar denk dan ook om je eigen veiligheid (o.a. dampen).

Om de ernst van een intoxicatie te kunnen inschatten, kent de website www.vergiftigingen.info de mogelijkheid om een patiëntencasus in te voeren, waarna op basis van de ingenomen geneesmiddelen en de karakteristieken van de patiënt een inschatting van de ernst wordt weergegeven.

Hoofdstuk 2: observatieduur

De duur van de observatie van een patiënt met een intoxicatie is afhankelijk van een aantal factoren.

Bij een intoxicatie met onbekend middel en blijvend symptoomloze patiënt wordt geadviseerd om 6 uur klinisch te observeren.

(bron: richtlijn intoxicaties eerste opvang in het ziekenhuis).

Indien wel bekend is welk (genees)middel is ingenomen kan op de website www.vergiftigingen.info vaak specifieke informatie gevonden worden over de gewenste observatieduur. Natuurlijk geldt dat patiënten aan het einde van de observatieduur ook geen klinische effecten van de intoxicatie meer hebben.

Wanneer bij een patiënt met bekende inname zonder symptomen circa 1 tot 2 maal de Tmax is gepasseerd, is observatie meestal niet meer nodig.

Let op, bij een intoxicatie kan de Tmax worden beïnvloed door verschillende factoren zoals:

- co-ingestie,
- slow-release preparaten,
- de hoeveelheid ingenomen middel,
- interacties met andere (genees)middelen
- en lever- en nierfunctie.

Bij iedere individuele patiënt dient dus beoordeeld te worden hoe lang de observatieperiode moet zijn.

Belangrijke uitzondering zijn geneesmiddelen waarbij altijd een spiegelcontrole moet plaatsvinden, meest voorkomende voorbeeld is paracetamol, daarnaast speelt dit bijvoorbeeld ook bij intoxicaties met lithium. Daar bepaalt de anamnese en de spiegelcontrole het beleid ipv het wel of niet vertonen van symptomen.

Hoofdstuk 3: Absorptieverminderende therapie

Om de absorptie van een toxische dosis te verminderen kunnen een aantal absorptieverminderende technieken worden toegepast bij de patiënt.

3.1 Maagspoelen

Is alleen geïndiceerd bij inname van middelen < 1 uur geleden (bij grote hoeveelheden tot 2 uur). In geval van retard preparaten, anticholinergica kan een tijdwindow van maximaal 4 uur aangehouden worden. Belangrijkste risico bij maagspoelen is het optreden van aspiratie. Contra-indicaties voor maagspoelen zijn: verminderd bewustzijn, hoge tractus digestivus bloeding (slok darm, maag, duodenum), inadequate slik/hoestreflex, organische oplosmiddelen, corrosiva, schuimende verbindingen en petroleumverbindingen met lage viscositeit of inname van vloeistoffen i.v.m. snelle maagpassage.

Voor meer informatie zie protocol maagspoelen op www.vergiftingen.info

3.2 Actieve kool en laxans (eenmalig of herhaalde toediening)

Actieve kool heeft een groot inwendig oppervlak waardoor het toxinen kan binden en de systemische absorptie kan verminderen. Dit kan toegediend worden bij een inname van 2-4 uur geleden, hoe sneller de toediening van actieve kool, hoe effectiever de absorptievermindering. Herhaalde toediening kan overwogen worden bij geneesmiddelen met gereguleerde afgifte, verminderde darmperistaltiek, anticholinerg effect of een entero-hepatische kringloop (o.a. anti-epileptica, anticholinergica, antidepressiva, antipsychotica, digoxine, theofylline).

Het toedienen van actieve kool is niet zinvol bij metaalionen (o.a. lithium en ijzer) en oplosmiddelen. Contra-indicatie voor het geven van actieve kool en laxans zijn: reeds aanwezig ernstig verminderde darmperistaltiek, ileus, perforatie, tractus-digestivus bloeding, recente buik-OK, niet coöperatieve patiënten, patiënten waarbij oesofago-gastroscopie wenselijk is (geactiveerde kool belemmert het beoordelen van het slijmvlies bij endoscopie).

Voor meer informatie zie protocol Herhaald geact. kool+ laxeren bij retard tabl. Op www.vergiftingen.info

3.3 Totale darmlavage

Is geïndiceerd bij inname van retard preparaten waarbij de ernst van het klinisch beeld een dergelijke behandelingswijze rechtvaardigt, bij substantiële hoeveelheden metaalionen (o.a. lithium, ijzer), calciumantagonisten, massale overdosis bètablokkers, tricyclische antidepressiva, verbindingen die "bezoars" vormen en bij "bolletjesslikkers" of inname van grote hoeveelheden tabletten.

Contra-indicaties zijn ernstig verminderde darmperistaltiek, perforatie, obstructie, tractus-digestivus bloeding, recente buik-OK, verminderd bewustzijn, decompressio cordis, nierinsufficiëntie, hemodynamische instabiliteit.

Voor meer informatie zie het protocol Darmlavage bij retard- en slow release tabletten en protocol: Absorptievermindering bij 'bodypackers' op www.vergiftingen.info

Hoofdstuk 4: Eliminatievervangende therapie

Eliminatievervangende therapie wordt voornamelijk gezien als nierfunctievervangende therapie (intermitterende hemodialyse, continue hemo(dia)filtratie).

De eigenschappen van het geneesmiddel bepaalt of het toepassen van nierfunctievervangende therapie geschikt is. Stoffen die zich lenen hebben de volgende eigenschappen:

o Stoffen met lage eiwitbinding

- o Goede wateroplosbaarheid
- o Klein molecuulgewicht (500 – 1000 g/mol)
- o Klein verdelingsvolume

Enkele voorbeelden van geneesmiddelen die met nierfunctievervangende therapie verwijderd kunnen worden zijn: lithium, toxische alcoholen, salicylaten en metformine.

Voordat gestart wordt met nierfunctievervangende therapie, dient altijd een spiegel bepaald te worden. De hoogte van de spiegel en de klinische toestand van de patiënt bepalen of er ook echt tot deze behandeling overgegaan wordt.

Let op: er treedt vaak redistributie op na dialyse. Daarom is het vaak noodzakelijk om direct na dialyse en een aantal uur later een spiegel te bepalen.

Hoofdstuk 5: Antidota

Voor enkele geneesmiddelen zijn specifieke antidota beschikbaar. Indien er voor een geneesmiddel een specifiek antidotum beschikbaar is wordt dit vermeld in de monografie op de websites over toxicologie. De bekendste zijn:

- Acetylcysteïne: paracetamolintoxicatie, waarbij wel of niet behandelen met antidotum wordt bepaald op basis van paracetamol serumspiegel en leverwaarden (ALAT).
- Ethanol of fomepizole: Toxische alcoholen (methanol, ethyleenglycol etc) Behandeling vindt plaats op basis van spiegelbepalingen. Flumazenil: benzodiazepine intoxicatie. Flumazenil kan, met terughoudendheid, als diagnosticum ingezet worden. Mag niet toegepast worden indien naast benzodiazepines ook convulsieve of stimulerende medicatie ingenomen is (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, lithium, amfetamines, cocaïne), en bij patiënten met epilepsie in de voorgeschiedenis en benzodiazepine afhankelijkheid. Flumazenil dient in principe ook niet te worden gegeven aan patiënten bij wie deze informatie onbekend is (zoals bij patiënten die comateus zijn bij binnenkomst op de spoedeisende hulp). Naloxon: opiaten intoxicatie. Belangrijk aandachtspunt is de veel kortere halfwaardetijd van het antidotum dan van het opiaat.

Het RIVM heeft een nationale noodvoorraad voor bijzondere antidota, zoals digiFab fragmenten en antisera.

Voor meer informatie zie: protocol overzicht antidotum op www.vergiftigingen.info en het overzicht met alle antidota op www.toxicologie.org










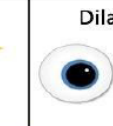
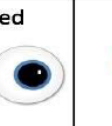




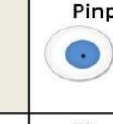
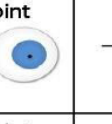




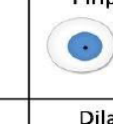


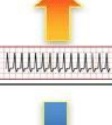
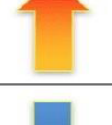
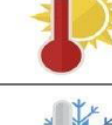


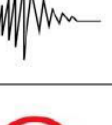






Hoofdstuk 6: Bepaling van geneesmiddelen/drugs of abuse

In overleg met de ziekenhuisapotheker kan besloten worden of het bepalen van spiegels zinvol is. Belangrijke overwegingen hierbij zijn of er een spiegel-toxiciteit relatie is, of de waarde van de uitslag het behandelbeleid beïnvloedt of dat het zorgt voor een verklaring van het klinisch beeld bij een onbekende of onbetrouwbare anamnese.

Geneesmiddelspiegels worden bepaald in bloed, drugs of abuse in urine. Met uitzondering van GHB deze kan zowel in bloed als urine bepaald worden. Ga in je eigen ziekenhuis na wat het beleid rondom spiegelbepalingen.

Hoofdstuk 6: Toxidromen

Bij een patiënt waar een intoxicatie in de differentiaal diagnose staat is het goed om na te gaan welke symptomen er bij de patiënt zichtbaar zijn. Zo kan je een inschatting maken van welk soort middel ingenomen kan zijn.

	HR & BP 	Resp. 	Temperature 	Pupils 	Bowel Sounds 	Diaphoresis 
Anticholinergic Anticholinergics – Atropine, scopolamine, glycopyrrolate, benztropine, trihexyphenidyl Antihistamines – Chlorpheniramine, Cyproheptadine, Doxylamine, Hydroxyzine, Dimenhydrinate, Diphenhydramine, Mefenazine, Promethazine	↑ 	No change 	↑ 	Dilated 		
Cholinergic Organic Phosphorous Compounds: Carbamates • Atracurium, Pilocarpine, Urecholine (Betanecol), Carbachol, Choline, Metacholine, Mushrooms	No change 	No change 	No change 	Pinpoint 		
Opioid Morphine • Codeine • Tramadol • Heroin • Meperidine • Diphenoxylate • Hydromorphone • Fentanyl • Methadone • Propoxyphene • Pentazocine • DXM • Oxycodone • Hydrocodone	↓ 	↓ 	↓ 	Pinpoint 		
Sympathomimetic Caffeine, cocaine, amphetamines, methamphetamines, Ritalin, LSD, Theophylline, MDMA	↑ 	↑ 	↑ 	Dilated 		
Sedative-Hypnotic anti-anxiety agents, muscle relaxants, antiepileptics and anaesthetic medications – Barbiturates – Benzodiazepines	↓ 	↓ 	↓ 	No change 		

Hoofdstuk 7: Specifieke intoxicaties

In dit hoofdstuk wordt kort ingegaan op een aantal veel voorkomende intoxicaties.

7.1. Paracetamol

Een paracetamol intoxicatie is potentieel levensbedreigend. De patiënt vertoont de eerste 24 uur meestal niet veel klinische verschijnselen. Misselijkheid en braken wordt soms gezien. Onbehandeld kan er ernstig leverfalen optreden. Het is bij ieder vermoeden van een paracetamolintoxicatie van belang om een spiegelcontrole uit te voeren. De spiegel is een goede voorspeller of er leverschade kan ontstaan. Op vergiftigingen.info en toxicologie.org wordt een nomogram getoond.

De spiegelbepaling moet minimaal 4 uur na het moment van inname worden afgenomen, een eerdere spiegel is niet betrouwbaar omdat de absorptie en distributie nog niet volledig is. Op basis van het nomogram kan je beoordelen of behandeling noodzakelijk is.

Indien op basis van de paracetamolspiegel gestart wordt met acetylcysteïne toediening, wordt 4 tot 8 uur na de eerste spiegel een tweede spiegel afgenomen. Hiermee kan halfwaardetijd berekend worden en een inschatting gemaakt worden wanneer de spiegel < 10 mg/L zal zijn. Bovendien is een verlengde halfwaardetijd een voorspellende waarde voor het risico op leverschade.

Behandeling vindt dan plaats voor minimaal 24 uur of langer indien de paracetamolspiegel nog niet < 10 mg/l is. Om te bepalen of de spiegel na 24 uur behandelen < 10 mg/l is wordt 4-8 uur na de eerste spiegel een tweede spiegel afgenomen. Hiermee kan de halfwaardetijd berekend worden. Een verlengde halfwaardetijd is een voorspellende waarde voor het risico op leverschade en kan er ook voor zorgen dat een behandeling > 24 uur zal bedragen.

Tevens kan de duur van de behandeling met acetylcysteïne bij ernstige intoxicaties of chronische intoxicaties mede bepaald worden aan de hoogte van de ASAT en ALAT waarden.

Het nomogram is niet te gebruiken bij kinderen en in geval van risicofactoren (alcoholabuses, ondervoeding, leverinsufficiëntie en inductie van CYP2E1 door bv isoniazide). Bij risicofactoren is er al een behandelindicatie bij de helft van de paracetamol concentratie (bv 75 mg/l bij een 4 uursspiegel).

7.2. Lithium

Toxische lithiumconcentraties kunnen ontstaan door auto-intoxicatie, nierfunctiestoornis, sterk verlies van zout en/of vocht (bijvoorbeeld bij braken, diarree, zout-arm dieet, koorts en hevig zweten) en door interactie met co-medicatie.

Bij een lithiumintoxicatie kunnen we te maken hebben met een drietal vormen:

- Een acute intoxicatie (lithium naïeve patiënt)
- Een chronische intoxicatie (bv door nierfunctiestoornissen)
- Een acute op chronische intoxicatie (auto-intoxicatie bij chronisch lithiumgebruik)

Bij de acute intoxicatie zonder onderliggende behandeling met lithium zijn de symptomen en risico's relatief minder ernstig dan bij de chronische intoxicatie en bij de acute intoxicatie tijdens chronische behandeling.

Overweeg maagspoeling mits uitgevoerd binnen 1-2 uur. Geactiveerde kool is niet zinvol.

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd bij een ernstige lithiumintoxicatie, die zich uit met verminderd bewustzijn, epileptische insulpen en/of levensbedreigende ritmestoornissen. Bij een combinatie van een Li^+ -concentratie $> 4,0$ mmol/L en bovenstaande symptomatologie wordt dialyse aangeraden. Bij een patiënt die chronisch lithium gebruikt treedt al eerder toxiciteit op en ligt de drempel om dialyse te overwegen bij $\text{Li}^+ > 2,5$ mmol/L.

IHD is de extracorporele therapie van keuze, maar CVVH is een alternatief indien IHD niet beschikbaar is. Na een initiële behandeling met IHD kan een 'rebound' optreden en voor de behandeling hiervan zijn IHD en CVVH gelijkwaardige alternatieven.

7.3. Mengintoxicatie psychofarmaca

Intoxicatieverschijnselen treden meestal bij (te) snelle dosisverhoging op en bij (onverwacht) hoge spiegels. Overdoseringen zijn extra risicovol als ook andere middelen zijn ingenomen (mengintoxicatie), zoals sedativa, alcohol of antidepressiva. Alle bijwerkingen kunnen in verhevigde vorm optreden, vooral extrapyramidale bijwerkingen als spierrigiditeit en geeneraliseerde/lokale tremor.

Belangrijkste gevaren bij intoxicaties met antipsychotica zijn:

- Bewustzijnsdalingen waarvoor intubatie en IC-opname nodig kunnen zijn;
- Ritmestoornissen en plotselinge hartdood ten gevolge van verlengde QTc-tijd.

Bij een QTc-tijd > 500 ms is sowieso hartbewaking aangewezen tot normalisatie van de QTc-tijd. Zie hierna voor normale QTc-tijden en de verschillen tussen mannen en vrouwen. Er moet altijd een ECG worden afgenomen.

Bij een EMV-score < 10 : overleg over noodzaak tot intubatie.

Maagspoelen is zinvol binnen 1 uur na inname en tot 2 uur bij preparaten met een vertraagde afgifte en/of co-ingestie van motiliteitsremmers (anticholinergica) als er sprake is van een potentieel gevaarlijke intoxicatie. Alle antipsychotica binden aan actieve kool, waarbij dit afgewogen moet worden tegen het risico op aspiratie en de invasieve aard van de ingreep.

Daarnaast aandacht voor het normaliseren van de circulatie, ventilatie en vocht- en elektrolytenbalans. Let op: preparaten met verlengde afgifte kunnen op langere termijn nog problemen geven, zoals bij quetiapine XR-preparaten. Dit in verband met een laat optredende piekspiegel en daarmee een vertraagd toxisch effect en langdurig aanhoudende effecten, zoals sedatie en hypotensie.

Spiegelbepaling in overleg met de ziekenhuisapotheker (met name bij clozapine; bij veel andere antipsychotica is er geen eenduidige relatie tussen spiegel en klinische effecten).

Wees alert op het ontstaan van het maligne antipsychoticasyndroom (MAS), voorheen maligne neurolepticasyndroom genaamd. Dit is een zeldzame maar levensbedreigende bijwerking van gebruik van medicijnen die de dopaminetransmissie veranderen. Het maligne antipsychoticasyndroom kan een heterogene presentatie hebben. De 3 karakteristieke symptomen zijn:

- hyperthermie;
- spierrigiditeit;
- een gestoord bewustzijn (van agitatie tot stupor of coma).

Controleer daarom altijd de vitale functies (pols, bloeddruk, temperatuur en ademhaling). Let op profuus zweten, bewustzijnsveranderingen, tremor en rigiditeit. Adequate behandeling is noodzakelijk.

Bron: <https://acutepsychiatrie.com/deel-2-klinische-presentaties-geassocieerd-met-psychofarmaca/15-onttrekking-intoxicatie-en-bijwerkingen-van-psychofarmaca>