

# Intoxicaties: apotheek perspectief

Alper Daskapan

Ziekenhuisapotheker bij intoxicaties?

# Wat is een intoxicatie?

“Een medisch of maatschappelijk onaanvaardbare situatie waarin een mens terecht is gekomen, ten gevolge van een voor dat individu te hoge dosis van een exogene of endogene stof”

*“Alles is vergif en niets is zonder gif. De hoeveelheid alleen maakt dat iets niet giftig is.” - Paracelcus*



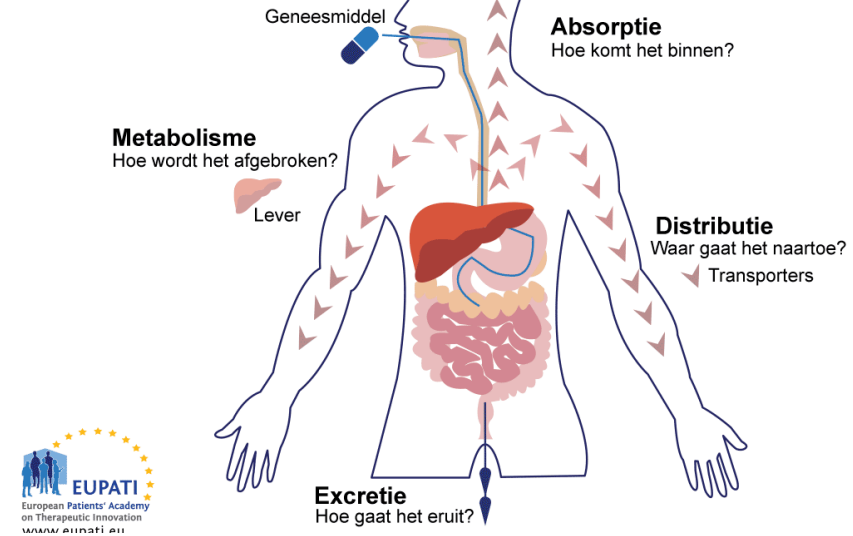
# Welke soorten intoxicaties ken je?

- *Acuut: een kortdurende blootstelling aan een grote hoeveelheid en/of hoge concentratie van een geneesmiddel of verbinding. Dit is vaak eenmalig of enkele malen binnen een tijdsbestek van hooguit 24 uur*
- *Chronisch: “een herhaalde blootstelling gedurende langere tijd die de eliminatiecapaciteit overschrijdt”*
- Intentioneel
- Accidenteel

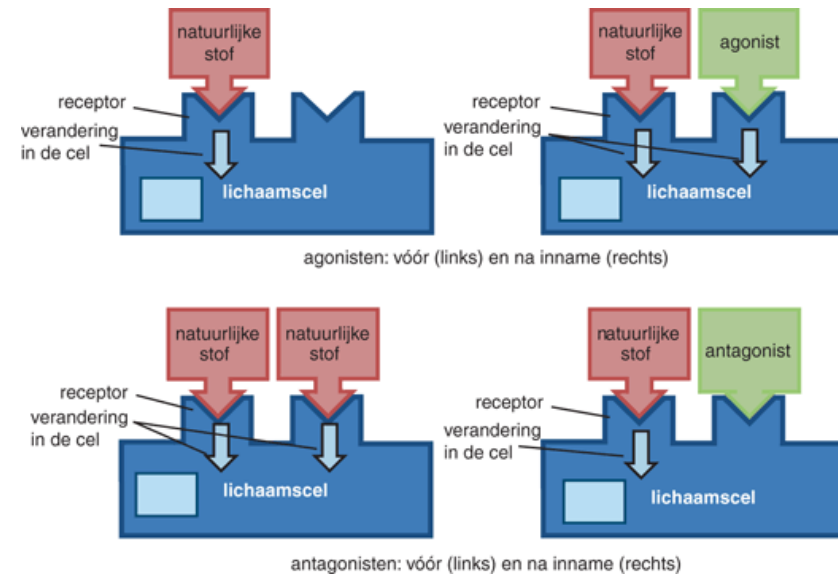
# Farmacologie

- Farmacokinetiek

## Farmacokinetiek De principes van ADME



- Farmacodynamiek



# Farmacokinetiek $\neq$ toxicokinetiek

## Absorptie

Bij grote hoeveelheden tabletten/ capsules kan deze vertraagd zijn

Bezoarvorming

Piekspiegel wordt later bereikt bij retard tabletten  $\rightarrow$  pas later symptomen!

bv: nifedipine capsules: 0,5-2 uur (gewoon) vs. Nifedipine retard tablet (16-18 uur met constante snelheid afgegeven)

## Distributie

Bij daling spiegel kan redistributie optreden

bv: lithium  $\rightarrow$  stapeling in botten, schildklier en delen van de hersenen

## Metabolisme

verzadiging en/of depletie (bv paracetamol)

## Eliminatie

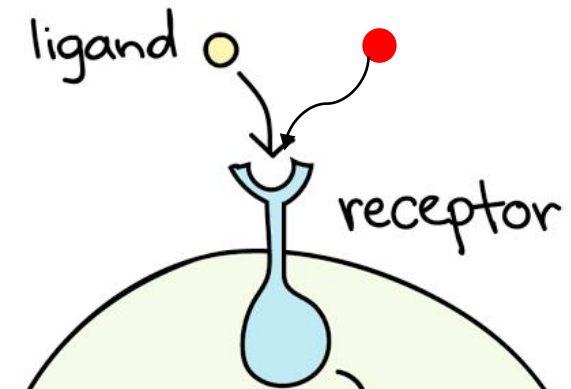
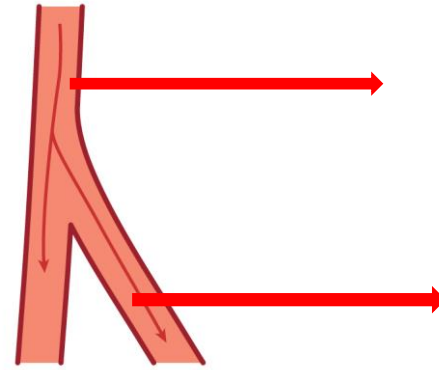
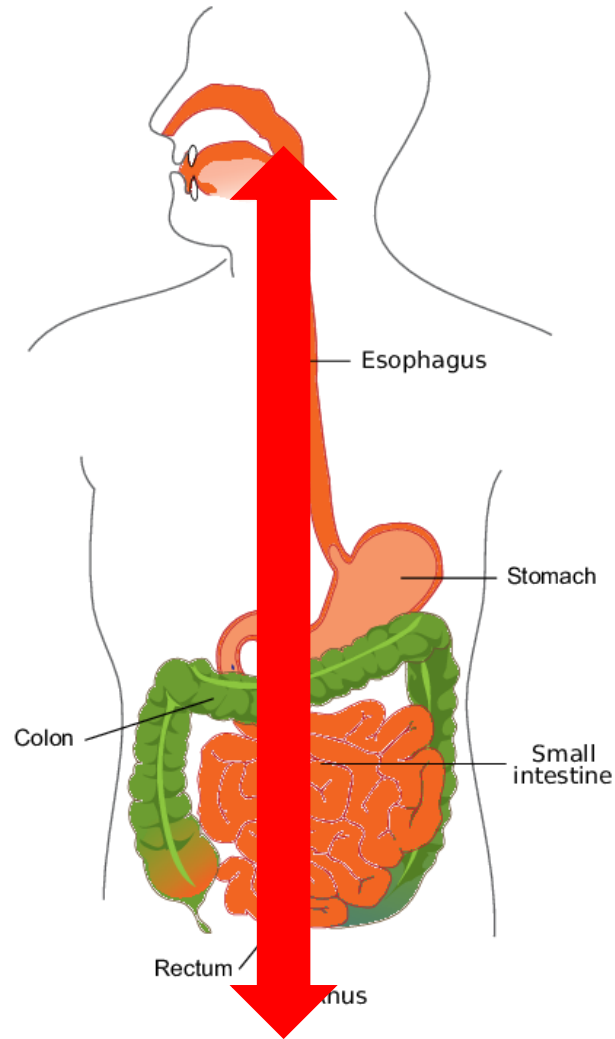
Bij grote hoeveelheden kan eliminatie vertraagd worden (enzymverzadiging)

# Ziekenhuisapotheker bij intoxicaties?

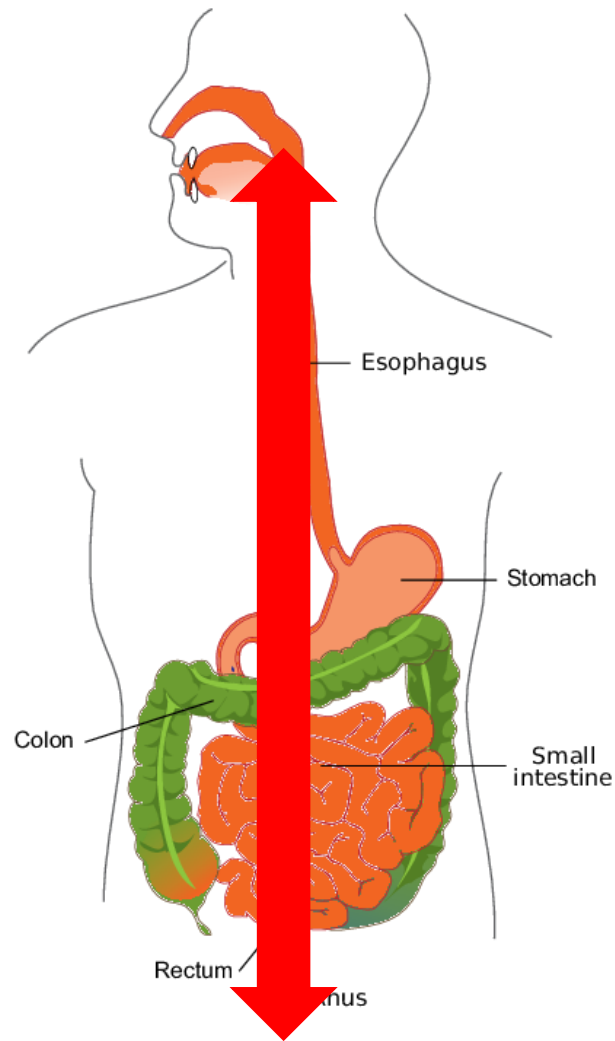
- Randvoorwaarden/ABCDE
- Toxicologische (hetero)anamnese  Systematisch uitvragen
  - Intoxicatie?
  - Wat? Hoeveel? Hoe?
  - Hoe lang geleden?
- Absorptievermindering/eliminatieversnelling
- Lab (apotheeklab, intensieve samenwerking met klinische chemie)
- Behandeling/vervolgen
- Aanvullend onderzoek



# ‘Verwijdering’ toxische stoffen

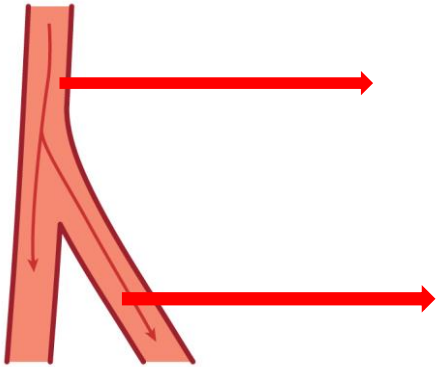


# Darmdecontaminatie



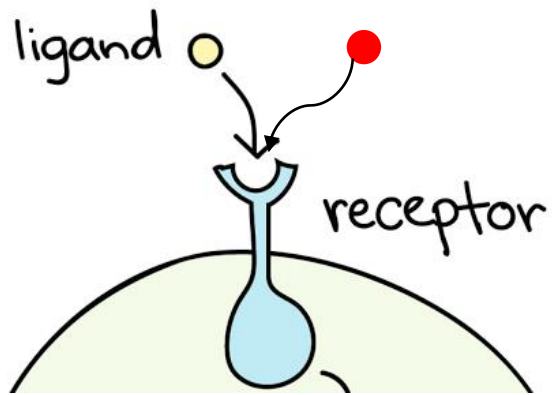
- Maagspoelen (!)
- (herhaald) actief kool + laxans
- Darmlavage

# Extracorporale klaring



- Hemodialyse
- Hemofiltratie/CVVH
- Hemoperfusie (adsorptie aan filter)
- Molecular adsorbent recirculating system (MARS) (toxinen die zich aan albumine binden)

# Antidota



- Paracetamol : acetylcysteïne
- Opioiden : naloxone
- Amfetamine, XTC : diazepam
- Benzodiazepines : flumazenil
- Methanol : ethanol
- Organofosfaten : atropine / obidoxim
- Digoxine : Digidot (Fab)
- Coumarines : vitamine K
- Calciumantagonisten : calcium
- Cyanide : thiosulfaat
- CO : zuurstof

Lipidenemulsie (lipid sink)

# Toepassen maar

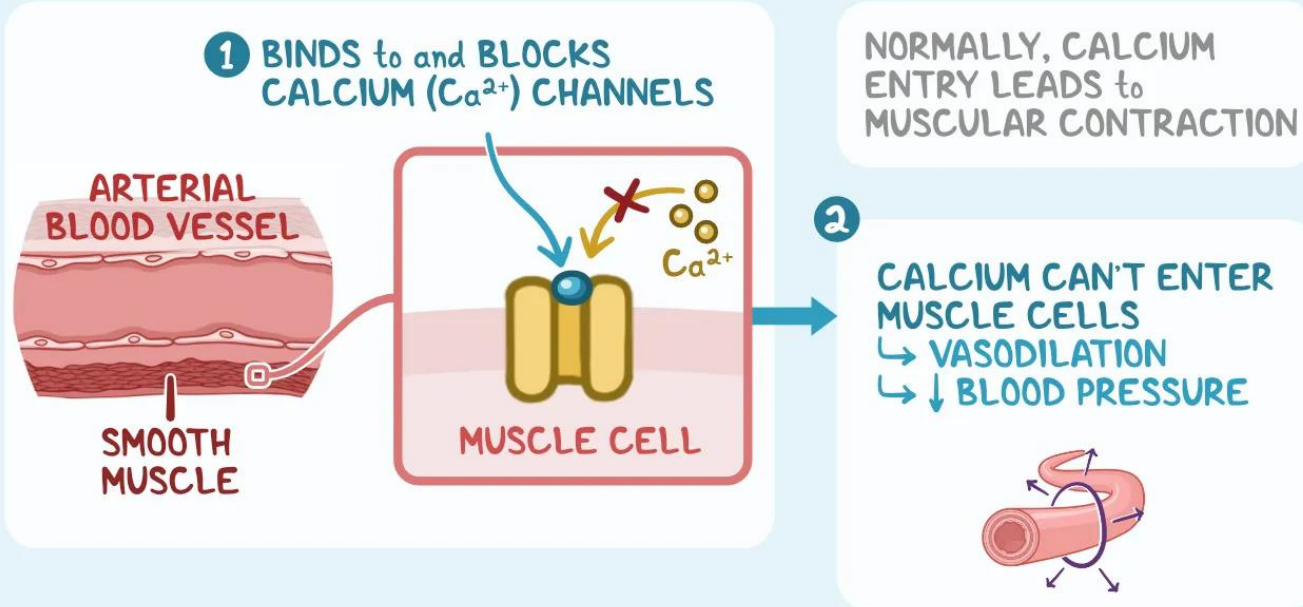
- Nifedipine intoxicatie
- Welke vragen heb je?
- Welke symptomen/bijwerkingen verwacht je?
- Op basis van symptomen, welke therapieën zouden zinnig zijn?

# Typen CKA (farmacodynamiek)

- Indeling op basis van chemische structuur → chemische structuur heeft invloed op farmacodynamiek!
- Dihydropyridine: nifedipine, amlodipine
- Fenylalkylamine: verapamil, gallopamil
- Benzothiazepine: diltiazem
- Algemeen: CKA hebben voorkeur voor de arteriën en arteriolen

# Werkingsmechanisme Calciumkanaal antagonisten (CKA)

## HOW do DIHYDROPYRIDINES WORK?



## WHAT are they USED for?

- \* CONDITIONS that lead to ↑ VASCULAR RESISTANCE or ↑ VASOCONSTRICTION
  - ~ HYPERTENSION
  - ~ PRINZMETAL ANGINA
  - ~ RAYNAUD's SYNDROME



Osmosis.org



## DIHYDROPYRIDINES vs. NON-DIHYDROPYRIDINES

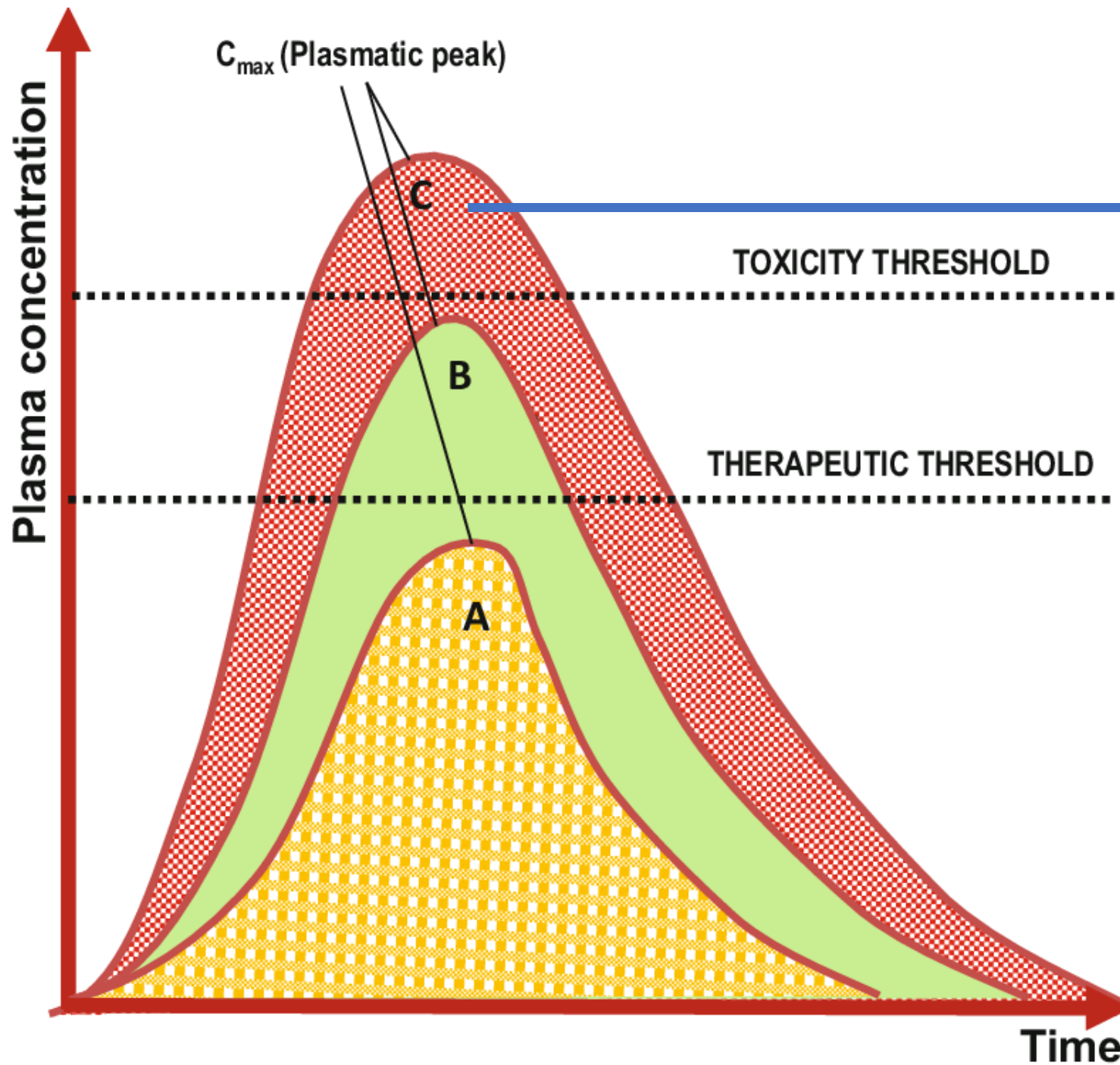
MORE EFFECT on VASODILATION \*

LESS EFFECT on HEART FUNCTION \*

\* LESS EFFECT on VASODILATION

\* MORE EFFECT on HEART FUNCTION





Bij forse overmaat risico op binden CKA op receptoren waarbij minder affiniteit

Farmacokinetiek

# NVIC klinisch beeld

Bij een overdosering met calciumantagonisten zijn de belangrijkste cardiovasculaire effecten: av-geleidingsstoornissen (tot av-block), bradycardie (tot asystolie), daling van de cardiac output en vasodilatatie (flushing). Door daling van de cardiac output en vasodilatatie kan ernstige hypotensie optreden. Verder kunnen optreden: misselijkheid en braken, hoofdpijn, lethargie, bewustzijnsdaling (tot coma), verwardheid, gegeneraliseerde convulsies, hyperglycemie en longoedeem.

Bij **nifedipine** staat in principe de vaatverwijdende werking op de voorgrond, de werking op het hart beperkt zich doorgaans tot een reflectoire tachycardie als gevolg van perifere vasodilatatie. Bij een substantiële overdosering kan deze specificiteit echter verloren gaan.

N.B. Intoxicaties met tabletten of capsules met een gereguleerde of vertraagde afgifte hebben veelal een ernstiger beloop als gevolg van een aanhoudende absorptie over langere tijd, waardoor de maximale plasmaconcentraties later bereikt worden. Daarnaast kunnen preparaten met gereguleerde afgifte ook klonteren (bezoar vorming), en na inname van een grote hoeveelheid mogelijk obstructie veroorzaken.

# NVIC therapie

- Geactiveerd kool (herhaald) + laxans
- Maagspoelen
- Darmlavage (bij retard/slow release)
- Observeren en vitale functie
- Calcium toedienen (cave bij gelijktijdig digoxine inname, reeds verhoogde  $\text{Ca}^{2+}$ )
- Catecholamine toedienen (voorkeur noradrenaline)
- Bij onvoldoende effect: insuline en glucose
- Levensbedreigende situaties: lipidenemulsie

# NIV richtlijn

## Calciumantagonistintoxicatie

Behandeling van een calciumantagonistintoxicatie

- Opname IC bij HD/ventilatoire instabiliteit
- Maagspoeling (< 1 uur)
- Geactiveerde kool/darmlavage (bij preparaat met vertraagde afgifte)

Bij hypotensie:

Isotone vloeistoffen

Indien  $\geq 1$  L snelle infusie geen effect

**Calciumgluconaat**

Digitalisintoxicatie dient uitgesloten te zijn voor toediening.

30-60 ml 10% calciumgluconaat (of: bolus 10-20 ml 10% calciumchloride), gevolgd door continue infusie 0,6-1,2 ml/kg/u 10% calciumgluconaat (of: 0,2-0,4 ml/kg/u 10% calciumchloride)

Streef naar hoog-normaalwaarden calcium

Indien calcium geen effect, start insuline en glucose

**Insuline** (1 U/kg bolus, 0,5 U/kg/u)/**Glucose 50%** (50 cc bolus, 0,5-1 g/kg/u; 1 gram = 2 ml) i.v.

Aan de hand van effect (iedere 15-20 minuten) optitreren

Continue controle van glucosespiegel; naar behoefte bolussen met glucose 50%. Geen maximumdosering glucose.

Suppleer en controleer K

Indien onvoldoende effectief ondanks getitreerde dosering insuline: overleg met ECMO-centrum

**Lipidemulsie**

Intralipid 20% 1,5ml/kg in 1 minuut, gevolgd door Intralipid 20% 0,25 ml/kg gedurende 20 minuten. Herhaal zo nodig à 5 minuten interval. Infuussnelheid zo nodig verdubbelen. Max. 10 ml/kg

Indien geen effect na 30 minuten

Overweeg starten ECMO

Vragen?