



# ANTIDOTA THERAPIE BIJ METHANOL/ETHYLEENGLYCOL INTOXICATIE

<b>1</b>	<b>INLEIDING.....</b>	<b>2</b>
1.1	WERKINGSWIJZE.....	2
1.2	INDICATIES VOOR SPECIFIEKE ANTIDOTA THERAPIE.....	2
<b>2</b>	<b>VOOR- EN NADELEN VAN BEIDE ANTIDOTA .....</b>	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>SCHEMA ETHANOLTHERAPIE .....</b>	<b>3</b>
3.1	POSOLOGIE .....	3
3.2	PRAKTISCH .....	3
3.3	OPMERKINGEN .....	3
<b>4</b>	<b>SCHEMA FOMEPIZOLE THERAPIE .....</b>	<b>4</b>
4.1	POSOLOGIE VOOR DE VOLWASSENEN.....	4
4.2	POSOLOGIE VOOR KINDEREN.....	4
4.3	INTERACTIE ETHANOL-FOMEPIZOLE .....	4
4.4	GEMIDDELDE KOSTPRIJS VAN DE BEHANDELING MET FOMEPIZOLE .....	4
<b>5</b>	<b>BIJKOMENDE BEHANDELINGEN.....</b>	<b>5</b>
5.1	TOEDIENING VAN FOLINATEN BIJ METHANOL INTOXICATIE.....	5
5.2	TOEDIENING VAN PYRIDOXINE BIJ ETHYLEENGLYCOLINTOXICATIE .....	5
<b>6</b>	<b>REFERENTIES .....</b>	<b>5</b>

# 1 Inleiding

## 1.1 WERKINGSWIJZE

Methanol en ethyleenglycol worden omgezet tot toxische metabolieten door **alcoholdehydrogenase**.

Ethanol en Fomepizole (syn. 4-Methylpyrazole) zijn twee **competitieve antagonisten van alcoholdehydrogenase** die als antidoot kunnen aangewend worden bij acute intoxicatie.

Bij ernstige intoxicatie kan hemodialyse nodig zijn. Vermeldenswaardig is dat door vroegtijdig toedienen van fomepizole bij een aantal ethyleenglycol-intoxicaties hemodialyse kon vermeden worden.

## 1.2 INDICATIES VOOR SPECIFIEKE ANTIDOTA THERAPIE

### 1.2.1 Methanol intoxicatie

Methanolbloedwaarde > 20 mg/100 ml

Of

Anamnese van methanolinname met metabole acidose, anion gap en osmol gap > 10 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

Bij aanwezigheid van deze tekens wacht men niet op een analyse resultaat maar men start de behandeling onmiddellijk.

Of

Vermoeden van methanolinname en minstens 2 van de volgende criteria:

- metabole acidose met pH<7,3
- bicarbonaten in serum<20Meq/l
- osmol gap> 10 mOsm/kg H<sub>2</sub>O

### 1.2.2 Ethyleenglycol intoxicatie

Ethyleenglycolbloedwaarde > 20 mg/ 100 ml

Of

Anamnese van ethyleenglycol inname met metabole acidose, anion gap, osmol gap en soms oxalaatkristallen in urine (laattijdig en wisselvallig)

## 2 Voor- en Nadelen van beide Antidota

FOMEPIZOLE	ETHANOL
Trage eliminatie, dus een lange werkingsduur met een praktischer toedieningsschema : toediening om de 12 uur. Het volume perfusievloeistof is beperkt.	Vlug geëlimineerd, vraagt dus een continu infuus, met vrij hoge ethanol concentraties voor een lange tijdsduur. Het volume perfusievloeistof is groot
Geen dosages van de fomepizolespiegel nodig.	Frekwente dosages ethanol en glucose zijn nodig: de bloedspiegel van ethanol moet tussen 100 en 150 mg/100 ml gehouden worden. De glucose moet regelmatig gecontroleerd worden, vooral bij kinderen: de behandeling met ethanol kan hypoglycemie veroorzaken.
Mineure nevenwerkingen: Soms hoofdpijn, vertigo, nausea. Zelden braken, diarree, buikpijn, tachycardie, daling van de bloeddruk, rash met eosinofilie.	Nevenwerkingen : Depressie van het centraal zenuwstelsel en risico van hypoglycemie met convulsies vooral bij kinderen.  Risico op verslechteren van de pancreatitis die dikwijls voorkomt bij een methanolintoxicatie.
Vermindert de duur van hemodialyse. Soms is hemodialyse zelfs niet nodig.	Langdurige hemodialyse is dikwijls nodig.
Hoge kostprijs: Fomepizole Opi: ongeveer 650 € / doos (500 mg) Antizol : ongeveer 1000 € /vial 1,5 gram	Lage kostprijsl. Maar lange intensive care opname, lange hemodialyse en hoge labokosten.

## 3 Schema Ethanoltherapie

De behandeling bestaat erin **de bloedspiegel van ethanol tussen 100-150 mg/100 ml te houden**.  
Regelmatige alcoholdosages zijn nodig!

### 3.1 POSOLOGIE

**startdosis** : 0,6 – 0,8 g ethanol/kg

**onderhoudsdosis** : 110-130 mg/kg/uur

**onderhoudsdosis tijdens hemodialyse** : 250-350 mg/kg/uur

NB: 1 ml ethanol 100 % = 0,8 g ethanol.

Inspuitbare amp. van 10ml ethanol 94° zijn verkrijgbaar in de handel.

In de meeste gevallen zal de toediening **I.V.** gebeuren.

Bij voorkeur wordt een **10 % ethanol oplossing in glucose 5 %** intraveneus aangewend, dit om lokale irritatie en flebitis te voorkomen.

### 3.2 PRAKTISCH

Bereiding perfusieoplossing :

Men maakt een perfusieoplossing van **10 % ethanol (v/v) in glucose 5 %**. Hiertoe verwijdert men 100 ml uit een baxter van 1 liter glucose 5% en daarna voegt men 10 amp van 10ml ethanol 94° toe.

Perfusiesnelheid :

#### -Startdosis

10 ml/kg toedienen over 30 tot 60 minuten( =0.8 g ethanol/kg)

#### -Onderhoudsdosis

1.5ml /kg/uur (=120 mg/kg/uur)

#### -Onderhoudsdosis tijdens hemodialyse

de perfusiesnelheid wordt 2 tot 3 keer hoger : 3 tot 4,5ml/kg/uur (=240-360 mg/kg/uur).

Indien nodig kan de perfusiesnelheid verhoogd / verlaagd worden om de ethanolemie tussen 100 en 150 mg/100 ml te houden. De bloedspiegel van ethanol moet om het uur gecontroleerd worden en de perfusiesnelheid zal zo nodig aangepast worden.

Duur van de behandeling :

-Bij een methanolintoxicatie: de ethanoltherapie voortzetten tot de bloedspiegel van methanol <20 mg/100 ml is **en** de arteriële pH normaal is. De patiënt moet ook zonder symptomen zijn.

-Bij een ethyleenglycol intoxicatie: de ethanoltherapie voortzetten tot ethyleenglycol niet meer detecteerbaar is in het bloed of tot de bloedspiegel van ethyleenglycol <20 mg/100 ml is met een normale arteriële pH en een patiënt zonder symptomen.

### 3.3 OPMERKINGEN

In uitzonderlijke gevallen is het ook mogelijk om ethanol per os toe te dienen.

De dosissen zijn identiek aan deze voor intraveneuze toediening. Ethanol wordt verdund toegediend in fruitsap aan een concentratie van 20 %.

Indien de patiënt gelijktijdig alcohol (wijn, bier...) heeft ingenomen tesamen met de methanol/ethyleenglycol, moet men in principe eerst een alcoholdosage uitvoeren. De onderhoudsbehandeling wordt pas gestart als de ethanolemie lager is dan 150 mg/100 ml.

Een alcoholieker zal waarschijnlijk een hogere onderhoudsdosis ethanol nodig hebben om een steady state te behouden dit door een versnelde metabolisatie van ethanol.

## 4 Schema Fomepizole Therapie

Fomepizole heeft een affiniteit voor alcoholdehydrogenase die 8000 keer groter is dan deze van ethanol.

### 4.1 POSOLOGIE VOOR DE VOLWASSENEN

Fomepizole wordt in principe I.V. toegediend. Het werd in enkele gevallen per os toegediend, maar er is te weinig ervaring om een posologie per os voor te stellen.

**Startdosis** : 15 mg/kg

**Onderhoudsdosissen** : toediening om de 12 uur

De vier eerste dosissen aan 10 mg/kg

De volgende dosissen aan 15 mg/kg (autoinductie zorgt voor een versnelde metabolisatie van fomepizole)

Bereiding perfusieoplossing :

Elke dosis wordt verdund in 250 ml fysiologisch serum of glucose 5%

Perfusiesnelheid :

Traag I.V. toedienen over 45 minuten.

Duur van de behandeling:

-Bij een methanolintoxicatie: de behandeling voortzetten tot dat de bloedspiegel van methanol < 20 mg/100 ml is en de arteriële pH normaal is. De patiënt moet ook zonder symptomen zijn (uitgezonderd restletsels)

-Bij een ethyleenglycol intoxicatie: de behandeling voortzetten tot de ethyleenglycol niet meer detecteerbaar is in het bloed of tot dat de bloedspiegel van ethyleenglycol < 20 mg/100 ml is met een normale arteriële pH en een patiënt zonder symptomen.

**Opgelet** : 1. Tijdens de hemodialyse moet de dosis worden aangepast: startdosis van 20 mg/kg over 30-45 minuten en daarna een continu infuus met 1 tot 1.5 mg/kg/uur voor de duur van de dialyse. (Jobard. et al)

### 4.2 POSOLOGIE VOOR KINDEREN

De posologie voor kinderen is niet bepaald. De literatuur vermeldt case reports waar kinderen dezelfde posologie als volwassenen kregen met een zeer gunstig klinisch effect.

### 4.3 INTERACTIE ETHANOL-FOMEPIZOLE

Het gelijktijdig toedienen van ethanol en fomepizole zal de eliminatie van beide stoffen respectievelijk verlengen met 40% en 50%.

### 4.4 GEMIDDELDE KOSTPRIJS VAN DE BEHANDELING MET FOMEPIZOLE

Fomepizole OPI : 1 ampul = 100 mg Fomepizole = 130 Euro

Voor een volwassene van 70 kg :

Startdosis :	15 mg/kg	=1050 mg	10,5 ampullen	1365 €
4 onderhoudsdosissen van	10 mg/kg	=2800 mg	28 ampullen	3640 €
1 onderhoudsdosis van	15 mg/kg	=1050 mg	10,5 ampullen	1365 €
<b>Totaal :</b>			49 ampullen	6370 €

In de praktijk gaat het over dozen van 5 ampullen, er zijn dus **10 dozen** nodig met een totale kostprijs van **6500 €**.

Dit is slechts een “gemiddelde” behandeling aangezien een onderhoudsbehandeling soms langer moet doorgezet worden (zie 4.2 Duur van de behandeling)

Een terugbetaling is eventueel mogelijk via het R.I.Z.V. in het kader van de terugbetaling van sommige niet in België geregistreerde producten.

## 5 Bijkomende behandelingen

### 5.1 TOEDIENING VAN FOLINATEN BIJ METHANOL INTOXICATIE

#### Werkingswijze

Methanol wordt door alcoholdehydrogenase omgezet in formaldehyde ; dit laatste wordt door acetaldehydedehydrogenase omgezet in mierenzuur.

De laatste stap is de omzetting van mierenzuur tot CO<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O door folinaten.

Bij een symptomatische patiënt of wanneer een inname van een grote hoeveelheid methanol vermoed wordt, kan men folinezuur of foliumzuur gaan toedienen om die laatste metabolisatiestap te bevorderen.

#### Praktisch

Folinezuur I.V toedienen (Ledervorin® ) aan de dosis van 1 mg/kg met een maximum van 50 mg per dosis om de 4 tot 6 uur. Iedere dosis wordt verdund in glucose 5% en wordt toegediend in 30 tot 60 minuten. Die behandeling voortzetten tot methanol volledig geëlimineerd is.

### 5.2 TOEDIENING VAN PYRIDOXINE BIJ ETHYLEENGLYCOLINTOXICATIE

#### Werkingswijze

Pyridoxine (vitamine B 6) is een cofactor in het metabolisme van ethyleenglycol. In de loop van het metabolisme, wordt glyoxylaet omgezet in oxalaet en formaat, twee giftige metabolieten. Pyridoxinesupplementen zouden in theorie de omzetting kunnen bevorderen van glyoxylaet in glycine, dat niet giftig is. Tot op heden is het niet wetenschappelijk bewezen dat pyridoxine efficiënt is in de behandeling van ethyleenglycolintoxicatie. Maar de behandeling is niet gevaarlijk en niet duur. Hij zou nog voordeliger zijn voor patiënten met alcoholproblemen die vaak een tekort hebben aan vitamine B6.

#### Praktisch

Twee doseringen worden voorgesteld: 50 mg pyridoxine intraveneus om de 6 tot 12 uur of 1 tot 2 mg/kg/dag intraveneus gedurende de eerste dagen van de behandeling.

## 6 Referenties

1. Micromedex, Healthcare series, Drugdex: Monografie FOMEPIZOLE, ETHANOL
2. Goldfrank's Toxicologic emergencies, Seventh edition (2002), McGraw Hill.
3. Dictionnaire VIDAL 2003, Monographie Fomepizole AP-HP
4. Baud FJ, Bismuth C, Garnier R et al: 4-Methylpyrazole may be an alternative to ethanol therapy for ethylene glycol intoxication in man. Clin. Toxicol. 1987; 24:463-483.
5. Jacobsen D & McMartin KE: Antidotes for methanol and ethylene glycol poisoning (International Programme on Chemical Safety Evaluation). J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35(2): 127-143
6. Jobard E, Harry P, Turcant A et al: 4-Methylpyrazole and hemodialysis in ethylene glycol poisoning. Clin. Toxicol. 1996; 34:373-377.
7. Fisher DM, Diaz JE: Pediatric methanol poisoning treated with Fomepizole (Antizol). J. Toxicol.Clin. Toxicol. 1998; 36(5): 512



8. Brown MJ, Shannon MW, Woolf A, Boyer EW: Childhood methanol ingestion treated with Fomepizole and hemodialysis. *Pediatrics* 2001 Oct; 108(4): 119-121
9. Harry P, Jobard E, Briand M, Caubet A, Turcant A: Ethylene glycol poisoning in a child treated with 4-methylpyrazole. *Pediatrics* 1998 Sep; 102(3): 311-313
10. Barceloux D, Bond G, Krenzelok E, Cooper H, Vale J.A, American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Methanol Poisoning, *Clin. Toxicol* 2002; 40(4): 415-446.
11. Lheureux P, Penalzoza A, Gris M : Pyridoxine in clinical toxicology : a review. *European Journal of Emergency Medicine* 2005; 12: 78-85.

Laatste herziening: 23/01/2006