

# GENEESMIDDELENBULLETIN

Redactieadres: Dokter Reijersstraat 10, 2265 BA Leidschendam, tel. 070-209260 tst. 2313

Jaargang 16, nr 12

26 augustus 1982

## INTOXICATIE DOOR ORFENADRINE \*

In een eerdere aflevering van het Geneesmiddelenbulletin (15 (1981) nr 13) is de toepassing van anticholinergische antiparkinsonmiddelen bij patiënten die worden behandeld met neuroleptica besproken.

Bij deze anticholinergische antiparkinsonmiddelen valt orfenadrine\*\* op, doordat het middel na overdosering zeer toxisch is. Verder verloopt bij ernstige intoxicaties het ziektebeeld veelal zo snel dat er nauwelijks tijd is voor adequate hulp.

In genoemd bulletin is niet ingegaan op de behandeling van de orfenadrine-intoxicatie. Kortgeleden is een aantal nieuwe gegevens over deze behandeling beschikbaar gekomen. Het is in verband hiermee en omdat de rol van de huisarts bij de behandeling van een orfenadrine-intoxicatie zo belangrijk is, dat een afzonderlijk bulletin aan deze intoxicatie wordt gewijd.

### TOEPASSING VAN ORFENADRINE

Orfenadrine is een stof met een anticholinergische werking. De belangrijkste toepassingen zijn: de ziekte van Parkinson en de behandeling en het voorkomen van extrapiramidale symptomen bij het gebruik van neuroleptica. Verder vindt het nog wel eens toepassing bij depressies of bij pijnen met een myogene component (meestal in combinatie met analgetica).

### VOORKOMEN VAN ORFENADRINE-INTOXICATIE

Voorzover bekend zijn in de literatuur

\*\*Disipal®, Disipaletten®, Norflex® (preparaat met vertraagde afgifte), Orfenadrine FNA

tot nu toe 271 patiënten met een orfenadrine-intoxicatie beschreven.<sup>2-16</sup>

Van hen overleden 37. Van 1978 t/m 1981 werd bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid 193-maal informatie ingewonnen in verband met een (vermoede) overdosering met orfenadrine. Van de 20 kinderen jonger dan 10 jaar, ten behoeve van wie in deze vier jaar om informatie werd gevraagd, overleden er geen. Van de 94 patiënten ouder dan 10 jaar die uitsluitend orfenadrine hadden ingenomen, overleden er 10. Van een groep van 79, die behalve orfenadrine nog andere geneesmiddelen en/of alcohol hadden ingenomen, overleden er drie. Uit deze gegevens blijkt dat de letaliteit van deze intoxicatie zeer hoog is.

Accidentele intoxicaties komen voor bij kinderen. Intentionele intoxicaties bij patiënten ouder dan tien jaar worden vooral waargenomen bij degenen aan wie het middel is voorgeschreven als comedicaat bij neuroleptica of aan wie het als antidepressivum was toegediend. Intoxicaties bij patiënten met de ziekte van Parkinson of bij degenen die het middel gebruiken wegens myogene pijnen zijn zeer zeldzaam.<sup>12 14</sup>

### PATHOFYSIOLOGIE EN SYMPTOMEN

De dosis orfenadrine die voor de mens letaal is, wordt geschat op 2-3 g (40-60 tabletten à 50 mg). Een schematisch overzicht van de verschillende intoxicatiefasen die, afhankelijk van de ingenomen dosis, kunnen vóórkomen, wordt

gegeven in de tabel aan het eind van dit artikel.

Bij deze intoxicatie speelt het effect op vier orgaansystemen, respectievelijk lichaamsfuncties, een belangrijke rol:

- op het *centrale zenuwstelsel*; dit wordt veroorzaakt door de anticholinergische eigenschappen van de stof en door de invloed op neurotransmitters zoals noradrenaline, dopamine en serotonine;
- op de *ademhaling*; de invloed die orfenadrine hierop heeft wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door het effect op het centrale zenuwstelsel, hoewel een werking op de neuromusculaire prikkeloverdracht niet kan worden uitgesloten;
- op het *autonome zenuwstelsel*; dit is eveneens een gevolg van de anticholinergische eigenschappen.
- op het *hart*; dit is een dosisafhankelijk effect dat het gevolg is van een directe cardiotoxische werking.<sup>11</sup>

12 14 15 16 18

Een geringe overdosering leidt tot het ontstaan van een 'anticholinergisch syndroom' waarvan het beeld overeenkomt met dat van een atropine-intoxicatie, gekenmerkt door: wijde pupillen, rode droge huid, temperatuurverhoging, tachycardie en 'pseudohallucinaties'. Na het innemen van een grotere hoeveelheid ontstaat een coma, soms gecompliceerd door convulsies. Reeds na twee à drie uur kan ademstilstand optreden. Door dit zeer snelle verloop komt adequate geneeskundige hulp nogal eens te laat.

Het overlijden door ademstilstand is de meest voorkomende doodsoorzaak buiten het ziekenhuis.

Als de patiënt tijdig wordt ontdekt en kan worden behandeld, worden - afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid - de cardiotoxische eigenschappen van orfenadrine manifest. Deze uit zich in stoornissen in de prikkelvorming (bradycardie), in de prikkelgeleiding (AV-block) en in de contractiliteit (cardiogene shock). Voorts neemt de prikkelrempel van het myocard aanzienlijk toe. In deze fase van de intoxicatie kunnen ritmestoornissen optreden in de zin van (ventriculaire) extrasystolen. Deze zijn echter niet het directe gevolg van de cardiotoxische invloed van orfenadrine maar van

een insufficiënte coronaire perfusie die op zijn beurt wordt veroorzaakt door afname van het hartminuutvolume. De cardiale verwickelingen zijn moeilijk te behandelen en vaak overlijdt de patiënt 12-18 uur na het innemen van de overdosis.

#### BEHANDELING

Gezien de korte tijd die tussen het moment van innemen en het overlijden van de patiënt verloopt, is snel handelen bij deze intoxicatie van het grootste belang. Kordaat optreden, met name van de huisarts, kan op de afloop van de vergiftiging een wezenlijke invloed hebben.

#### *Tegengaan van de resorptie*

In de allereerste plaats zal men trachten de resorptie van orfenadrine uit het maagdarmkanaal zoveel mogelijk te voorkómen. Zodra is ontdekt dat de patiënt een overdosis orfenadrine heeft ingenomen dient braken te worden opgewekt, bijvoorbeeld met de steel van een lepel. Ook als dit tot het gewenste resultaat leidt, dient de patiënt zo snel mogelijk naar een ziekenhuis met intensive-care faciliteiten te worden getransporteerd. Daar zal men zo snel mogelijk maagspoelen. (N.B. bij comateuze patiënten na voorafgaande intubatie.) Als het spoelwater helder terugkomt brengt men, voordat de slang wordt teruggetrokken, een hoeveelheid medicinale kool, gesuspenderd in natriumsulfaatoplossing, in de maag.

Het toedienen van alleen een laxans is niet voldoende; door de verminderde peristaltiek als gevolg van de anticholinergische eigenschappen van orfenadrine, kan het moeilijk zijn defaecatie op te wekken. In dat geval geeft men na enkele uren een clyisma en kan de toediening van natriumsulfaat worden herhaald (cave hypernatriëmie en bij ouderen decompensatio cordis).<sup>17</sup>

#### *Versnellen van de eliminatie*

Geforceerde diurese, hemodialyse en hemoperfusie zijn methoden die bij een groot aantal intoxicaties de eliminatie van de betrokken toxische stof kunnen versnellen. In het geval van orfenadrine zijn de plasmaconcentraties laag (enkele mg/l), is het verdelingsvolume groot en wordt een



relatief klein gedeelte van de stof en zijn farmacologisch actieve metaboliëten (N-desmethylofenadrine en N,N<sup>1</sup>-bidesmethylofenadrine) via de nier uitgescheiden. Bovengenoemde methoden zijn bij deze intoxicatie derhalve weinig effectief.<sup>12</sup>

#### *Symptomatische therapie*

Een comateuze patiënt dient te worden geïntubeerd om aspiratie te voorkómen en om direct met beademing te kunnen beginnen zodra hypoventilatie of apnoe optreden.

Convulsies kan men bestrijden met diazepam. De status epilepticus die bij sommige patiënten optreedt, is in de praktijk moeilijk te couperen. Zoals bekend ontwikkelen zich bij een convulsie en zeker bij een status epilepticus een aanzienlijke hypoxie, hypercapnie en metabole acidose. Dit zal de contractiliteit van het door orfenadrine geïntoxiceerde hart verder doen afnemen. In deze situatie kan het geïndiceerd zijn de patiënt te curariseren en te beademen.<sup>11 12 14 15</sup> Hartritmestoornissen zal men alleen dan medicamenteus behandelen als ze leiden tot een belangrijke hemodynamische verslechtering. Het is namelijk niet uitgesloten dat - door voortgaande resorptie - de prikkelvorming in het atrium verder afneemt en/of de atrioventriculaire geleidingsstoornissen nog toenemen. De patiënt houdt dan tenslotte alleen nog een ventriculaire ritme over vanuit ectopische foci die al dan niet in het geleidingssysteem zijn gelokaliseerd. De ingestelde anti-aritmische therapie kan dit focus onderdrukken. Onder deze omstandigheden zal, door het zeer sterk oplopen van de prikkelrempeel, het myocard ook niet prikkelbaar zijn met een uitwendige pacemaker.<sup>12</sup> Cardiogene shock zal men in eerste instantie behandelen door het toedienen van plasma of plasmavervangingsmiddelen. Dit zal aanvankelijk leiden tot een stijging van de einddiastolische druk in de linker ventrikel. Deze verhoogde druk kan echter averechts werken als door het voortschrijden van de intoxicatie de contractiliteit verder afneemt. Zowel dierexperimenteel als klinisch is een toename van de contractiliteit, c.q. verbetering van de circulatie aange-

toond na het toedienen van calciumionen en catecholaminen. In hoeverre één van de twee in de praktijk meest gebruikte stoffen, dopamine en isoprenaline, hierbij de voorkeur verdient, staat nog niet vast.<sup>11 12 14 15</sup>

#### *Toedienen van een antagonist*

Het enzym acetylcholine-esterase breekt acetylcholine in de synaps af. Fysostigmine is een stof die acetylcholine-esterase remt, waardoor de concentratie acetylcholine in de synaps toeneemt.

Wanneer in een cholinerge synaps de neurotransmissie is gestoord doordat een competitieve antagonist voor acetylcholine aanwezig is, kan door het toedienen van fysostigmine de neurotransmissie weer worden hersteld. Op deze wijze kunnen zowel de centrale als de perifere effecten die worden veroorzaakt door de anticholinerge eigenschappen van orfenadrine door fysostigmine worden geantagoneerd. Dit geldt dus zowel voor de centrale als voor de perifere symptomen van het anticholinergisch syndroom en voor het coma dat door deze stof in overdosering wordt veroorzaakt.<sup>11 18 19 20</sup> In 1968 werd echter, in experimenten met niet-beademde muizen, aangetoond dat lage doses fysostigmine de toxiciteit van orfenadrine verminderden, maar dat hogere doses deze toxiciteit versterkten.<sup>6</sup>

In recente experimenten met niet-beademde ratten bleek dat, wanneer door orfenadrine een lichte ademhalingsdepressie was opgetreden, deze depressie door het toedienen van fysostigmine, in een dosis die zelf geen invloed op de ademhaling heeft, in geringe mate kan toenemen.<sup>21</sup> Verder bleek, bij beademde proefdieren, dat fysostigmine in het geheel geen invloed had op de circulatie wanneer deze onder invloed van orfenadrine was verslechterd.<sup>21</sup>

Tenslotte is er een aantal klinische waarnemingen waaruit blijkt dat fysostigmine het ontstaan van convulsies kan bevorderen.<sup>22</sup>

#### CONCLUSIE

Indien een patiënt een overdosering van orfenadrine heeft ingenomen is snel optreden van het grootste belang.

Direct dient braken te worden opgewekt en daarna moet de patiënt zo snel mogelijk naar een ziekenhuis worden getransporteerd. Hier dient in de eerste plaats alle aandacht te zijn gericht op het tegengaan van de resorptie van de ingenomen orfenadrine. De verdere therapie is symptomatisch, waarbij inzicht in de pathofysiologie van de intoxicatie deze symptomatische therapie kan optimaliseren. Ten aanzien van fysostigmine kan worden opgemerkt dat het anticholinergisch syndroom en het coma hiermee kunnen worden opgeheven. Dit kan van voordeel zijn omdat de opwindingsstoestand en het comateus zijn zekere risico's inhouden. Het is echter de vraag of dit opweegt tegen het risico van een door fysostigmine geïnduceerde convulsie of ademhalingsdepressie. Tenslotte

is het van belang er op te wijzen dat, ook al is de patiënt wakker en rustig, de twee processen die de directe aanleiding zijn tot het overlijden, namelijk ademstilstand en cardiogene shock, in het geheel niet door fysostigmine worden beïnvloed.

Uit bovenstaande kan verder worden geconcludeerd dat, ook al zou een effectieve therapie beschikbaar zijn, desondanks ieder jaar een aantal patiënten zal overlijden doordat - door het snelle verloop van de intoxicatie - adequate hulp te laat komt.

Dit aantal patiënten kan alleen worden verminderd door het middel uitsluitend voor te schrijven als er een strikte indicatie is.

Verder verdient een middel dat in overdosering minder toxisch is, de voorkeur (Gebu 15 (1981) nr 13).

OVERZICHT VAN DE VERSCHIJNSELEN VAN ORFENADRINE-INTOXICATIE	
<i>de verschillende intoxicatiefasen</i>	<i>de dosis-afhankelijke, direct-cardiotoxische verschijnselen</i>
anticholinergische syndroom/sinus-tachycardie	stoornissen in: prikkelvorming, prikkelgeleiding en contractiliteit
coma ± convulsies	eventueel AV-block
coma ± hypoventilatie	hypotensie
apnoe	
indien apnoe door kunstmatige ventilatie kan worden voorkómen	ontwikkeling ventriculair 'escape' ritme/cardiogene shock

Gebu© 6'82

*Literatuur op aanvraag verkrijgbaar*

## Geneesmiddelenbulletin

### Adviesraad:

Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter), Groningen	Dr H.A. van Geuns, Leidschendam	Prof. Dr M.F. Michel, Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam	Prof. Dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen	Prof. Dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Prof. Dr A.J. Dunning, Amsterdam	Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage	Mw Dr B.C.P. Polak, Rotterdam
S. Flikweert, Nijkerk	Prof. Dr G.J. Kloosterman, Amsterdam	Prof. Dr F. Schwarz, Utrecht
	Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede	Dr P. Siderius, Leidschendam
	Dr J. Lubsen, Rotterdam	Prof. Dr H.K.A. Visser, Rotterdam
	Dr H. Mattie, Leiden	R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. Dr T. Huizinga (voorzitter); Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam; Prof. Dr E. van der Does, Rotterdam; Dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Leidschendam; Dr J.P. Nater, Groningen; Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

**Redactiestaf/-secretariaat:** J.H. de Haan, Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne