

# Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres: Postbus 5811, 2280 HV Rijswijk (ZH), telefoon 070-949505 toestel 335  
Abonnementen: Postbus 439, 2260 AK Leidschendam, telefoon 070-209260 toestel 2319/2348

Jaargang 20, nr 1

15 februari 1986

## ALGEMENE BENADERING VAN PATIENTEN MET EEN ACUTE INTOXICATIE\*

### INLEIDING

Intoxicatie kan worden omschreven als 'een symptomencomplex veroorzaakt door stoffen die – hetzij incidenteel, hetzij accidenteel – van buitenaf worden toegevoerd in hoeveelheden waarbij een bepaalde, eventueel farmacotherapeutisch bedoelde concentratie bij de receptor of in het effectororgaan wordt overschreden'. Deze definitie maakt onderscheid mogelijk ten opzichte van bijwerkingen (van geneesmiddelen), allergie of andere vormen van verhoogde gevoeligheid voor bepaalde stoffen zoals bij glucose-6-fosfatasedeficiëntie. Verder is het een belangrijk voordeel dat de aandacht hiermee niet zo zeer is gericht op de expositie aan de toxische stof, maar op de pathofysiologie, hetgeen een goed uitgangspunt is voor de diagnostiek en de behandeling. De opgenomen hoeveelheid en de relatie tussen concentratie en effect in de verschillende orgaan-systemen zijn daarbij van nog groter belang dan de hoeveelheid of de concentratie waarmee de patiënt in contact is geweest.

Acute intoxicaties doen zich onder verschillende omstandigheden voor. Kinderen kunnen tijdens hun huiselijke verkenning accidenteel huishoudmiddelen, verdelgingsmiddelen of geneesmiddelen innemen. Volwassenen kunnen blootstaan aan toxische stoffen door een ongeluk, bijvoorbeeld in de industrie. Intentionele intoxicaties bij volwassenen kunnen het gevolg zijn van het innemen van geneesmiddelen in overdosis, huishoudchemicaliën, verdelgingsmiddelen enz.. Mensen van alle leeftijden kunnen slachtoffer worden van homicide en in het bijzonder kunnen ouders hun kinderen ziek maken teneinde hiermee aandacht te verkrijgen voor zichzelf (syndroom van Polle). Al deze omstandigheden

hebben één ding gemeen en dat is dat alle informatie met betrekking tot de expositie aan de toxische stof onbetrouwbaar is. Eén van de grondregels van de klinische toxicologie is dan ook: 'de meeste mensen hebben minder ingenomen dan ze zeggen, met uitzondering van degenen die meer hebben ingenomen!'.  
\*

### KLINISCHE TOXICOLOGIE IS GENEESKUNDE IN NOODSITUATIES

Klinische toxicologie heeft met 'intensive care'-geneeskunde gemeen dat – in verband met de kritieke toestand van de ernstige geïntoxiceerde patiënt – vaak therapeutische maatregelen moeten worden genomen voordat de diagnose is gesteld. Patiënten met een acute intoxicatie dienen in het algemeen nauwgezet te worden geobserveerd. De algemene toestand kan in het begin gunstig lijken, maar de resorptie kan voortgaan (zie verderop) en de biotransformatie heeft enige tijd nodig. Daardoor kunnen zich vele uren na de ziekenhuisopname nog stoornissen van essentiële orgaanfuncties ontwikkelen. Nog afgezien van eventuele beademing en shocktherapie, dient het effect van de behandeling zoals hemoperfusie of de toediening van antagonistenvoortdurend te worden gecontroleerd en geëvalueerd.

### WAT EERST TE DOEN

Bij de opname dient alle inspanning erop te worden gericht om informatie te verkrijgen over de volgende drie punten:

1. Wat is ingenomen, hoeveel en hoelang geleden?

2. Zijn ademhaling en circulatie intact?
3. Hoe is de toestand van het centrale zenuwstelsel?

*Ad 1* Alhoewel de verkregen anamnese per definitie onbetrouwbaar is dient men, zolang dit nog mogelijk is, bij de patiënt steeds te informeren wat er is gebeurd. Verder kan, na aankomst in het ziekenhuis, aan het nog aanwezige ambulancepersoneel worden gevraagd hoe en door wie ze werden gearmeerd; zij kunnen waardevolle informatie verschaffen over de omstandigheden waaronder ze de patiënt hebben aangetroffen. Vanzelfsprekend is het bij intoxicaties door inhalatie of via de huid eveneens van belang hierover navraag te doen om zich zo goed mogelijk op de hoogte te stellen van de concentraties waaraan of de hoeveelheid waarmee de patiënt in contact is geweest en de duur ervan. Verder kunnen ook huisgenoten, collega's of de huisarts belangrijke gegevens verstrekken.

*Ad 2* Wanneer er ademhalings- en circulatiestoornissen zijn moet gewoonlijk direct een symptomatische behandeling worden ingesteld. Niettemin kunnen op grond van bovengenoemde informatie aanwijzingen worden verkregen voor een meer gerichte therapie zoals naloxontoeediening bij opiaatintoxicatie. Ook kan, bijvoorbeeld bij intoxicatie met tri- of tetracyclische antidepressiva en sommige anticholinergische antiparkinsonmiddelen zoals orfenadrine, op deze wijze worden voorkómen dat geneesmiddelen die daarbij schadelijk kunnen zijn, zoals anti-arrhythmica, worden toegediend. Een eenmaal gegeven anti-arrhythmicum kan namelijk ectopische foci onderdrukken. Deze foci zijn, wanneer de intoxicatie door verdergaande resorptie van het antidepressivum verergert en zich geleidingsstoornissen ontwikkelen, echter van vitale betekenis omdat onder deze omstandigheden het hart ook niet meer stimuleerbaar is met een pacemaker. Wat betreft eventuele ademhalingsstoornissen moet men steeds in gedachten houden dat bij intoxicaties de ademhaling doorgaans een indruk geeft van de functie van het centrale zenuwstelsel.

Wellicht ten overvloede zij vermeld dat het raadzaam is bij elke intoxicatie die zich ernstig laat aanzien een perifeer infuus aan te brengen.

*Ad 3* In het bijzonder bij intentionele intoxicaties zijn vaak geneesmiddelen ingenomen die de functie van het centrale zenuwstelsel beïnvloeden. Men mag er daarom van uitgaan dat deze een graadmeter kan zijn voor de opgenomen dosis en – meer in het bijzonder – over de concentratie van het betrokken geneesmiddel in het centrale zenuwstelsel. Daarnaast kunnen ook eventuele oxygenatie- of circulatiestoornissen een nadelige invloed hebben op het centrale zenuwstelsel. De toestand van het centrale zenuwstelsel verschaft dan ook belangrijke informatie over de ernst van de meeste intoxicaties en over de algehele conditie van de patiënt.

Verder zijn er twee pathologische omstandigheden die onmiddellijk therapeutisch ingrijpen vereisen en die daarom eveneens een reden vormen direct na opname aandacht te besteden aan de toestand van het centrale zenuwstelsel. Bij comateuze patiënten

dient endotracheale intubatie te worden verricht om aspiratie te voorkómen. Bovendien moeten persistente gegeneraliseerde convulsies onmiddellijk worden behandeld om diepgaande hypoxemie en ernstige gecombineerde metabole en respiratoire acidose, die daarvan het gevolg kunnen zijn, te voorkómen. Wanneer conventionele symptomatische therapie met bijvoorbeeld benzodiazepinen (cave hypoventilatie!) niet onmiddellijk effect heeft moet zonder uitstel worden overgegaan op de toediening van spierrelaxantia en het instellen van beademing.

## DIAGNOSTIEK

Na (zo mogelijk) informatie te hebben verkregen over de bovengenoemde drie punten en de patiënt met de daartoe geschikte middelen in een stabiele toestand te hebben gebracht dient het gebruikelijke lichamelijke onderzoek te worden verricht. Hierbij horen echter ook onderzoek naar en het noteren van de aan- of afwezigheid van symptomen die voor het stellen van de diagnose 'intoxicatie' van belang zijn. Aangezien dergelijke symptomen bij andere patiënten zelden relevant zijn moet men zich er wel aan wennen hierop speciaal te letten.

Een voorbeeld van deze 'algemene klinisch-toxicologische verschijnselen' is de *pupilwijdte*. Een wijde pupil bij een patiënt met helder bewustzijn en met een slappe parese doet denken aan botulisme. Bij niet-comateuze patiënten komen verwijde pupillen voor bij cannabisintoxicatie, maar kunnen ook worden veroorzaakt door het innemen van sympathicomimetica zoals  $\beta_2$ -agonisten die worden toegepast bij de behandeling van asthma, efedrine, middelen tegen congestie van het neusslijmvlies, amfetaminen en eetlustremmers.

Bij onrustige patiënten die pseudo-hallucinaties hebben, worden verwijde pupillen vaak in verband gebracht met een intoxicatie door geneesmiddelen of door planten met anticholinergische eigenschappen. Enkele voorbeelden zijn: atropine, scopolamine, anticholinergische antiparkinsonmiddelen, tri- en tetracyclische antidepressiva, (vele) antihistaminica en planten van de nachtschadefamilie (Solana-*ceëen*).

Bij comateuze patiënten kunnen dezelfde middelen in het geding zijn, maar ook slaapmiddelen, zoals barbituraten, glutethimide, enz.. Wanneer men bij genoemde slaapmiddelenintoxicatie enige tijd neemt naar de pupil te kijken kan een langzaam optredende vernauwing worden waargenomen met daarna een verwijding in het verloop van 15 à 20 seconden. Nauwe pupillen worden in verband gebracht met een intoxicatie met cholinesteraseremmers en cholinergica. 'Pinpoint'-pupillen (< 1 mm) komen voor bij opiaatintoxicaties die zowel heroïne als methadon en dextropropoxyfeen kunnen betreffen.

Andere organen en/of functies die van bijzonder belang zijn, zijn: de temperatuur, de willekeurige spieren (tonus, contracties, fasciculaties, enz.), darmperistaltiek, urine (hoeveelheid, kleur) en de huid (kleur, vochtigheidsgraad, temperatuur, enz.).

Het korte bestek van een aflevering van het Geneesmiddelenbulletin laat niet toe uitgebreid hierop in te gaan.

Na beëindiging van het algemeen lichamenlijk onderzoek kan een voorlopige diagnose worden gesteld met betrekking tot het causale agens, de ernst van de huidige en die van de te verwachten symptomen indien de resorptie nog voortgaat. Dit laatste is vooral van belang voor patiënten die kort na de inname van blootstelling zijn opgenomen. Gewoonlijk zijn aanvullende toxicologische analyses nodig om de voorlopige diagnose te bevestigen of te verworpen. Men dient zich te realiseren dat een helder geformuleerde vraagstelling aan het laboratorium de analytische procedures aanzienlijk kan versnellen. Bovendien kunnen, in afwachting van de uitkomsten van het toxicologisch laboratorium, routinebepalingen worden uitgevoerd. Zo kan bijvoorbeeld de diagnose ernstige ethanol- of salicylaatintoxicatie veel aannemelijker worden gemaakt wanneer een metabole acidose is vastgesteld door middel van een inmiddels uitgevoerde bloedgasanalyse.

## THERAPIE

De therapie in de klinische toxicologie rust op ten hoogste vijf pijlers. Wanneer men er een gewoonte van maakt steeds deze vijf punten na te lopen, heeft men zekerheid geen belangrijke therapeutische maatregel over het hoofd te zien. Deze punten zijn:

1. Kennisneming van de toxicologische eigenschappen van de betrokken stof(fen).
2. Tegengaan van de resorptie.
3. Versnellen van de eliminatie.
4. Symptomatische therapie.
5. Toediening van antagonisten.

*Ad 1* Informatie over de toxicologische eigenschappen van de desbetreffende stof(fen) kan uit handboeken en verschillende andere literatuurbronnen worden verkregen. In dit verband moet met name worden genoemd 'Vergiftigingen' (Heyst ANP van, Pikaar SA. BV Uitgeverij Elsevier, 3e druk, 1984). Voor artsen die niet in eerste instantie zijn betrokken bij de klinische toxicologie is het onmogelijk voldoende recente informatie over de vele stoffen, die tot intoxicatie kunnen leiden, tot hun beschikking te hebben. Vaak kan de ziekenhuisapotheker tot grote steun zijn.

In veel gevallen is bellen naar het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) evenwel de meest efficiënte wijze om de benodigde informatie te verkrijgen (030-742200/742875, 24 uur bereikbaar).

*Ad 2* Stoffen die algemene vergiftigingsverschijnselen veroorzaken moeten eerst worden geresorbeerd en gedistribueerd voordat zij hun schadelijke werking kunnen uitoefenen. Met de resorptie is gewoonlijk enige tijd gemoeid. Bij acute intoxicaties vergt de volledige resorptie van de totaal ingenomen

hoeveelheid meer tijd dan bij therapeutische doses van een geneesmiddel het geval is. Dit komt door de hoeveelheid als zodanig, alsook doordat de resorptie zelf kan worden beïnvloed door het deel dat reeds is geresorbeerd. Een voorbeeld hiervan vormen de tricyclische antidepressiva die, in overdosering ingenomen, door hun anticholinergische eigenschappen de peristaltiek van het maagdkanaal doen afnemen. In het bijzonder kan bij orale intoxicaties niet sterk genoeg de nadruk worden gelegd op het belang van maatregelen ter preventie van de resorptie. Bij ernstige intoxicaties kunnen vele uren tot een dag na het innemen nog grote hoeveelheden toxische stof in maagspoelsel worden aangetroffen. Deze maatregelen betreffen het opwekken van braken, maagspoelen en de toediening van adsorberende stoffen zoals geactiveerde kool en van laxantia. In bijzondere gevallen worden Pruisisch blauw (bij thalliumintoxicatie), respectievelijk Vollers' aarde (bij paraquatintoxicatie) toegediend. Braken en maagspoelen kunnen na innemen van corrosiva en petroleumproducten echter leiden tot verergering van oesophaguslaesies, respectievelijk tot pneumonitis en zijn in die gevallen dus gecontraïndiceerd.

Wat betreft intoxicatie via inhalatie kan verdere absorptie worden verhinderd door de patiënt uit de giftige omgeving te verwijderen. Na huidcontact is wassen met veel water en zeep in het algemeen effectief, maar hierop bestaan uitzonderingen zoals bij fosfor. Het reinigen van de huid met organische oplosmiddelen kan vanuit een theoretisch standpunt voor veel stoffen aantrekkelijk lijken. Omdat hierdoor de permeabiliteit van de huid – en daarmee ook de penetratie – kan toenemen, dient dit echter zoveel mogelijk te worden vermeden.

*Ad 3* De duur van de intoxicatie wordt bepaald door de mate waarin het organisme de opgenomen hoeveelheid van de toxische stof kan elimineren. In ernstige gevallen zal de 'toxicokinetiek' worden gewijzigd door de intoxicatie zelf, hetgeen gewoonlijk resulteert in een langere eliminatie-halfwaardetijd. Men dient zich te realiseren dat kinetische mechanismen, die onder normale omstandigheden bij de eliminatie geen rol spelen, na een overdosis van belang kunnen worden. Pogingen om de intoxicatieduur te verkorten dienen daarom te worden gebaseerd op de kinetiek die voor de toestand van de betrokken patiënt relevant is.

Ter beïnvloeding van de kinetiek en om zodoende de ernst van de symptomen en de intoxicatieduur te verminderen zijn er de volgende mogelijkheden en methoden: geforceerde diurese, wijziging van de zuurgraad van de urine, hyperventilatie, hemodialyse, hemoperfusie, peritoneaaldialyse, wisseltransfusie, plasmaferese en de toediening van chelerende stoffen. Bovendien kunnen stoffen die een enterohepatische en entero-enterale kringloop ondergaan door continue toediening van adsorberende stoffen in het maagdkanaal sneller worden geëlimineerd. Helaas zijn geen methoden voorhanden om in deze gevallen de metaboliseringscapaciteit op te voeren. Wel kan een tekortschieten van de conjugatie, zoals bij paracetamolintoxicatie worden ondervangen door toediening van hoge doses N-acetylcysteïne.

**Ad 4** Met de symptomatische therapie wordt beoogd vitale functies zoals ademhaling en circulatie in stand te houden en daarmee te voorkomen dat de algehele lichamelijke toestand nog verder nadelig wordt beïnvloed. Daarbij is het belangrijk de functie van organen die voor de eliminatie van de toxische stof van belang zijn zo goed mogelijk te bewaken en zonodig te ondersteunen.

**Ad 5** Vele artsen menen nog steeds dat voor elke intoxicatie een zogenaamd 'antidotum' beschikbaar is. Dit is niet het geval; slechts een zeer beperkt aantal vergiftigingen kan worden behandeld door de toxische effecten farmacologisch of biochemisch te antagoneren. De geneesmiddelen die hiervoor worden gebruikt zijn doorgaans zeer potent en hebben nooit dezelfde halfwaardetijd als de toxische stof. Om deze stoffen op goede indicatie en op de juiste wijze te kunnen toepassen is een grondige kennis van de pathofysiologie van de intoxicatie vereist. De thans beschikbare antagonisten zijn: atropine, methylatropine, oximes, fysostigmine, neostigmine, naloxon, methylthionine, ascorbinezuur en ethanol.

## SAMENVATTING/CONCLUSIE

Acute intoxicaties doen zich onder verschillende omstandigheden voor. In het algemeen dient een patiënt met een acute intoxicatie nauwlettend te worden geobserveerd. In het begin kan namelijk de toestand betrekkelijk gunstig lijken terwijl naderhand

ernstige stoornissen kunnen ontstaan. Vaak zijn, in verband met de kritieke toestand van de patiënt, therapeutische maatregelen nodig voordat de diagnose is gesteld. Een comateuze patiënt dient te worden geïntubeerd; wanneer er ademhalings- en circulatiestoornissen zijn moet gewoonlijk direct een symptomatische behandeling worden ingesteld.

Voor de diagnose is het van het grootste belang zich op de hoogte te stellen van de oorzaak van de intoxicatie, zo mogelijk bij de patiënt zelf, en anders uit diens directe omgeving. Verder mag ook het gebruikelijke lichamelijk onderzoek hierbij niet achterwege blijven.

Voor de te nemen maatregelen dient in eerste instantie informatie te worden ingewonnen over de eigenschappen van de betrokken stof(fen), waarvoor men zich telefonisch kan wenden tot het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, 030-742200/742875. In het bijzonder bij orale intoxicatie is het bovendien van belang dat de resorptie zoveel mogelijk wordt tegengaan door de (niet-bewusteloze) patiënt te laten braken, zonodig door maagspoelen (niet na innames van corrosiva en petroleumproducten) en toediening van geactiveerde kool en laxantia. Andere behandelingsmogelijkheden zijn: versnellen van de eliminatie (o.a. door geforceerde diurese, wijzigen van de zuurgraad van de urine, hemodialyse of -perfusie) en zo goed mogelijk in stand houden van vitale functies zoals de ademhaling en de circulatie. Tenslotte kunnen in een beperkt aantal gevallen antagonisten van nut zijn, zoals naloxon bij opiaatintoxicatie.

## ALGEMENE ADVIEZEN VOOR DE HUISARTS TEN AANZIEN VAN EEN (VERMOEDELIIK) GEINTOXICEERDE PATIENT

- Beoordelen van de algemene toestand: bewustzijnsgraad, ademhaling, circulatie (pols, tensie) en eventueel ook de temperatuur.
- Bij niet-bewusteloze patiënten: bewaken, wakker houden, laten braken (zie eerder).
- Bij (dreigende) bewusteloosheid: ademwegen vrijmaken, in stabiele zijligging plaatsen, zo mogelijk intuberen, *niet* laten braken. Pupillen beoordelen, blijven controleren.
- Bij de patiënt blijven tot de ambulance arriveert, briefje met bevindingen, resterende geneesmiddelen en verpakkingen meegeven.

## ALGEMENE MAATREGELEN OM RESORPTIE VAN TOXISCHE STOFFEN TEGEN TE GAAN\*

- Laten drinken van 1 à 2 glazen water met daarin gesuspendeerd 3 à 4 eetlepels geactiveerde kool (Norit) per glas (kinderen 1 glas niet-koolzuurhoudende limonade, waarin 2 eetlepels geactiveerde kool zijn gesuspendeerd). Het drinken van melk wordt in het algemeen ontraden.
- Laten braken door middel van een vinger of stompe kant van een lepel in de keel. *NB.* Niet toepassen bij bewusteloze patiënten of na ingestie van etsende stoffen (corrosiva) of petroleumproducten.
- Maagspoelen na voorafgaand hevelen (controleren of de slang goed ligt!), door middel van lauw water 300 ml per keer (kinderen 50-100 ml per keer) tot het spoelwater helder wordt. In totaal moet 2-3 l lauw water worden gebruikt. Daarna (via slang) een suspensie van geactiveerde kool (volwassenen 50 g en kinderen 20 g) en een laxans (bv. natriumsulfaat\*\*): volwassenen 30 g, kinderen 1 g per levensjaar). *NB.* Bij bewusteloze patiënten alleen na voorafgaande intubatie; niet toepassen na ingestie van etsende stoffen of petroleumproducten.

\*Ontleend aan "Vergiftigingen", 3e druk, 1984

\*\*In elk geval geen middelen die voornamelijk werken op de dikke darm

## Literatuur

- Dreisbach RH in: Handbook of poisoning: prevention, diagnosis and treatment, 11th ed. Lange Medical Publications, Los Altos (USA) 1983.
- Jongkees J, Vandenbroucke J. Codex Medicus, 8e druk. BV Uitgeverij Elsevier, Amsterdam 1985.
- Heyst ANP van, Pikaar SA. Vergiftigingen, 3e druk. BV Uitgeverij Elsevier, Amsterdam 1984.

## GENEESMIDDELENBULLETIN

### Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does, (voorzitter), Rotterdam  
P.C.M. van den Berg, Amsterdam  
S. Flikweert, Nijkerk

Dr H.A. van Geuns, Leidschendam  
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen  
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage  
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede  
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam  
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht  
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam  
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht  
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

**Redactiecommissie:** Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Rijswijk

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

Niets uit deze uitgave mag worden veeveelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever