

Acute intoxicaties van verslavende middelen

Toxicokinetiek en -dynamiek

Juul Cox, AIOS ziekenhuisfarmacie

Disclosures spreker

(potentiële) belangenverstrengeling	Nothing to disclosure
-------------------------------------	-----------------------

Definitie intoxicatie

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



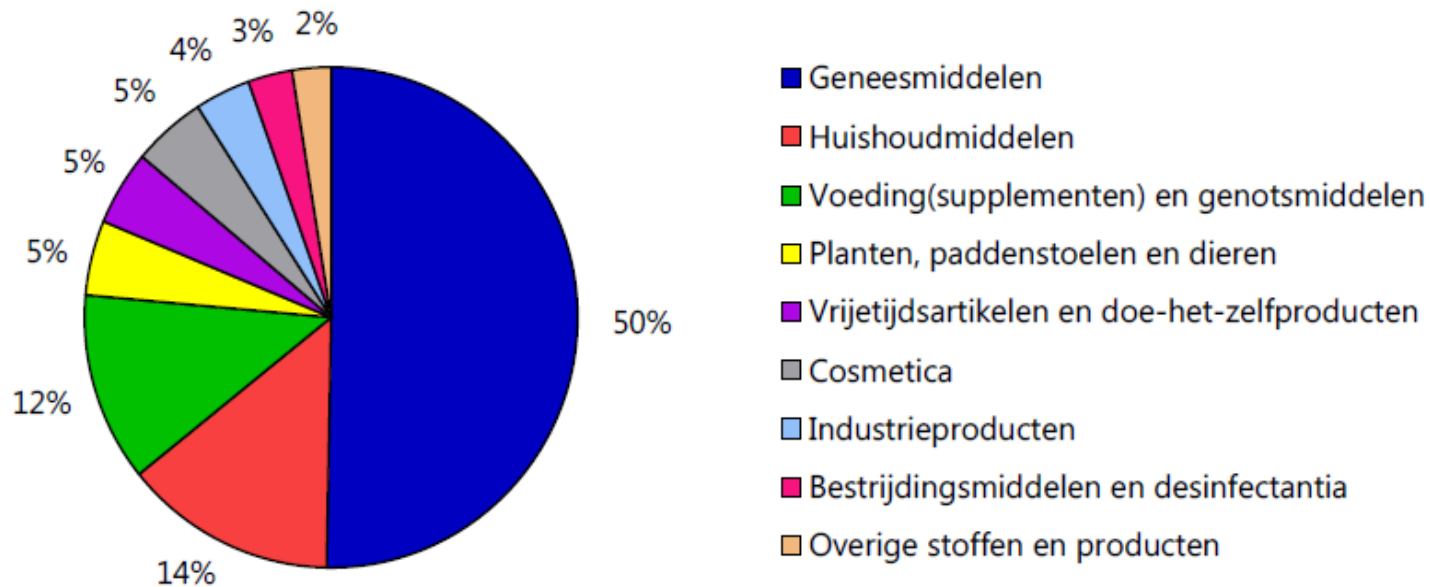
Paracelsus (1493-1541)

“Dosis sola facit venenum”

Onderscheid in toxenen

- Mono-intoxicatie vs mengintoxicatie
- Acute intoxicatie vs chronische intoxicatie
- Naïeve gebruiker vs ingestelde gebruiker

Verdeling intoxicaties



Figuur B2.2 Verdeling van de telefonisch gemelde blootstellingen over de verschillende productcategorieën in 2017 (N=47.779 blootstellingen)

“NVIC Jaaroverzicht 2017. Acute vergiftigingen bij mens en dier. NVIC Rapport 07/2018, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht, 2018”

Intoxicaties met genotsmiddelen

13 jaar en ouder

Middel

- 1 Cannabis producten
- 2 Cocaine
- 3 XTC
- 4 Amfetamine
- 5 GHB/GBL
- 6 Lachgas
- 7 4-Fluoramfetamine
- 8 LSD
- 9 Ketamine
- 10 Paddo's/truffels

"NVIC Jaaroverzicht 2017. Acute vergiftigingen bij mens en dier. NVIC Rapport 07/2018, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht, 2018"

Intoxicaties met geneesmiddelen

Alle leeftijden	Middel
1	Paracetamol
2	Oxazepam
3	Ibuprofen
4	Quetiapine
5	Lorazepam
6	Temazepam
7	Diazepam
8	Methylfenidaat
9	Promethazine
10	Tramadol

Verslavende middelen?

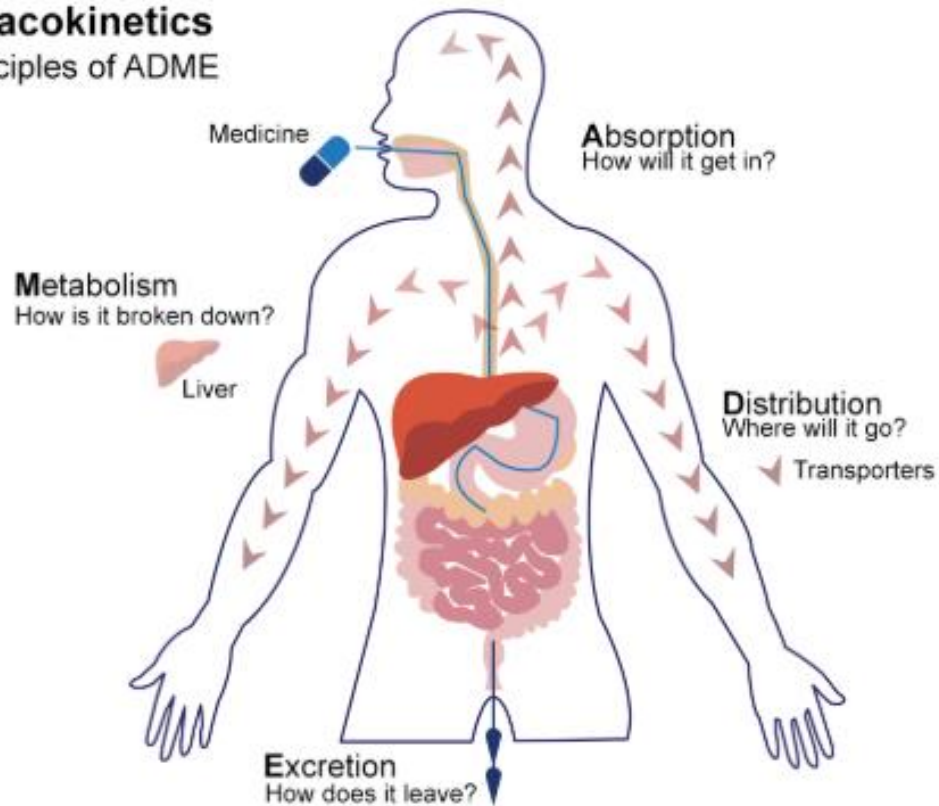
**Benzodiazepines!
Opiaten!**

“NVIC Jaaroverzicht 2017. Acute vergiftigingen bij mens en dier. NVIC Rapport 07/2018, Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht, 2018”

Farmacokinetiek

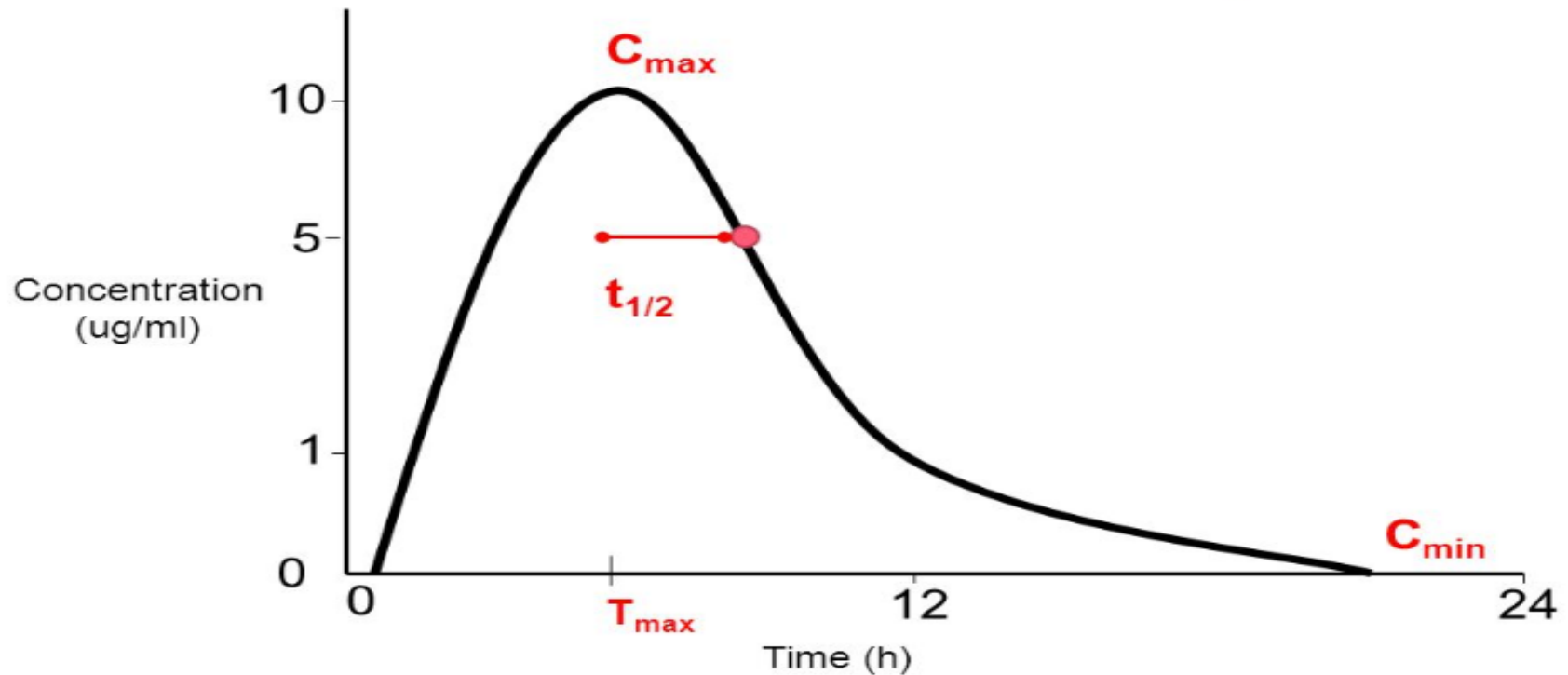
Pharmacokinetics

The principles of ADME



Parameters C_{max} T_{max} $T_{0,5}$

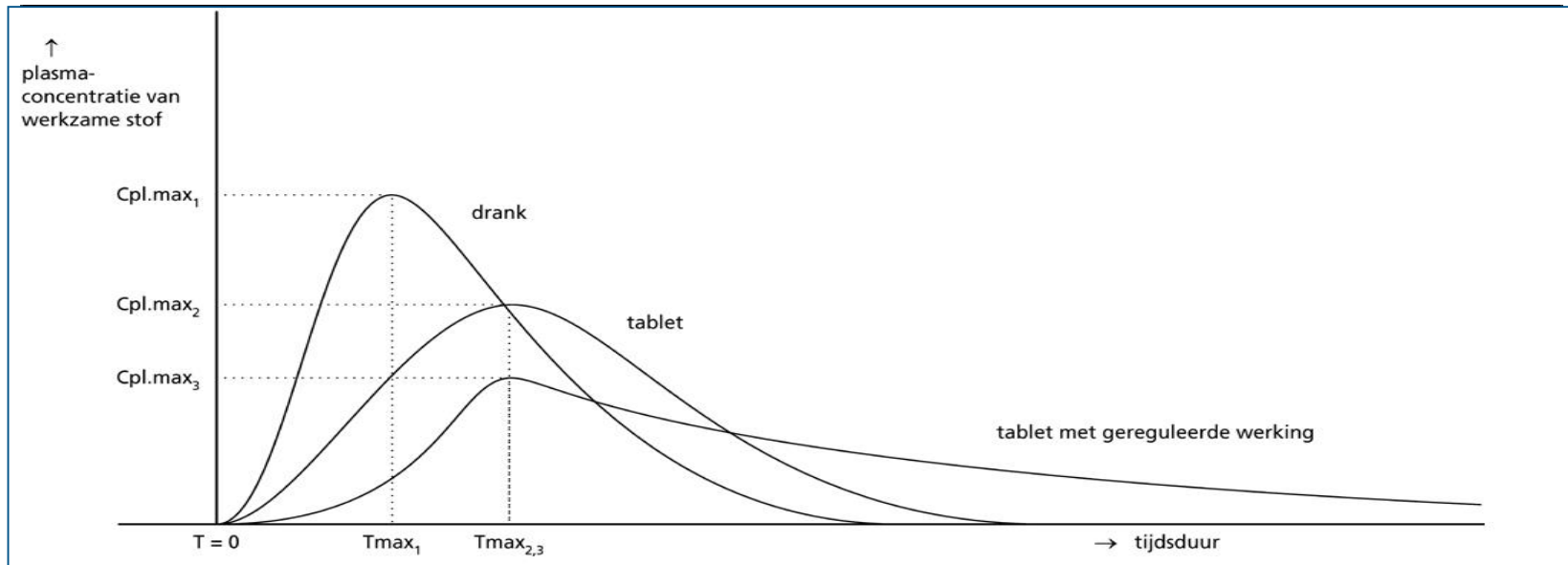
Pharmacokinetic relationships



Farmacokinetiek - absorptie

Eenheden: (Y-as) Plasmaconcentratie: mg/l

(X-as) Tijd: min



AUC (blootstelling aan geneesmiddel) bij $BB=100\%$ voor alle toedieningsvormen gelijk

Farmacokinetiek - absorptie

Absorptiesnelheid

Normaal vs vertraagde afgifte preparaat

Verzadiging opname => vertraging => T_{max} later/langer

Anticholinerge middelen vertragen passage en opname

Bezoar - Samenklontering tabletmassa

Beïnvloeding opname in maagdarmkanaal

First pass effect kleiner (verandering C_{max})

Mengintox → remming leverenzymen

Farmacokinetiek - verdeling

Distributie = (V_d)

Verdeling in het lichaam afhankelijk van:

- Soort geneesmiddel (waterminnend, vetminnend)
- Hvh vocht in lichaam

Farmacokinetiek - verdeling

Vrije concentratie bij sterke eiwitbinding

- Flucloxacilline 95%
- Valproïnezuur 90%
- Fenytoïne 90%

Invloed op de eiwitbinding

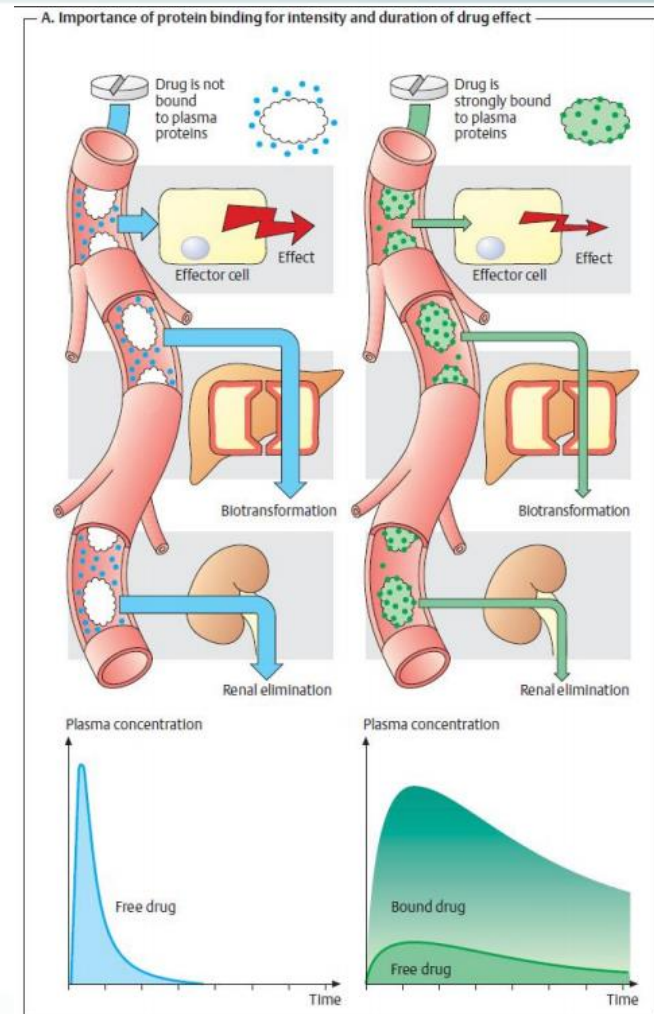
- Temperatuur
- Concentratie

Valproïnezuur

Normaal 90% eiwitbinding

Concentratie > 150mg/l verzadiging

Gevolg: tox!

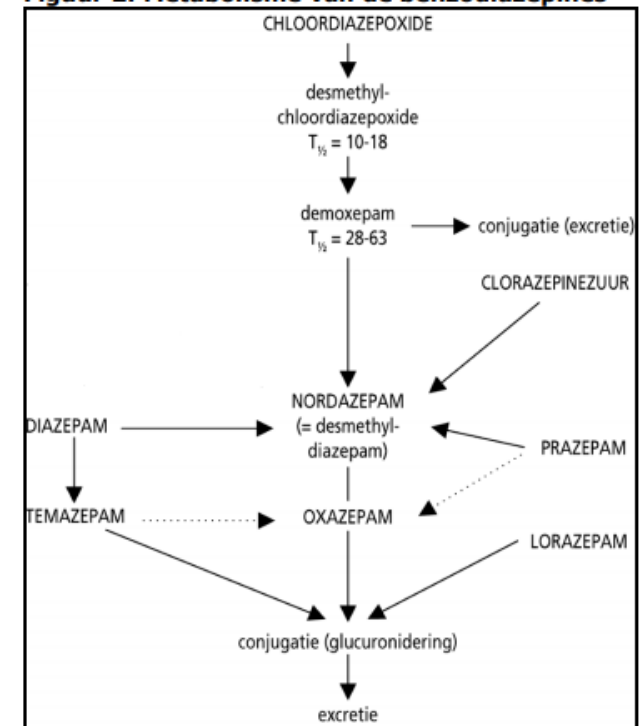


Farmacokinetiek - metabolisme

Omzetting geneesmiddelen

- Enzymverzadiging
- Vorming actieve metabolieten
- Effect lichaamstemperatuur
- Orgaanfalen

Figuur 2: Metabolisme van de benzodiazepines



Farmacokinetiek - eliminatie

1^e orde kinetiek

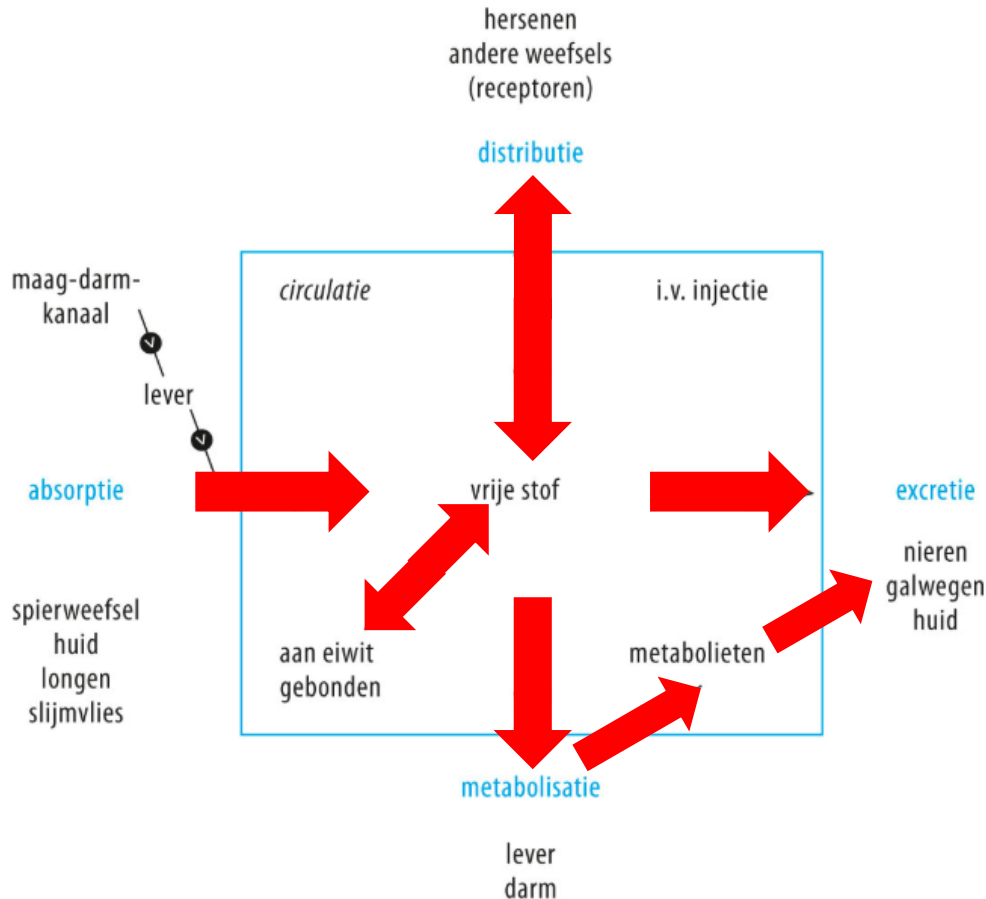
- $dC/dt = -k \cdot C$
- $C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$
- $k = \ln 2 / t_{1/2}$

0^e orde kinetiek

- $dC/dt = V_{max} \cdot C / (K_m + C)$
- Onafh. van $t_{1/2}$

- Geneesmiddelen vaak 1e orde: na $5 \times T_{0,5}$ geneesmiddel verdwenen
- Intoxicatie: switch van 1^e orde naar 0^e orde kinetiek
- Alcohol 0e orde: hoe meer drankjes, hoe langer klaring duurt

Toxicokinetiek



Absorptie

- First pass effect kleiner (hogere C_{max})
- Verzadiging opname \Rightarrow vertraging $\Rightarrow T_{max}$ later/langer
- Anticholinerge middelen vertragen passage en opname
- Bezoar - Samenklontering tabletmassa

Distributie

- Verzadiging eiwitbinding \rightarrow stijging vrije fractie
- Verdelingsvolume

Metabolisme

- 1^e orde en 0^e orde kinetiek
Verzadiging \rightarrow switch
- (actieve) metabolieten
- Lichaamstemperatuur
- Orgaanfalen $\rightarrow T_{0,5} \uparrow$

Eliminatie

- 1^e orde en 0^e orde kinetiek
Verzadiging \rightarrow switch
- (actieve) metabolieten
- Lichaamstemperatuur \rightarrow enzymremming $\rightarrow T_{0,5} \uparrow$
- Orgaanfalen $\rightarrow T_{0,5} \uparrow$

Farmacodynamiek

Optelsom fysiologisch effect

- Maskering individueel effect
- Cave: verschillende $T_{0,5}$

Beschermend effect bij mengintoxicatie

- Benzodiazepine bij TCA

Let op bij toepassing antidota!

Actie bij intoxicatie

Stabiliseren

Anamnese: wat, waarom, hoeveel, symptomen?

Klinische evaluatie + biochemie/ toxicologie

Bevestigen diagnose; inschatten ernst

Starten therapie

- Absorberen; Elimineren; Antagoneren

Observeren / bewaken

Behandeling

Absorptievermindering

- Maagspoelen
- Kool (+ laxans natriumsulfaat)
- Totale darmlavage

Eliminatieversnelling

- Dialyse
- Vullen

Antagoneren / Antidotum

Opiaten

Mechanismen van toxiciteit:

- Sedatie
- Niet-cardiogeen pulmonaal oedeem
- Respiratoire depressie en falen (→ dood)

Toedieningsroutes

- | | |
|------------------------------|---------------------------------|
| - Intraveneus/inhalatie | direct effect |
| - Oraal (normale afgifte) | maximaal effect na 2 tot 3 uur |
| - Oraal (vertraagde afgifte) | maximaal effect na 6 tot 12 uur |
| - Dermaal (pleisters) | maximaal effect na 6 tot 12 uur |

Behandeling opiaat intox

Ondersteuning

- Luchtweg ondersteuning

Absorptie

- Actieve kool bij preparaten met gereguleerde afgifte
- Herhaald laxeren ivm stilleggen darperistaltiek door opiaten
- Maagspoelen kan langer zinvol zijn i.v.m. pyloruscontractie

Distributie

Metabolisme

Eliminatie

- Antidotum: naloxon, tot adequate ademhaling: let op korte $T_{1/2}$, elke 20-60 min herhalen → na ontwaken nog 3-4 uur bewaken (convulsies/agressie voorkomen met diazepam).
- Geen dialyse: opiaten hebben een groot verdelingsvolume

Bronnen

- [Toxicologie.org](https://www.toxicologie.org)
- Richtlijn acute intoxicaties
- [Vergiftigingen.info](https://www.vergiftigingen.info)
- Toxnet
- Micromedex

FOKKE & SUKKE

WAREN OP EEN WIJNPROEVERIJ

KIJK! FOKKE STAAT
NU WEL NETJES DE
WIJN UIT TE SPUGEN!



www.foksuk.nl