



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## Algemeen

Antimoon is een scheikundig element met atoomnummer 51. Als medicijn werd het vroeger gebruikt als braakmiddel om "de kwade geest" uit het lichaam te verdrijven.

Trivalent antimoon (tartar emetic) wordt in sommige landen nog als braakmiddel bij middelenmisbruik gegeven.

Pentavalent antimoon (stibogluconaat) wordt gebruikt voor de behandeling van Leishmaniasis.

Gasvormig antimoon (stibine) wordt industrieel gebruikt. De brandwerende eigenschappen maken dat het wordt gebruikt bij de productie van halfgeleiderapparatuur en dioden. Verder wordt het verwerkt in brandwerende kleding, verf, glas, keramiek en aardewerk en wordt het gebruikt in loodlegeringen om de duurzaamheid te verbeteren.

De vroeger veel gebruikte trivalente verbindingen zoals tartar emetic zijn vele malen toxischer dan het huidig gebruikte pentavalente middel stibogluconaat.

Antimoon komt van nature in zeer lage concentraties voor in het milieu.

## Synoniemen

Natrium stibogluconaat (Pentostam, pentavalent) : per ml 100mg Antimoon

Antimoon kaliumtartraat (Tartar emetic, trivalent)

Stibine gas (SbH<sub>3</sub>)

## Toxische dosis

Er is weinig bekend over de toxische dosis van antimoon. Er is in de schaarse literatuur die erover bekend is te vinden dat doseringen van 200-1200 mg van het trivalente Antimoon kaliumtartraat (tartar emetic) kunnen leiden tot de dood. Een artikel beschrijft 4 casus die allen cake hadden gegeten waarbij per abuis tartar emetic was toegevoegd in plaats van cream of tartar (rijsmiddel). Drie personen hadden een totale hoeveelheid van 850mg tartar emetic binnengekregen en overleefden het, een van hen had in totaal 2500mg binnengekregen en is overleden(1).

## Kinetiek

Er is weinig bekend over de kinetiek van antimoon.

Opname van antimoon vindt vooral plaats via orale inname, inhalatie en via de huid. Antimoon komt ook zonder overmatige expositie in zeer kleine hoeveelheid voor in het menselijk lichaam. Huid en haar hebben de hoogste antimoonspiegels. Na orale inname accumuleert het voornamelijk in lever, nieren, bot, longen, milt en schildklier (2).

Trivalent antimoon (tartar emetic) wordt snel geabsorbeerd. 95% Van de trivalente vorm wordt binnen 2 uur na inname in de rode bloedcel opgenomen en getransporteerd naar goed doorbloede organen zoals lever, nieren, hart en bijnieren. Het wordt langzamer en vooral in de faeces uitgescheiden. Het wordt gebonden aan glutathion en in de gal uitgescheiden. Het heeft een enterohepatische kringloop. 90% van de stof wordt binnen 24 uur uitgescheiden, 10% heeft een langzamere eliminatiefase tot wel 16 dagen (3)(4).

Het pentavalente antimoon (stibogluconaat) wordt als geneesmiddel Pentostam im of iv gegeven.

Pentavalent antimoon wordt vooral in de urine uitgescheiden. Het wordt na iv of im injectie snel uitgescheiden. 1-2 Uur na intramusculaire toediening treedt de maximale plasmaconcentratie op. Na 8 uur is de plasmaconcentratie nog 10% hiervan. Er treedt enige



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

cumulatie op, zodat de weefselconcentraties theoretisch een maximum bereiken na ten minste 7 dagen(2, 5).

## Klinisch beeld

Trivalent antimoon (tartar emetic) is toxischer dan pentavalent antimoon (stibogluconaat). In eerste instantie treden vooral gastro-intestinale bijwerkingen zoals hevig braken en diarree op. ECG veranderingen zijn waargenomen. Meestal ST-T veranderingen en bradycardie, maar deze veranderingen waren in de meeste gevallen niet klinisch relevant (6). In ernstige gevallen is leverfalen en nierfalen gemeld (4).

Pentavalent antimoon (stibogluconaat i.m of i.v.) kan diarree, gewrichtspijn, spierpijn, braken, anemie en ST-T veranderingen op het ecg veroorzaken (2).

Inhalatie van 2 mg/m<sup>3</sup> antimoon in de lucht gedurende een langere tijd kan longproblemen (pneumoconiosis, hoesten, piepen), ST-T veranderingen op het ecg, maagpijn, diarree, braken en maagzweren veroorzaken. In hoge dosis is dit stibine gas het meest toxische van de drie, en intoxicatie kan leiden tot massale haemolyse ((4).

## Bloedspiegelbepaling

Spiegelbepalingen in serum en (24-uurs)urine zijn mogelijk, maar worden zelden gedaan, en slechts in enkele plaatsen in Nederland. Het gebeurt met Atomaire Absorptie spectrofotometrie. Een andere techniek is meting in inductief gekoppeld plasma eventueel met vervolg van massa spectrometrie (ICP en ICP/MS).

## Overige diagnostiek

Lab: creatinine, handdifferentiatie leucocyten, eiwit/creat ratio urine, albumine/creat ratio urine, leverenzymen (1)  
ECG

## Therapie

De primaire maatregel bij een mogelijke intoxicatie door antimoon is het opheffen van de expositie.

### Absorptie vermindering

Antimoon wordt traag opgenomen uit het maag-darmkanaal, daarom kan ook uren na inname maagspoelen of darmlavage worden overwogen (1).

### Chelatietherapie:

Chelatietherapie moet worden overwogen wanneer ernstige symptomen aanwezig zijn en/of de antimoonconcentratie hoog is. De effectiviteit van chelatietherapie bij een intoxicatie met antimoon is niet bewezen. In de literatuur worden verschillende waarden aangehouden vanaf wanneer chelatietherapie ingezet kan worden. Chelatoren zijn organische verbindingen die met metalen stabiele wateroplosbare complexen kunnen vormen. De complexen, ook wel chelaten genoemd, worden vervolgens via de urine uitgescheiden.

De literatuur is niet eenduidig over de precieze behandeling van antimoonintoxicatie. De keuze van de chelator is afhankelijk van het klinisch beeld en van de beschikbaarheid van de chelator. Ook spelen de bijwerkingen en de toedieningsroute een belangrijke rol bij de keuzen. De hieronder beschreven behandelopties en doseringen zijn een samenvatting van de informatie uit toxicologieboeken en enkele artikelen.



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

De orale chelatoren succimer en unithiol zijn wateroplosbare analogen van dimercaprol. Hoewel succimer een gunstiger veiligheidsprofiel heeft, zijn de chelatoren in principe uitwisselbaar. Er zijn te weinig vergelijkingsstudies bij mensen gedaan om een voorkeur uit te kunnen spreken welke van deze twee chelatoren te gebruiken bij een antimoonintoxicatie. Dat therapie met succimer veel vaker beschreven is, is vooral te danken aan een registratiekwestie: het is namelijk voor oraal gebruik goedgekeurd in de Verenigde Staten, in tegenstelling tot unithiol. Unithiol is oorspronkelijk ontwikkeld in de Sovjet Unie. In Europa bestaan goede ervaringen met oraal gebruik van unithiol. Succimer en unithiol zijn effectieve chelatoren voor antimoon. Vanwege de moeilijkheden verbonden aan de toedieningswijze en de bijwerkingen van dimercaprol wordt het inzetten van deze behandeloptie steeds meer beperkt.

**DMSA (Succimer):** Dit is een wateroplosbaar analoog van dimercaprol. Het wordt na orale toediening snel, maar variabel geresorbeerd. De halfwaardetijd is 2-4 uur. Succimer wordt bijna volledig uitgescheiden met de urine, grotendeels als succimer-cysteine-disulfide. Doserings: volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar: 10 mg/kg, oraal, elke 8 uur gedurende 5 dagen, gevolgd door 10 mg/kg, oraal, elke 12 uur gedurende 14 dagen. Bijwerkingen: <10% misselijkheid, overgeven, diarree. Milde reversibele verhoging van transaminasewaarden komt voor bij 4-10% van de patiënten. Overgevoeligheidsreacties zoals jeuk, huiduitslag en urticaria. (5)  
Verkrijgbaarheid: met artsenverklaring, capsules 200mg. Levertijd +/- 1 week.

## **DMPS (Unithiol ofwel 2,3-Dimercaptopropaansulfonzuur):**

Volwassenen intraveneus: Dag 1: 250 mg in 3-5 min elke 3-4 uur. Dag 2: 250 mg elke 4-6 . Dag 3: 250 mg elke 6-8 uur. Dag 4: 250 mg elke 8-12 uur. Vanaf dag 5 afhankelijk van de toestand van de patiënt 250 mg 1-3 x per dag;  
Kinderen: Dag 1: langzaam intraveneus 5 mg/kg lich.gewicht elke 4 uur. Dag 2 5 mg/kg lich.gewicht elke 6 uur. Dag 3 5 mg/kg lich.gewicht elke 8 uur. Vanaf dag 4 en 5 mg/kg lich.gewicht per dag.  
orale toediening;  
Oraal (Na-zout): volwassenen aanvankelijk 100 mg elke 1-2 uur gedurende de eerste 4 dagen, vervolgens 250 mg 1-3 x per dag vanaf dag 5.  
Chronische intoxicatie:  
Oraal (Na-zout): volwassenen 100 mg 3-4 x per dag, kinderen aanvankelijk 20-30 mg/kg lich.gewicht per dag in 1 tot 3 doses, onderhoudsdosering 1.5-15 mg/kg lich. gewicht per dag. Bij verminderde nierfunctie moet toediening gevolgd worden door dialyse. (5)  
Verkrijgbaarheid: via de internationale apotheek, levertijd +/- 1 week.

## **Eliminatieversnelling**

Dialyse zou de meest effectieve manier zijn om pentavalent antimoon uit het bloed te verwijderen, maar veel is hierover niet bekend. Trivalent antimoon zit voornamelijk in de erythrocyt en is daardoor moeilijk te dialyseren (2, 5)

## **N-acetylcysteine**

Trivalent Antimoon wordt in de gal uitgescheiden na conjugatie met glutathion. N-acetylcysteine is een precursor van glutathion. Toevoeging van N-acetylcysteine zou de eliminatie van antimoon kunnen bevorderen (3), het wetenschappelijk bewijs hiervoor is



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

mager. Dosering: 150 mg/kg eenmalig iv langzaam toegediend in 15 minuten. Daarna vervolgen met 50 mg/kg gedurende 8 uur.

## Ondersteunende maatregelen:

Door het braken de diarree kunnen grote hoeveelheden vocht en electrolyten worden verloren. Zorg voor goede controle van de vochtbalans en intraveneus vocht en electrolytsuppletie.

## Auteurs

M. Zeeman  
C. Kramers

## Literatuur

1. Lauwers LF, Roelants A, Rosseel PM, Heyndrickx B, Baute L. Oral antimony intoxications in man. *Crit Care Med*. 1990 Mar;18(3):324-6.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry U.S. Public Health Service. Toxicological profile for antimony and compounds. . 1992.
3. Bailly R, Lauwerys R, Buchet JP, Mahieu P, Konings J. Experimental and human studies on antimony metabolism: Their relevance for the biological monitoring of workers exposed to inorganic antimony. *Br J Ind Med*. 1991 Feb;48(2):93-7.
4. Macias Konstantopoulos W, Burns Ewald M, Pratt DS. Case records of the massachusetts general hospital. case 22-2012. A 34-year-old man with intractable vomiting after ingestion of an unknown substance. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):259-68.
5. KNMP kennisbank antidota werkzaam tegen metalen [Internet]. Available from: <http://kennisbank.knmp.nl/#IMG1097>.
6. Changes of the electrocardiogram appearing during antimony treatment  
*Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 33, Issue 4, Pages 405-418  
F. Mainzer, M. Krause

## Bijlagen

## Revisie