



Toxicologie behandelinformatie

Lood

Algemene informatie

Expositie aan lood kan in verschillende situaties plaatsvinden. Chronische blootstelling wordt vooral waargenomen bij mensen die beroepshalve in contact komen met lood. Daarnaast valt te denken aan verontreiniging van het milieu door lood, blootstelling aan lood op schietbanen, cosmetica, afbijten van oude loodbevattende verflagen of alternatieve geneeswijzen. [1,2]

Lood heeft een remmende werking op enzymen die sulfhydryl(SH)-, fosfaat- en carboxylgroepen bevatten en kan zo effecten in diverse orgaansystemen veroorzaken. Bekend is de remmende werking van lood op de haemsynthese door een verminderde activiteit van met name de enzymen δ -aminolevulinezuur(ALA)-dehydratase en ferrochelatase. De symptomen zijn vaak niet specifiek en hangen onder andere af van de intensiteit en de duur van de blootstelling. [1,3]

Preparaten

Geen opmerkingen

Synoniemen

Geen opmerkingen

Toxische dosis

De dagelijkse inname van lood via voeding bedraagt gemiddeld 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht voor volwassenen en 0,10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ lichaamsgewicht voor kinderen tot 6 jaar. Aangezien lood in de fysiologie van de mens geen rol lijkt te hebben, kan al het lood in het menselijk lichaam als verontreiniging worden gezien. De IDLH (Immediately Dangerous to Life and Health values) voor inhalatie van lood bedraagt 100 mg/m^3 . Een dosis van 0,5 gram geabsorbeerd lood is fataal. [3,4]

Kinetiek

Opname van lood vindt vooral plaats via ingestie en inhalatie, maar organische loodverbindingen kunnen ook dermaal worden opgenomen. Na ingestie wordt ongeveer 5-15% van de hoeveelheid lood opgenomen. Bij kinderen is de gastro-intestinale resorptie groter, ongeveer 40-50%. Inhalatie van loodbevattende damp of stof leidt tot een opname van 10-30% van het ingeademde lood. [1,3,5]

Na resorptie vindt verdeling van lood in het lichaam plaats. Hierbij zijn drie compartimenten belangrijk, waartussen uitwisseling mogelijk is. [1]

- 1^e compartiment: bloed

Bevat ongeveer 1-4% van de hoeveelheid lood in het lichaam, waarbij het grootste deel zich in de erythrocyten bevindt. Van het lood in het plasma wordt circa 40-75% gebonden aan plasma-eiwitten. Het kan snel worden uitgewisseld naar andere compartimenten en heeft een $t_{1/2}$ van ongeveer 35 dagen. [6]

- 2^e compartiment: zachte weefsels (o.a. lever, huid, vet, nier en hersenen)



Toxicologie behandelinformatie

Bevat ongeveer 2-10% van de totale hoeveelheid lood in het lichaam. De verdeling verloopt langzamer dan in het eerste compartiment en de $t_{1/2}$ is 1-2 maanden. [1,6]

- **3^e compartiment: compacte bot**

Bevat de grootste hoeveelheid lood, ongeveer 90-95% van het totaal en heeft een zeer lange $t_{1/2}$ van 20 tot 30 jaar.

De excretie van lood geschiedt voor het grootste deel (75-80%) via de nieren. Daarnaast wordt lood uitgescheiden via de gal en een heel klein gedeelte wordt geëlimineerd via zweet, haar en nagels. Bij verhoogde botombouw, zoals bij immobilisatie, osteoporose en hyperthyreoïdie, kan de loodspiegel stijgen door het vrijkomen van het lood uit het skelet. [1,2,3,6]

Klinisch beeld

Acute ingestie van grote hoeveelheden lood (grammen) kan abdominale pijn, anemie, toxische hepatitis en encefalopathie veroorzaken.

Bij subacute/chronische blootstelling worden de volgende verschijnselen waargenomen [1,3]

- *Algemeen*: moeheid, malaise, anorexie, slapeloosheid, hypertensie, gewichtsverlies, verminderd libido, gewrichtspijn en spierpijn.
- *Gastro-intestinaal*: krampende abdominale pijn (loodkoliek), misselijkheid, obstipatie en soms diarree, loodzomen.
- *Centraal zenuwstelsel*: verminderde concentratie, hoofdpijn, verminderde coördinatie, tremor en encefalopathie.
- *Perifere motorische neuropathie*: voornamelijk van de bovenste extremiteiten. Kan zeer ernstige spierzwakheid tot gevolg hebben.
- *Hematologisch*: normocytair of microcytair anemie, welke gepaard kan gaan met basofiele stippeling.
- *Nefrologisch*: reversibele acute tubulaire dysfunctie and chronische interstitiële fibrose. Hyperurikemie en jicht kunnen voorkomen.

Spiegelbepaling

Om blootstelling aan lood aan te tonen wordt in de regel de loodconcentratie in volbloed gemeten. Voor de afname zijn naalden en buisjes nodig die zelf geen lood bevatten. De loodwaarde in het bloed geeft geen informatie over de loodbelasting van de andere compartimenten, weefsels en bot. [1,6]

Bloedloodconc. (µg/l)	Bloedloodconc. (µmol/l)	Symptomen
< 50 µg/l	< 0,24 µmol/l	-
50 – 250 µg/l	0,24 – 1,21 µmol/l	Kinderen: lager IQ, verminderde fijne motoriek, gedragsstoornissen Volwassenen: risico op hypertensie
250 – 600 µg/l	1,21 – 2,90 µmol/l	hoofdpijn, prikkelbaarheid, verminderde concentratie, traagheid, anemie



Toxicologie behandelinformatie

600 – 800 µg/l	2,90 – 3,86 µmol/l	gastro-intestinale symptomen en verminderde nierfunctie
>800 µg/l	3,86 µmol/l	abdominale pijn (loodkoliek) en nefropathie
>1000 µg/l	4,83 µmol/l	encefalopathie, neuropathie

Tabel 1: symptomen van loodintoxicatie bij verschillende bloedspiegels. [3,5]

Overige diagnostiek [1,6]

- Röntgenonderzoek kan zinvol zijn na recente ingestie van lood waarbij op de buikoverzichtsoopname de aanwezigheid van lood in het maag-darmkanaal kan worden aangetoond.
- Na langdurige blootstelling kunnen op een röntgenfoto van de knie of pols zogenaamde loodlijntjes te zien zijn.
- Lab: creatinine, handdifferentiatie leucocyten, eiwit/creat ratio urine, albumine/creat ratio urine.
- Vrij erythrocytair protoporfyrine (FEP): hiermee kan worden aangetoond of er sprake is van een chronische blootstelling aan lood of een blootstelling van enkele weken. Wanneer bij een verhoogde bloedloodconcentratie een niet verhoogd FEP wordt gemeten, duidt dit op een recente blootstelling. De correlatie tussen FEP-concentratie en een lage loodconcentratie (<250 microg/L) in het bloed zwak is.

Therapie

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

- Absorptie vermindering

Wanneer kort geleden lood is ingenomen kan men maagspoelen of eventueel darmlavage overwegen. Toedienen van geactiveerde kool is niet zinvol aangezien lood niet goed aan geactiveerde kool bindt. [1,6]

- Eliminatieversnelling

Chelatietherapie moet worden overwogen wanneer ernstige symptomen aanwezig zijn en/of de loodconcentratie hoog is. In de literatuur worden verschillende waarden aangehouden vanaf wanneer chelatietherapie ingezet kan worden. Voor volwassenen is dit bij spiegels boven de 500 – 800 µg/l en voor kinderen bij spiegels > 450 µg/l. [2,3,8]

Chelatoren zijn organische verbindingen die met metalen stabiele wateroplosbare complexen kunnen vormen. De complexen, ook wel chelaten genoemd, worden vervolgens via de urine uitgescheiden. [1] Voor gedetailleerde informatie over de geneesmiddelen zie bijlage I.

De literatuur is niet eenduidig over de precieze behandeling van loodintoxicatie. 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.

Ernstige symptomen en/of loodencefalopathie



Toxicologie behandelinformatie

- Unithiol of CaNa₂ EDTA in combinatie met dimercaprol [6,7]

Unithiol: volwassenen (intraveneus) dag 1: 250 mg elke 3-4 uur. Dag 2: 250 mg elke 4-6 uur. 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. [6,12]

Dimercaprol 3-4 mg/kg, intramusculair, iedere 4 uur gedurende 5 dagen. Start 4 uur na de eerste gift van dimercaprol met toediening van CaNa₂ EDTA.

CaNa₂ EDTA: 1000-1500 mg/m² per 24 uur als continu infuus, gedurende 5 dagen. [3,9,10]

Bij patiënten met hoge bloedloodspiegels en/of ernstige symptomen kan een verergering van het klinisch beeld en de encefalopathie optreden wanneer CaNa₂ EDTA als monotherapie wordt gegeven. Gelijktijdige toediening van dimercaprol kan dit voorkomen. [6,10]

Vanwege de moeilijkheden verbonden aan de toedieningswijze en de bijwerkingen van dimercaprol (zie bijlage I) wordt het inzetten van deze behandeloptie steeds meer beperkt.

Symptomatisch zonder encefalopathie

- Succimer of unithiol

Succimer: volwassenen en kinderen: 10 mg/kg, oraal, elke 8 uur gedurende 5 dagen, gevolgd door 10 mg/kg, oraal, elke 12 uur gedurende 14 dagen.

Unithiol: volwassen oraal: 100mg 3-4 x per dag ten minste 1 uur voor het eten.

Bij gastro-intestinale problemen kan unithiol of eventueel CaNa₂ EDTA intraveneus worden voorgeschreven.

Unithiol: volwassenen dag 1: 250 mg elke 3-4 uur. Dag 2: 250 mg elke 4-6 uur. 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. [6,12]

CaNa₂ EDTA: 1000-1500 mg/m² per 24 uur als continu infuus. [9,10]

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 loodintoxicatie. 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. [6] Unithiol bindt in tegenstelling tot dimercaprol, succimer en CaNa₂ EDTA ook lood dat intracellulair aanwezig is.

Succimer, unithiol en CaNa₂ EDTA zijn effectieve chelatoren voor lood. Er zijn op dit moment niet genoeg data om een voorkeur te kunnen uitspreken. Alhoewel er meer ervaring is met CaNa₂ EDTA, vnl. bij lood encefalopathie, kunnen de oraal toedienbare chelatoren succimer en unithiol gezien worden als een goed alternatief wanneer orale toediening mogelijk is. [11]

Volwassenen, asymptomatisch met verhoogde bloedloodspiegels



Toxicologie behandelinformatie

Bij patiënten met bloedloodspiegels > 500 - 800 µg/l kan het geven van succimer of unithiol worden overwogen. Bij patiënten met lagere bloedloodspiegels is door chelatietherapie geen klinische verbetering aangetoond. [3,5,8]

Kinderen, asymptomatisch met verhoogde bloedloodspiegels

Het CDC (Center for Disease Control and Prevention, VS) raadt aan om vanaf een spiegel van 450 µg/l of hoger succimer toe te dienen. Een grote dubbelblind placebo gecontroleerde trial bij kinderen met spiegels tussen de 250 - 440 µg/l toonde geen klinische verbetering na chelatietherapie aan. [3,7]

Duur therapie

Meet een bloedspiegel voorafgaande aan de chelatietherapie. Meet daarna 24 tot 48 uur na start van de therapie om te bevestigen dat de spiegels inderdaad dalen. [6] Het wordt aanbevolen om de bloedloodspiegel 1 tot 3 weken na de chelatietherapie opnieuw te bepalen vanwege de kans op eventuele rebound effecten door het instellen van een nieuw evenwicht tussen de compartimenten. Rebound spiegels zijn ongeveer 70-80% van de spiegels voorafgaand aan de behandeling. Herhaling kan overwogen worden op basis van de bloedloodspiegels na behandeling en het aanhouden of opnieuw optreden van symptomen. De literatuur geeft geen duidelijkheid bij welke spiegels de therapie herhaald moet worden, maar logisch lijkt om hier ook een bloedloodconcentratie > 500 - 800 µg/l voor volwassenen aan te houden. [3,9]

Literatuur

- [1] C. Hegger, T.J.F. Savelkoul en J. Meulenbelt. Vergiftiging door lood. Ned Tijdschr Geneeskd. 1992;136:1093
- [2] B.L.J. Kanen en R.M. Perenboom. Chronische loodintoxicatie door ayurvedische kruiden. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005;149:2893
- [3] Poisoning & drug overdose, fifth edition, 2007.
- [4] Winter-Sorkina R de, Bakker MI, Donkersgoed G van, Klaveren JD van. Dietary intake of heavy metals (cadmium, lead and mercury) by the Dutch population. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. RIVM-rapportnr. 320103001. Bilthoven, 2003.
- [5] Goldfrank's, toxicologic emergencies, 8th edition.
- [6] Nationaal vergiftigingen informatie Centrum, geraadpleegd op 28-04-2011.
- [7] Medical toxicology, third edition, 2004
- [8] UpToDate, geraadpleegd op 02-05-2011
- [9] Gracia, RC et al. Lead toxicity and chelation therapy. Am J. Health-Syst Pharm, vol 64; 2007; 45-53
- [10] Micromedex, geraadpleegd op 09-05-2011
- [11] S.Bradberry, A. Vale. A comparison of sodium calcium edetate (edetate calcium disodium) and succimer (DMSA) in the treatment of inorganic lead poisoning. Clinical Toxicology (2009) 47, 841-858
- [12] KMNP Kennisbank, geraadpleegd op 05-05-2011.

Auteurs



Toxicologie behandelinformatie

Dr. R. Aarnoutse, ziekenhuisapotheker, UMC St. Radboud, Nijmegen
 Dr. C. Kramers, internist-klinisch farmacoloog, UMC St. Radboud, Nijmegen.
 Drs. C.A.K. van der Stelt, ziekenhuisapotheker i.o., UMC 'St. Radboud', Nijmegen
 Prof. Dr. J. Meulenbelt. Intensivist en Hoogleraar Klinische Toxicologie aan de
 Universiteit van Utrecht. Hoofd van het Nederlands vergiftigingen Informatie
 Centrum.

Revisie

Versie 1, 21 juli 2011

Bijlage I

Dimercaprol (B.A.L.[®] of British anti-Lewisite)

Dimercaprol is de meest toxische chelator. In de Verenigde Staten wordt het bij voorkeur gebruikt in combinatie met CaNa₂ EDTA, tijdens ernstige loodintoxicaties die vergezeld gaan met lood geïnduceerde encefalopathie. [6]

Dimercaprol is een olieachtige oplossing die intramusculair moet worden toegediend. De injecties zijn zeer pijnlijk. Bovendien is de werkingsduur kort en moeten de injecties om de vier uur worden herhaald.

- Dosering: de normale dosering voor zowel volwassenen als kinderen is 3-4 mg/kg iedere 4 uur, gedurende 5 dagen [3,9,10].
- Contra-indicaties: het product bevat arachideolie en is dus gecontraïndiceerd bij patiënten met een pinda-allergie. Bij patiënten bij g6pd-deficiëntie kan het hemolyse veroorzaken. [7]
- Bijwerkingen: dimercaprol geeft veel bijwerkingen waaronder: misselijkheid, overgeven, hoofdpijn, hypertensie, tachycardie, brandend gevoel in de lippen, mond en keel, en milde tot matige leukopenie. [3,9]
- Verkrijgbaarheid: via Added Pharma met artsenverklaring, ampullen, 200mg/2ml. Levertijd ± 1 week.

CaNa₂ EDTA (Calcium Edetate di Sodium, versenate)

De calcium component van CaNa₂ EDTA wordt vervangen door lood en vormt zo een wateroplosbaar complex dat via de nieren wordt uitgescheiden. [7] CaNa₂ EDTA wordt slecht opgenomen uit het maagdarmkanaal en wordt daarom altijd intraveneus toegediend. CaNa₂ EDTA wordt niet gemetaboliseerd en wordt volledig renaal geklaard. De halfwaardetijd is ongeveer 20-60 minuten. Dosisaanpassing is nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. [11]

- Dosering: 1000-1500 mg/m²/dag als een continu infusie, (conc. 2-4 mg/l in NaCl 0.9% of glucose 5%), gedurende 5 dagen. [9, 10]
- Bijwerkingen: één van de belangrijkste bijwerkingen is dosisafhankelijke, reversibele nefrotoxiciteit. Deze kan geminimaliseerd worden door goede hydratatie en een maximale behandelduur van vijf dagen. Daarnaast komen voor moeheid, hoofdpijn, koorts, misselijkheid, myalgie en zinkdepletie.
- Verkrijgbaarheid: Ledclair[®], via de internationale apotheek.



Toxicologie behandelinformatie

Let op: CaNa₂ EDTA moet niet verward worden met Natrium EDTA, omdat dit hypocalciemie kan geven.

Succimer (DMSA, Succinaptal®)

Succimer (DMSA) is een wateroplosbaar analogoog van dimercaprol. Het wordt na orale toediening snel, maar variabel, geabsorbeerd. De halfwaardetijd is ongeveer 2-4 uur. Succimer wordt bijna volledig met de urine uitgescheiden, grotendeels als succimer-cysteïne-disulfide. [3]

- Dosering: volwassenen en kinderen ouder dan 1 jaar 10 mg/kg elke 8 uur gedurende 5 dagen, gevolgd door 10 mg/kg elke 12 uur gedurende 14 dagen. [7,9,12]
- Bijwerkingen: <10% misselijkheid, overgeven, diarree. Milde reversibele verhoging van de transaminasewaarden komt voor bij 4-10% van de patiënten. Overgevoeligheidsreacties zoals jeuk, huiduitslag en urticaria. [3,12]
- Verkrijgbaarheid: via Added Pharma met artsenverklaring, capsules 200mg. Levertijd ± 1 week.

Unithiol (DMPS, Dimaval®)

Unithiol (DMPS) is een wateroplosbaar analogoog van dimercaprol die zowel in orale als parenterale vorm beschikbaar is. In tegenstelling tot dimercaprol, succimer en CaNa₂ EDTA bindt het ook de zware metalen die intracellulair aanwezig zijn. Dit laatste is een belangrijke eigenschap en een voordeel t.o.v. de andere chelatoren.

- Dosering bij acute intoxicatie: volwassenen intraveneus: dag 1: 250 mg elke 3-4 uur. Dag 2: 250 mg elke 4-6 uur. 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. [6,12]
 - Dosering bij acute intoxicatie: kinderen intraveneus: dag 1: 5 mg/kg langzaam i.v. om de 4 uur. Dag 2: 5 mg/kg langzaam i.v. om de 6 uur. Dag 3: 5 mg/kg langzaam i.v. om de 8 uur. Vanaf de 4^e dag: 5 mg/kg/dag langzaam i.v. of oraal. [6]
 - Dosering bij acute intoxicatie: volwassenen oraal: aanvankelijk 100mg elke 1-2 uur ten minste 1 uur voor het eten, vanaf dag 5 250 mg 1-3 x per dag.
 - Dosering bij chronische intoxicatie, volwassen oraal: 100mg 3-4 x per dag ten minste 1 uur voor het eten. [7,12]
- Dosering bij chronische intoxicatie, kinderen oraal, startdosis oraal 20-30 mg/kg/dag, verdeeld in 1 à 3 doses ten minste 1 uur voor het eten, onderhoudsdosis: 1,5 tot 15 mg/kg/dag. [6]
- Bijwerkingen: koude rillingen, koorts, overgevoeligheidsreacties, zoals jeuk of exantheem, kunnen optreden.
 - Verkrijgbaarheid: via de internationale apotheek, Dimaval DMPS 100 mg capsules, levertijd ± 1 week.

D-penicillamine



Toxicologie behandelinformatie

Penicillamine wordt na orale toediening voor 40-70% geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt na 1-3 uur bereikt. Voedsel vermindert de absorptie.

- Dosering: volwassenen 1-2 g in 3-4 doses en kinderen 20-30 mg/kg/dag in 3-4 doses. [3,7]
- Contra-indicaties: overgevoeligheid, aplastische anemie of agranulocytose t.g.v. penicillamine in de anamnese, verminderde nierfunctie en myasthenia gravis.
- Bijwerkingen: > 10% vroege allergische huidreacties en late allergische huidreacties (na een half jaar of nog later). De huidreacties kunnen gepaard gaan met koorts, gewrichtspijn en lymfadenopathie. < 10% bloedbeeldafwijkingen, zoals leukopenie, trombocytopenie, hemolytische anemie, monocytose, leukocytose, eosinofilie en trombocytose. Proteïnurie, koorts, lupusachtig syndroom, pemphigus, artritis, misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, ulceraties in de mond, fissuren rond de mond en voorbijgaand verlies van smaak. [12]
- Verkrijgbaarheid: grondstof bij Duchefa pharma en Fagron.

In Nederland is alleen d-penicillamine geregistreerd bij loodintoxicaties. D-Penicillamine is in vergelijking tot bv. succimer of unithiol minder effectief en wordt vooral vanwege zijn talrijke, soms zeer ernstige bijwerkingen, waaronder levensbedreigende hematologische stoornissen, reversibele maar ernstige dermatologische en nefrotoxiciteit niet meer aanbevolen. [6]