



## Methanol

### Algemeen

Methanol is een kleurloze, vluchtige vloeistof. De toxiciteit wordt met name veroorzaakt door, en correleert met de concentratie van de cumulerende metaboolier mierenzuur (o.a. in nieren, nervus opticus, lever, hersenen). De mortaliteit van ernstige methanolvergiftigingen bedraagt, indien niet adequaat behandeld, circa 20%.

### Preparaten:

Methanol wordt o.a. veel gebruikt als oplosmiddel (verf, lijm, inkt, parfum), in antivries, ruitensproeiervloeistof, en als toevoeging aan accijnsvrije ethanol (Spiritus). Het wordt gebruikt als aanmaak vloeistof voor de barbecue (veel brandwonden!). In tegenstelling tot vele landen is het in Nederland zuiver per liter te koop!

### Synoniemen

Methyl alcohol.

### Toxische dosis

Ingestie:	≥ 140 mg/kg
Inhalatie:	≥ 350 ppm
Oogcontact:	≥ 60% methanoloplossingen
Levensbedreigend	≥ 1 ml/kg (zuivere methanol)

### Kinetiek

#### Absorptie

Na orale inname wordt methanol snel en vrijwel volledig geabsorbeerd;

$T_{\frac{1}{2}(\text{abs})}$  circa 5 min. en  $T_{\text{max}} = 30-60$  min. Opname vindt ook plaats door inhalatie ( $T_{\frac{1}{2}(\text{abs})} = 0,8$ u.) en via de huid.

#### Vd

Snelle verdeling over lichaamswater;  $V_d = 0,6 - 0,8$  l/kg.

#### Eiwitbinding

Geen.

#### Metabolisme:

Methanol wordt gemetaboliseerd in de lever (90-95%) tot achtereenvolgens formaldehyde, mierenzuur en uiteindelijk kooldioxide en water (fig. 1). Metabolisme vindt ook plaats in de nieren, nervus opticus en retina. Folinezuur is noodzakelijk voor de omzetting van mierenzuur (stap 3; figuur 1). Patiënten met folaat-deficiëntie lopen een groter risico tijdens een methanolintoxicatie.



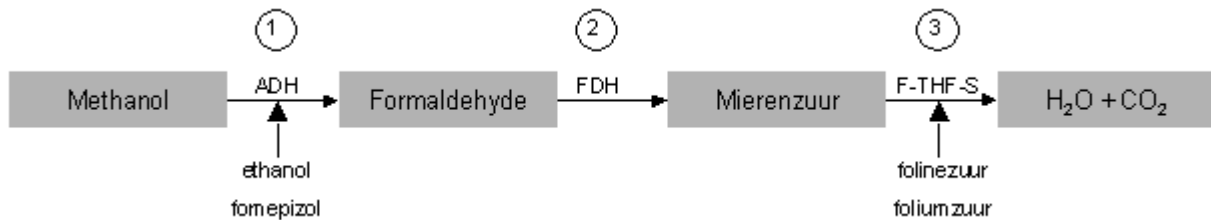
Zie Figuur 1 metabolisme van methanol en aangrijpingspunten antidota.

Stap 1 en 3 ( $T_{1/2}$  tot 20 u.) zijn snelheidsbepalend; stap 2 verloopt zeer snel;  $T_{1/2} = 1-2$  min.

ADH: alcohol dehydrogenase

FDH: formaldehyde dehydrogenase

F-THF-S: formyl-tetrahydrofolaat synthetase



Figuur 1: metabolisme van methanol en aangrijpingspunten antidota.

Stap 1 en 3 ( $T_{1/2}$  tot 20 u.) zijn snelheidsbepalend; stap 2 verloopt zeer snel;  $T_{1/2} = 1-2$  min.

ADH : alcohol dehydrogenase

FDH : formaldehyde dehydrogenase

F-THF-S : formyl-tetrahydrofolaat synthetase

### Eliminatie

De eliminatie verloopt dosisafhankelijk. Bij lage concentraties 1<sup>e</sup> orde kinetiek met  $T_{1/2} = 2-3$  u.; bij zeer ernstige vergiftigingen (> 2-3 promille) verloopt de klaring van methanol volgens 0<sup>e</sup> orde kinetiek (schijnbare  $T_{1/2}$  tot > 12-24u.). Tijdens therapie met ethanol resp. fomepizol kan de schijnbare  $T_{1/2}$  oplopen tot 30 - tot 72 u. (incidenteel tot 120 uur).

### Concentraties (volbloed):

Toxische conc.	≥ 200 mg/l;
Ernstige intoxicatie	> 500 mg/l;
Levensbedreigende conc.	≥ 800 mg/l;

Door snelle absorptie en distributie worden binnen 30-60 minuten na orale inname maximale concentraties bereikt.

### Klinisch beeld

Gedurende de eerste uren na inname overeenkomstig ethanol. Ernstige symptomen na een latentietijd van 12-24 uur.

- **Gastro-intestinaal:** anorexie, misselijk, buikpijn, braken.
- **Cardiopulmonaal:** tachypneu, "Kussmaul"-ademhaling, respiratoire insufficiëntie; meestal als late symptomen: bradycardie, hypotensie.
- **Neurologisch:** depressie CZS, slaperigheid, duizeligheid, verwardheid, dubbele tong, insulten, coma, hersenbloeding, ataxie, aantasting oogzenuw en basale ganglia.
- **Oog:** aanvang stoornissen enkele uren na inname, onder andere: fotofobie, onscherp zien, "sneeuwstorm", hyperemie, mydriasis, retinaoedeem, nystagmus, verminderde pupilrespons, blindheid.
- **Renaal:** hematurie en acute nierinsufficiëntie (myoglobinurie) Na een latentietijd van 12-18 uur metabole acidose met anion gap (dit kan tot 48 uur duren bij coïngestie ethanol door competitieve inhibitie ADH).



- *Vloeistof/electrolyten*: hypokaliemie en hypomagnesiemie.
- Verder: *hemorragische pancreatitis, leverfunctiestoornis*.

## Differentiaaldiagnose

Diabetische keto-acidose; pancreatitis, meningitis, subarachnoïdale bloeding.  
 Metabole acidose (met anion gap): cyanide, koolmonoxide, isoniazide, ethyleenglycol, salicylzuur, toluen, paraldehyde, ijzer, andere alcoholen.

## Serum-/plasma-/spiegelbepaling

- gaschromatografie in volbloed; duur: ± 30 minuten (NB.: de concentratie indien gemeten in serum is een factor 1,1-1,35x hoger)

## Overige diagnostiek

- Arteriële bloedgaswaarden: metabole acidose
- Serumelectrolyten:
  - o osmol-gap (binnen enkele uren optredend) >10 mosm/l; deze neemt af tijdens metabolisme;
  - o anion-gap (later optredend na metabolisatie) =  $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-]) > 20$  mmol/ (normaal:  $12 \pm 4$  mmol/l).
- Urineanalyse: differentiaal diagnose bij aanwezigheid kristallen (ethyleenglycol)
- Serum-/urineketonen: differentiaal diagnose (bijv. diabetische keto-acidose)
- Serum glucose: tijdens ethanoltherapie (herhaald)

## Therapie

### Initieel

- Ademhaling en circulatie (dehydratatie): evt. intuberen, vocht toedienen
- Braken/maagspoelen/actieve kool: niet zinvol zonder indicatie co-ingestie.
- Acidose: Na-bicarbonaat toedienen bij pH<7,2-7,3
- Metabolisme: foline-/foliumzuur 1 mg/kg/iv elke 4-6 uur. Dit katalyseert de omzetting van mierenzuur in CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O.
- Convulsies: 5-10 mg diazepam iv in 2-3 min, evt. na 10 min herhalen max. 30 mg. Ook Ca<sup>2+</sup> en Mg<sup>2+</sup> concentratie controleren.
- Thiamineconcentratie controleren en zonodig toedienen (100mg)

### Specifieke therapie op geleide van bloedspiegel (concentraties vermeld als gemeten in volbloed)

Naast de in Nederland gebruikelijke ethanoltherapie is fomepizol beschikbaar voor therapeutische interventie tijdens methanolintoxicatie. Beide stoffen remmen, door grotere affiniteit tot ADH, de omzetting van methanol naar formaldehyde (stap1, figuur 1). Momenteel zijn geen resultaten van vergelijkende klinische studies beschikbaar. Daardoor zal de keuze tussen ethanol- resp. fomepizoltherapie per instelling afhankelijk zijn van secundaire factoren (tabel 1). De hogere prijs en beperkte houdbaarheid van fomepizol zijn gezien de geringe incidentie van de methanolintoxicatie een nadeel. Daarnaast beschikken, in tegenstelling tot veel Angelsaksische landen, vrijwel alle Nederlandse ziekenhuisapotheken over ethanol infusen en over de mogelijkheid voor een snelle alcoholen analyse en over de deskundigheid voor een



betrouwbare dosisadvisering. Mocht de claim dat fomepizoltherapie dialyse voorkomt d.m.v. studies onderbouwd worden, dan is dit een substantieel voordeel.

	ethanol	fomepizol
Doseringsregime (complexiteit)	+ / -	+
Doseringsregime(bewaking middels bloedspiegelbepaling)	+ / -	+
Bijwerkingen	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypoglycemie</li> <li>▪ Flebitis (lokaal)</li> <li>▪ Ethanolintoxicatie (zie Toxicologie Behandelinformatie ethanol)</li> <li>▪ Depressie CZS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 10%: hoofdpijn, sufheid, misselijkheid</li> <li>▪ 1-10%: duizeligheid, convulsies brady-/tachycardie, braken, misselijkheid, diarree, visus-/spraakstoornissen, verhoging CPK/transaminasen, overgevoelighedsreacties (rash, hypereosinofilie, anemie)</li> <li>▪ 1%: angio-oedeem bronchospasmen, shock</li> </ul>
Contra-indicaties/interacties (r = relatief)	Co-ingestie middelen met CZS-depressie(r), leverziekten (r), zwangerschap (r)	overgevoeligheid, ethanoltherapie (r), zwangerschap
Kosten geneesmiddel/houdbaarheid	+	--

Tabel 1 Vergelijking pro's en contra's ethanol- versus fomepizoltherapie. + = positief

**Ethanol:**

- Affiniteit tot ADH is 10-20x groter dan methanol.
- Indicatie bij methanolconc.  $\geq 200$  mg/l; metabole acidose (pH<7.2), anion-/osmol-gap, dialyse.
- Target: ethanolspiegel 1000-1500 mg/l ( $C_t$ ).
- berekening dosis (op geleide spiegels) zie hieronder (voor formules zie bijlage 2):

**Oplaaddosis(mg)**

= lich.gewicht (kg) x verdelingsvolume (l/kg) x (1500 - gemeten ethanolconcentratie in mg/l)

NB: het verdelingsvolume bedraagt circa 0,7 l/kg voor mannen en circa 0,6 l/kg voor vrouwen.



### Onderhoudsdosis (mg/uur)

$$= \frac{1500 \times \text{max. enzymcapaciteit (mg/kg/uur)} \times \text{lich. gewicht (kg)}}{138 \text{ (=Michaelis-Menten-constante)} + 1500}$$

NB: maximale enzymcapaciteit voor volw./niet-drinker: 75 mg/kg/uur; voor chronische drinker: 175 mg/kg/uur

### Dosering tijdens dialyse (mg/uur):

$$= \text{onderhoudsdosering} + (150 \times \text{lich. gewicht (kg)})$$

### **Fomepizol (4-methylpyrazole):**

- Affiniteit tot ADH is groter dan ethanol
- Doel: fomepizol spiegel > 0,8 mg/l.
- Indicatie: zie ethanoltherapie. Oplaaddosis 15 mg/kg in 100 ml glucose 5% of NaCl 0,9% in 30-45 min
- Onderhoudsdosis tot methanolspiegel <200 mg/l. op geleide nierfunctie; zie tabel 3.

Nierfunctie	onderhoudsdosering
geen dialyse (indicatie: serum creatinine <265 µmol/l, zie *)	10 mg/kg elke 12 uur (3x); dan 15 mg/kg elke 12 uur (i.v.m. auto-inductie metabolisme fomepizol)
Dialyse (indicatie: serum creatinine >265 µmol/l, zie *)	Indien vorige dosis >6 uur voor start dialyse; dan een extra dosis geven. Tijdens dialyse: 1mg/kg/uur continu gedurende dialyse. Na staken dialyse: na 3 uur volgende dosis toedienen.

\* Het serum creatinine kan als grove grenswaarde worden gebruikt. Men moet zich natuurlijk wel realiseren dat bij nierfunctieverlies het serum creatinine achterloopt, dat wil zeggen dat de glomerulaire filtratie snelheid (GFR) slechter is dan het serum creatinine doet vermoeden. Tevens wordt de hoogte van het serum creatinine ook bepaald door de creatinine productie die bij vrouwen, ouderen en kleinere mensen laag is, zodat ook in die gevallen de GFR lager is dan de serum creatinine doet vermoeden

Tabel 3 Onderhoudsdosering fomepizol

### **Hemodialyse:**

- Indicatie: methanolconc. ≥500 mg/l (mierenzuurconcentratie >200 mg/l), ernstige acidose (pH<7,2) met elektrolytstoornissen (anion-/osmogap) niet reagerend op therapie, visusklachten (afwijkingen fundoscopie), nierfalen.
- Dosiscorrectie ethanol resp. fomepizol tijdens dialyse.
- Redistributie methanol na staken dialyse; herhaalde dialyse kan noodzakelijk zijn.
- Continueren totdat metabole acidose is verdwenen en methanolspiegel <200 mg/l. De schijnbare halfwaardetijd van methanol neem tijdens dialyse in combinatie met ethanoltherapie af tot circa 2-4 uur. CAVH/CVVH overwegen indien hemodialyse door



hemodynamische instabiliteit is gecontra-indiceerd. Peritoneaaldialyse en hemoperfusie zijn niet geïndiceerd (minder effectief en geen correctie van uremie en afwijkende elektrolyten-/zuur-basebalans).

**Auteurs**

Dr. R. Grouls, Ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog, Apotheek Catharina-Ziekenhuis Eindhoven

Drs. F.F.T. Ververs, Ziekenhuisapotheker, Apotheek UMCU, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr A.J.G.H. Bindels, Internist- intensivist Catharina-Ziekenhuis Eindhoven

Dr A.N. Roos, Internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis Eindhoven

Prof. Dr. D.R.A. Uges, Ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog, hoogleraar klinische en forenische toxicologie, Academisch Ziekenhuis, Groningen

**Literatuur**

1. Touw DJ, Geus WP, Vinks AATMM, Dijk van A. Intoxicatie met methanol en ethyleenglycol: klinische toxicologie en berekening van de optimale dosis ethanol als antidotum. Pharm Weekbl 1993;128:537-42.
2. Barceloux DG, Bond Gr, Krenzelok EP et al. American Academy of Clinical toxicology Practice Guidelines on the treatment of methanol poisoning. Clin Toxicol 2002;40:415-46.
3. Brent J. Antodotes and alcohols: has fomepizole made ethanol an obsolete therapy? Int J Med Toxicol 1998;1:2-8
4. Kerns W 2nd, Tomaszewski C, McMartin K, Ford M, Brent J. Formate kinetics in methanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40(2):137-43
5. Megarbane B, Borron SW, Trout H et al. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. Intensive Care Med. 2001 Aug;27(8):1370-8.
6. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. N Engl J Med 2001 Feb 8;344(6):424-9.
7. Ellenhorn MJ, Ellenhorn's Medical Toxicology, Baltimore, Williams & Wilkins 1997;ed 2.
8. Sturkenboom MGG, Rieke van HM, Uges DRA. Treatment of ethylene glycol and methanol poisoning: why ethanol? Neth J Crit Care 2009 (13) 297-302

**Revisie**

11 juni 2012: doseringen eenvoudiger verwoord en formule-tabel als bijlage 1 geplaatst



## Bijlagen

$D_{opt} = Vd \times G (C_t - C)$	$D_m = C_t \times V_{max} \times G / (K_m + C_t)$	$D_{hd} = D_m + (Cl_d \times G)$
$D_{opt}$ = oplaaddosis (mg) $Vd$ = 0,7 l/kg (man) en 0,6l/kg (vrouw) $G$ = lichaamsgewicht (kg) $C_t$ = target ethanolconcentratie (mg/l) $C$ = gemeten ethanolconcentratie (mg/l)	$D_m$ = onderhoudsdosering (mg/uur) $V_{max}$ = maximale enzymcapaciteit - Volw./niet-drinker: 75 mg/kg/uur - Chron.drinker: 175 mg/kg/uur $K_m$ = Michaelis-Menten-constante (138 mg/l)	$D_{hd}$ = Onderhoudsdosering tijdens dialyse, aanpassen voor extra klaring (mg/uur). $Cl_d$ schatting start: 150 mg/kg/uur $Cl_d$ = variabel: afhankelijk van kunstnier en bloedfow. Volwassenen (70 kg) start met 10 g/uur dialyse extra.

Bijlage 1 Berekening oplaad- en onderhoudsdosering ethanol

*Figuur 2 Flowchart behandeling methanolintoxicatie: ethanoltherapie (links) en fomepizoltherapie (rechts). Voor uitwerking diverse activiteiten zie tekst). M = methanol*

