



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## Algemeen

Fenytoïne kan voor meerdere indicaties worden voorgeschreven. De belangrijkste toepassing is als anti-epilepticum. Fenytoïne is werkzaam bij gegeneraliseerde tonisch-clonische epilepsie, bij complex partiële epilepsie en bij status epilepticus. Verder wordt fenytoïne toegepast bij ventriculaire hartritmestoornissen (1,2).

Toxische effecten kunnen worden verwacht vanaf een totale plasmaconcentratie van 20-25 mg/l (een vrije concentratie >2-2,5 mg/l) bij volwassenen, ernstige toxische effecten (coma) zijn beschreven vanaf een plasmaconcentratie van 50 mg/l en overlijden vanaf 70 mg/l (3, 4, 5).

## Preparaten:

Fenytoïne, Diphantoïne, Diphantoïne Z, Epanutin (2).

## Synoniemen

Geen opmerkingen.

## Toxische dosis

Toxische effecten kunnen worden verwacht vanaf een totale plasmaconcentratie van 20-25 mg/l (een vrije concentratie >2-2,5 mg/l) bij volwassenen, ernstige toxische effecten (coma) zijn beschreven vanaf een plasmaconcentratie van 50 mg/l en overlijden vanaf 70 mg/l (3, 4, 5).

## Kinetiek

### *absorptie*

Fenytoïnenatrium wordt na orale toediening voor 70% tot 100% geabsorbeerd (6). De piek plasma concentratie wordt na ongeveer 2 uur bereikt (3).

### *Vd*

Het verdelingsvolume bedraagt bij volwassenen 0,5-1,0 L/kg (5) en is vergroot bij uremische patiënten (6).

### *eiwitbinding*

De totale eiwitbinding bedraagt 88 tot 93% (7, 8). Bij lever-en/of nierfunctiestoornissen kan deze aanmerkelijk lager zijn.

### *eliminatie*

Fenytoïne wordt in de lever voor circa 90% via het CYP2C9 en CYP2C19 systeem gemetaboliseerd, waarbij een inactieve metabooliet ontstaat. Deze metabooliet verlaat via de enterohepatische kringloop en met de urine het lichaam (1). Vanwege de niet-lineaire kinetiek is de eliminatie niet goed voorspelbaar en is het volgen van plasmaspiegels gewenst. Bij toxische concentraties kan door enzymverzadiging de klaring sterk afnemen.

### *halfwaardetijd*

De halfwaardetijd bedraagt na orale inname gemiddeld 22 uur, met een variatie van 7-42 uur (10).

## Klinisch beeld

Mogelijke verschijnselen ten gevolge van verhoogde totale serumconcentraties (3, 4):



# Toxicologie behandelinformatie



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

Bij serumconcentraties van 20-30 mg/l: nystagmus, ataxie en sufheid.  
Bij serumconcentraties >30 mg/l: verticale nystagmus, onduidelijke spraak, sufheid, ataxie, tremoren en ongecontroleerde bewegingen, niet in staat zijn te kunnen lopen of staan.  
Bij serumconcentraties >50 mg/l: extreme sufheid, aritmieën, convulsies, soms coma .  
Serumconcentraties >70 mg/l kunnen overlijden tot gevolg hebben.  
Bij te snelle intraveneuze toediening kunnen cardiovasculaire effecten worden gezien zoals hypotensie, atriale en ventriculaire geleidingsstoornissen en zelfs ventrikelfibrilleren.  
Bij serieuze hypoproteïnemie kan bij een normale totale spiegel de ernst van een intoxicatie worden onderschat. Symptomen kunnen het beste gerelateerd worden aan de vrije concentratie fenytoïne dat bepaald kan worden in plasma-ultrafiltraat.  
Er zijn aanwijzingen dat langdurig fenytoïne gebruik kan leiden tot irreversibele cerebellaire atrofie. Uit enkele casereports is gebleken dat een acute fenytoïne intoxicatie ook mogelijk kan leiden tot irreversibele cerebellaire atrofie. (16, 17)

## Differentiaaldiagnose

Geen opmerkingen.

## Bloedspiegelbepaling

Benodigd voor het bepalen van de fenytoïneconcentratie:

Medium: 0,5 ml serum

Methode: Immuno assay, HPLC

Bepalingsduur: ca. 20 minuten

Therapeutische waarden: 8-20 mg/l (totaal) en 0,5-2 mg/l (vrij)

Toxische waarden: >20 mg/l (totaal) en >2 mg/l (vrij)

Gezien de niet-lineaire kinetiek is het moeilijk te voorspellen welke spiegels te verwachten zijn na inname van een overdosis.

## Overige diagnostiek

Geen opmerkingen.

## Therapie

1. *Fenytoïne-therapie stoppen (cave onttrekkings insulten).*  
Bewaking van de bloedsuikerspiegel, neurologische functies en leverfunctie is gewenst.
2. *Absorptievermindering*  
Maagspoelen (uitsluitend zinvol tot 1 uur na ingestie) gevolgd door herhaaldelijk toedienen van actieve kool en laxeren met natriumsulfaat (tabel 1). Bij sufheid, cave aspiratie, eerst intuberen.  
Herhaaldelijk toedienen van actieve kool is effectief.
3. *Eliminatieversnelling*  
Aanvankelijk werd gedacht dat hemodialyse geen effect heeft op de klaring van fenytoïne, mede door het feit dat fenytoïne een sterk eiwitgebonden geneesmiddel is (4). Toch blijkt bij patiënten met nierinsufficiëntie die hemodialyse ondergaan een versnelde klaring op te treden, mogelijk door een afgenomen eiwitbinding (11, 12). Theoretisch gezien kan dit ook het geval zijn bij een ernstige intoxicatie, aangezien verzadiging van de eiwitbinding kan optreden door de aanwezigheid van een abnormale hoeveelheid fenytoïne (13, 14). Als men in geval van zeer



# Toxicologie behandelinformatie



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

ernstige intoxicaties met langdurig coma of langdurige aanwezigheid van ernstige ataxie overweegt om over te gaan op extracorporale eliminatie, dan is intermitterende hemodialyse eerste keus. Hemoperfusie kan als alternatief overwogen worden. Het klinische beeld moet de doorslag geven om over te gaan op extracorporale eliminatie, niet de (verwachte) hoogte van serum concentratie (15).

#### 4. Behandeling

Symptomatisch.

Convulsies kunnen met diazepam bestreden worden (tabel 1).

tabel 1. doseerschema geneesmiddelen

geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	evt. om de 6 uur 20 g
	< 12	25 g (½ flacon)	
	< 4	12,5 g (¼ flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g	Concentratie drank 1 g = 10 ml
	< 12	1 g per levensjaar	
Diazepam	> 16	0,15-0,25 mg/kg i.v. (max. 20 mg per dag)	Max. 5 mg/min. evt. om de 4 uur herhalen
	< 16	0,15-0,25 mg/kg i.v. (max. 10 mg per dag)	
	< 5	0,15-0,25 mg/kg i.v. (max. 5 mg per dag)	

Auteurs eerste uitgave

N. Hunfeld

D.J. Touw

Auteurs herziening

G. Labots

E.B. Wilms

Literatuur

1. Kennisbank, geraadpleegd 7 maart 2019, KNMP den Haag.
2. Farmacotherapeutisch kompas, geraadpleegd 21 februari 2019.
3. Touw DJ et al. Toegepaste farmacokinetiek, 1997.
4. Medical Toxicology, 3th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2004:796-798.
5. Vergiftigingen.info, geraadpleegd 21 februari 2019.
6. Micromedex, <http://healthcare.micromedex.com>, geraadpleegd 26 augustus 2003.
7. Lund L et al. Pharmacokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man. Eur J Clin Pharmacol 1974;7:81.
8. Odar-Cederlof I et al. Kinetics of diphenylhydantoin in uremic patients: consequences of decreased plasma protein binding. Eur J Clin Pharmacol 1974;7:31.
9. Lunde PK et al. Plasma protein binding of diphenylhydantoin in man. Clin Pharmacol Ther 1970;11:846-855.



## Toxicologie behandelinformatie



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

---

10. Bijsluiter Epanutin®, Pfizer BV.
11. Lau AH, Kronfol NO. Effect of continuous hemofiltration on phenytoin elimination. *Ther Drug Monit* 1994;16(1):53-57.
12. Aronson JK et al. ABC of monitoring drug therapy, Phenytoin. *BMJ* 1992;305:1215-1218.
13. Seyffart G. Poison Index, dialysis and haemoperfusion in poisonings, 1977.
14. Larsen JR, Larsen LS. Clinical features and management of poisoning due to phenytoin. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1989;4(4):229-245.
15. Anseeuw K et al. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup, *American Journal of Kidney Diseases*, 67(2), 187-197 (2016).
16. Kuruvilla et al, Cerebellar atrophy after acute phenytoin intoxication, *Epilepsia* 1997 Apr;38(4):500-2.
17. Masur et al, Cerebellar atrophy following acute intoxication with phenytoin, *Neurology*. 1990 Nov;40(11):1800-1.

### Bijlagen

Geen bijlagen.

### Revisie

1<sup>e</sup> uitgave, 31 januari 2005

Herziening, 7 maart 2019