



# Toxicologie behandelinformatie



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

## NSAID'S (incl COX-REMMERS)

### Algemeen

NSAID's, ook wel bekend als prostaglandinesynthetaseremmers, hebben naast een pijnstillende werking, zij het in verschillende mate, eveneens een koortswerend en ontstekingsremmend effect. Cyclo-oxygenase (COX) is het centrale enzym in de prostaglandinesynthese. COX zet arachidonzuur om in prostaglandine H<sub>2</sub>, dat vervolgens door andere enzymen in prostaglandinen, prostacycline en tromboxanen wordt omgezet. Door remming van de aanmaak van prostaglandines wordt de keten van pathofysiologische processen rondom ontstekingsreacties doorbroken en treedt, afhankelijk van het soort NSAID, een analgetisch, antipyretisch en antiflogistisch effect op. De prostaglandinesynthetaseremmers kunnen worden onderverdeeld in de *salicylaten* (acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium en diflunisal, zie monografie salicylaten), *azijnzuurderivaten* (aceclofenac, alclofenac, diclofenac, indometacine en sulindac), *oxicamderivaten* (meloxicam, piroxicam, tenoxicam), *propionzuurderivaten* (dexibuprofen, dexketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproxen en tiaprofeenzuur), *pyrazolinonderivaten* (metamizol, fenylbutazon, fenazon en propyfenazon) plus een *restgroep* waartoe celecoxib, etoricoxib, nabumeton, parecoxib, rofecoxib, tolfenaminezuur en valdecoxib behoren [1].

### Preparaten

In deze monografie worden de meest voorkomende NSAID's besproken, te weten: diclofenac, fenoprofen, ketoprofen, ibuprofen, naproxen, meloxicam, piroxicam, nabumeton en tiaprofeenzuur.

De COX-remmers worden niet afzonderlijk behandeld in deze monografie. Etoricoxib en rofecoxib zijn medio 2005 van de markt gehaald zijn. Parecoxib is alleen intraveneus beschikbaar en over de toxiciteit van celecoxib en valdecoxib zijn nauwelijks tot geen gegevens in de literatuur beschikbaar.

### Synoniemen [2]

Stofnaam	Specialité
Celecoxib	Celebrex, Onsenal
Diclofenac	Arthrotec, Cataflam, Misofenac, Naclof, Voltaren
Etoricoxib	Arcoxia, Auxib
Fenoprofen	Fepron
Ibuprofen	Advil, Antigrippine Ibuprofen, Brufen,, Femapirin, Ibosure, Nurofen, Pedeia, Zafen
Ketoprofen	Orudis
Meloxicam	Movicox
Nabumeton	Athraxan, Mebutan
Naproxen	Aleve, Femex, Methoxypropioicin, Naprelan, Naprocoat, Naprosyne, Naprovite, Nycopren



## Toxicologie behandelinformatie



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

Parecoxib	Dynastat, Rayzon, Valdyne
Piroxicam	Brexine, Brexinil, Feldene
Rofecoxib	Vioxx
Tiaprofeenzuur	Surgam
Valdecoxib	Bextra

### Toxische dosis

Er zijn geen vastgestelde letale doses[3]. Als algemene regel kan gesteld worden dat inname van >10 keer de therapeutische dosis bij volwassenen en >5 keer de therapeutische dosis bij kinderen toxisch is [4].

### Kinetiek\*

	Absorptie na p.o.	Vd	Eiwitbinding (%)	Eliminatie	Halfwaardetijd (uur)
Diclofenac [5]	Binnen 2 uur	0,12-0,17 l/kg	99,7	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding via nieren (60%) en via faeces (40%)	1-3
Fenoprofen	Binnen 2 uur	0,1 l/kg	95-99	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding in de urine	2,5-3
Ibuprofen [6]	Binnen 1 tot 2 uur	0,15 l/kg	90-99	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding via nieren	1,5-2,5
Indomethacine	Binnen 2 uur	0,12-0,16 l/kg	>90	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding via nieren (60%) en via faeces (33%)	1-16
Meloxicam [7]	89%, binnen 5-6 uur	11 l	99	50% via nieren, 50% via faeces	20
Ketoprofen	Binnen 2 uur	0,1 l/kg	>90	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding in de urine	1-3
Nabumeton [8]	Binnen 3-6 uur	23-60 l	98	nieren	20-30
Naproxen [9]	Binnen 2-3 uur	0,1-0,17 l/kg	95-99	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding in de urine	11-18



# Toxicologie behandelinformatie



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

Piroxicam [10]	Binnen 4-6 uur	8-12 l	99	vnl. via nieren	50
Tiaprofeenz uur	Binnen 2 uur	0,4-1 l/kg	98	Metabolisme in de lever en daarna uitscheiding in de urine	1,5-2,5

\*De kinetiek geldt voor therapeutische doses. Bij inname van toxische doses kan de absorptie zijn vertraagd, evenals de eliminatie.

## Klinisch beeld

De toxiciteit berust op COX-1 en COX-2 remming en de daaraan gerelateerde prostaglandine synthese remming. De toxiciteit is in het algemeen beperkt maar wel dosis gerelateerd.

### Milde intoxicaties

Misselijkheid, braken (bloed), diarree (bloed), pijn in de maagstreek en voorbijgaande nierfunctievermindering.

### Matige intoxicaties

Tevens voorbijgaande veranderingen in leverfuncties, metabole acidose, opwinding, verwardheid, desoriëntatie, duizeligheid, hoofdpijn, oorsuizen, nystagmus.

### Ernstige intoxicaties

Tevens convulsies (zelden), hypoprotrombinemie, hypo- of hypertensie, nierfalen, abnormale ademhaling variërend van hyperventilatie tot diepgaande ademhalingsdepressie, slaperigheid overgaand in coma [3, 5-10].

Bij chronische intoxicaties kunnen nierfunctiestoornissen optreden.

## Differentiaal diagnose

Salicylaat intoxicatie (zie monografie salicylzuur)

## Serum-/plasma-/spiegelbepaling

Het bepalen van een spiegel kan behulpzaam zijn om de behandelstrategie vast te stellen. Benodigd voor het bepalen van NSAID's:

*Medium:* serum, circa 5 ml

*Methode:* HPLC

### *Therapeutische/Toxische waarde:*

Spiegels van NSAID's correleren niet goed met het klinisch effect. Onderstaande waarden geven slechts een indicatie [3, 11,12]:

NSAID	Concentratie geassocieerd met therapeutisch effect (mg/L)	Concentratie geassocieerd met acute toxiciteit (mg/L)
-------	--	--



# Toxicologie behandelinformatie



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

Diclofenac	0,1-2,5	30
Fenoprofen	<60	850
Ibuprofen	15-30	250
Indomethacine	0,8-2,5	4
Ketoprofen	<20	70
Meloxicam	1-4	Niet bekend
Nabumeton	<100 (=metaboliet 6MNA)	Niet bekend
Naproxen	25-75	160
Piroxicam	5-10	Niet bekend
Tiaprofeenzuur	<100	Niet bekend

## Overige diagnostiek

Klinisch beeld in combinatie met concentratie van creatinine en leverenzymen vormen een goed hulpmiddel om de ernst van de intoxicatie te beoordelen.

Controleer pH, elektrolyten, ureum, creatinine, leverenzymen, bloedgasen, glucose en bereken de aniongap in verband met de differentiaaldiagnose van een salicylaat-intoxicatie.

Let op: controleer de nier- en leverfunctie nogmaals na 3 dagen in verband met optreden van late schadelijke effecten.

## Therapie

### Algemeen

Er zijn anekdotische gegevens dat toediening van protonpompremmers de maag beschermt (zie tabel 1) [3].

### Absorptievermindering

Achterlaten van actieve kool in combinatie met een laxans.

### Eliminatieversnelling

Geforceerde diurese is niet zinvol i.v.m. de hoge mate van eiwitbinding (>98%) en minimale uitscheiding in onveranderde vorm via de urine. Bij oligurie, nierfunctiestoornissen en ernstige electrolyt-afwijkingen kunnen hemodialyse en hemoperfusie zinvol zijn [13].

### Symptoombestrijding

-Herstel van vocht en elektrolyten balans staat op de voorgrond.

-Glucose ter preventie van hypoglykemie.

-Bij convulsies kan diazepam toegediend worden (zie tabel 1).



# Toxicologie behandelinformatie



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

tabel 1. doseerschema geneesmiddelen

geneesmiddel	leeftijd (in jaren)	Dosering	bijzonderheden
Actieve kool (Carbomix)	> 12	50 g (1 flacon)	Evt. om de 3-4 uur
	< 12	25 gr (1/2 flacon)	
	< 4	12,5 gram (1/4 flacon)	
Natrium sulfaat	> 12	30 g (bijv. in 100 ml water)	
	< 12	1 g. per levensjaar (Kompas) of 0,5 g/kg (Inform. Medic.)	
Protonpompremmer (Omeprazol of Pantoprazol)		40 mg p.o. 2dd of i.v. 2dd	
Diazepam	>16	0.15-0.25 mg/kg i.v. (max 20mg per dag)	Maximaal 5mg/min en eventueel om de 4 uur herhalen
	<16	0.15-0.25mg/kg i.v. (max 10 mg per dag)	
	<5	0.15-0.25 mg/kg i.v. (max 5mg per dag)	

## Auteurs

Drs. N.G.M. Hunfeld, apotheker, Apotheek Haagse Ziekenhuizen

Dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen

## Literatuur

1. College voor Zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas 2005.
2. Winap. Informatorium Medicamentorum 2005.
3. Medical Toxicology. Dart EM et al. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
4. Vale JA, Meredith TJ. Acute Poisoning due to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Med Toxicol* 1986;1:12-31.
5. 1B-tekst diclofenac.
6. 1B-tekst ibuprofen.
7. 1B-tekst meloxicam.
8. 1B-tekst nabumeton.
9. 1B-tekst naproxen.
10. 1B-tekst piroxicam.
11. TIAFT reference blood level list of therapeutic and toxic substances, sept 2004. Geraadpleegd op [www.tiaft.org](http://www.tiaft.org), 30 juni 2005.
12. Brier ME, Sloan RS, Aronoff GR. Population pharmacokinetics of the active metabolite of nabumetone in renal dysfunction. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57(6):622-7.
13. Smolinske SC, Hall AH, Vandenberg SA, Spoerke DG, McBride PV. Toxic Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Overdose. *Drug Safety* 1990;5(4):252-274.

## Revisie

Geen opmerkingen



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie

Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## **Bijlagen**

Geen opmerkingen