



Toxicologie behandelinformatie



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

Algemeen

Acetylsalicylzuur behoort evenals carbasalaatcalcium, diflunisal en diverse verbindingen waarin salicylzuurzouten in zijn verwerkt tot de salicylaten. De diverse vormen worden omgezet in salicylzuur waar de werkzaamheid op is gebaseerd. Salicylaten behoren tot de groep van de NSAID's.

Salicylaten hebben een analgetische, antipyretische en antiflogistische werking.

Acetylsalicylzuur remt bovendien irreversibel de trombocytenaggregatie. Diflunisal is qua structuur en farmacologie verwant aan de salicylaten maar wordt echter niet gehydrolyseerd tot salicylzuur. Gezien het farmacologisch effect worden salicylaten toegepast bij koorts en pijn, bij reumatische aandoeningen en acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium tevens als trombocytenaggregatieremmer bij o.a. de secundaire preventie van een myocard infact en een transient ischaemic attack. Salicylzuur wordt in concentraties van 6% en hoger cutaan toegepast als keratolyticum en glycolsalicylaat, methylsalicylaat en diethylaminesalicylaat worden cutaan toegepast in combinatiepreparaten o.a. bij spierpijn. Salicylzuur heeft een pK_a van 3,5

Preparaten:

Acetylsalicylzuur Cardio(diverse), Acetylsalicylzuur Nero(diverse), Aspirine (Protect)[®], Aspro (Cardio)[®], Cardegic[®] en Coldorex. Verder nog de Alka-Seltzer, Aspegic en Ascal("38", Cardio)[®] etc.

Verder diverse combinatie preparaten zoals Benoryltan[®] (paracetamol en salicylzuur).

Dermatica: verwerkt in crèmes, zalven en tincturen.

Synoniemen

Geen opmerkingen.

Toxische dosis

Toxische effecten kunnen verwacht worden vanaf een dosis overeenkomend met 100 - 150mg/kg en vanaf een plasmaconcentratie >400 - 500 mg/L.

Bij fatale onbehandelde intoxicaties zijn salicylzuurspiegels van 700 - 900 mg/L gemeten.

Bij chronische intoxicatie kan reeds bij lagere spiegels toxiciteit optreden.

Kinetiek

Na orale of cutane toediening wordt acetylsalicylzuur respectievelijk salicylzuur goed geresorbeerd. De biologische beschikbaarheid is variabel en afhankelijk van het preparaat, de toedieningsvorm en de pH van de maag.

Absorptie

80-100% bij therapeutische dosering. Bij inname van grote hoeveelheden in de vorm van tabletten/capsules na initieel normale absorptie mogelijk vertraagde en verlate absorptie vanuit tabletresten.

T_{max}

Salicylzuur 60-120 minuten na inname van acetylsalicylzuur bij preparaten met normale afgifte en langer bij overdosis

V_d

Salicylzuur 0.1-0.2 L/kg, bij toenemende dosis neemt het verdelingsvolume toe. Bij hoge doses neemt deze toe tot > 0.35L/kg.



Toxicologie behandelinformatie



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

Eiwitbinding

Acetylsalicylzuur ca 40 - 80%
Salicylzuur afhankelijk van de plasmaconcentratie: <100mg/L 90-95%
100-400mg/L 70-90%

Eliminatie

Acetylsalicylzuur en andere esters van salicylzuur worden in de lever en in mindere mate in plasma en erythrocyt gehydrolyseerd tot o.a. salicylzuur en azijnzuur o.i.v. esterases. Dit draagt bij tot het first-pass effect. Voor deze hydrolyse is calcium nodig. Esterase activiteit is gereduceerd bij alcoholische leverschade. Bij therapeutische dosis wordt ca 5-10% salicylzuur onveranderd via de urine uitgescheiden en de rest in geconjugeerde vorm. Bij hogere dosis en verzadiging van leverenzymen wordt ca 80% bij pH 8 en ca 10% bij pH 4 onveranderd uitgescheiden. Voor de conjugatie tot salicylzuur bedraagt de v_{max} 0,8 mg/kg/uur en voor de glucuronidering 0,4mg/kg/uur.

Halfwaardetijd

Acetylsalicylzuur ca 20 minuten waarna omzetting in salicylzuur plaatsvindt. De $t_{1/2}$ van salicylzuur bedraagt 2-4.5 uur bij 1-3 gram per dag (therapeutische doseringen). Salicylzuur kent niet-lineaire kinetiek. De $t_{1/2}$ van salicylzuur kan oplopen tot 18-36 uur bij overdoseringen. Bij lage pH van de urine en slechte nierfunctie is de halfwaardetijd nog verder verlengd.

Klinisch beeld

Bij milde intoxicaties en initieel overheerst de respiratoire alkalose, bij ernstiger intoxicatie mengbeeld (respiratoire alkalose plus metabole acidose) en respiratoire acidose in combinatie met metabole acidose.

Milde intoxicatie

Branderige mond, keel en maag, tachypneu, lethargie, misselijkheid en braken, tinnitus en duizeligheid.

Bij matig tot ernstige intoxicaties

Tevens, tachypneu, hyperpyrexie, zweten, coördinatiestoornissen, rusteloosheid en ecchymoses, vnl op de ledematen.

Bij ernstige intoxicaties;

Tevens desoriëntatie, acuut nierfalen, oligurie en uremie, cyanose, longoedeem, hypoglykemie, convulsies en coma.

Bij chronische intoxicatie kunnen stollingsstoornissen, nierfunctiestoornissen en gehoorsverlies optreden.

Differentiaaldiagnose

Geen opmerkingen.

Bloedspiegelbepaling

Benodigdheden

Materiaal 1 ml serum
Methode HPLC, TDx/FLx of AxSym; Trinderreagens.



Toxicologie behandelinformatie



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

Acetylsalicylzuur is in het kader van onderzoek wel te bepalen; dan dient het bloed in buis met overmaat edetaat te worden opvangen, direct op ijs gekoeld te worden en te worden bepaald. Salicylzuur in urine vereist eerst een deglucuronidering.

Therapeutische salicylzuurserum concentratie: 50-100 mg/L antipyretisch
150-200 mg/L analgetisch
200-300 mg/L anti-inflammatoir
> 400 - 500 mg/L toxisch

Deze concentratiegebieden gelden voor volwassenen.

Overige diagnostiek

De aniongap is vergroot door de aanwezigheid van een hoge concentratie anionen (salicylaat). Klinisch beeld in combinatie met bloedgasanalyse vormen een goed hulpmiddel om de ernst van de intoxicatie te beoordelen.

Controleer pH, elektrolyten, ureum, creatinine, bloedgasen, glucose en bereken aniongap. Het serum kalium en calcium kunnen verlaagd zijn.

Serumsalicylaatspiegels kunnen een indicatie geven van de geabsorbeerde hoeveelheid maar correleren niet altijd met de ernst van het klinisch beeld.

Therapie

Behandeling is afhankelijk van het klinisch beeld en de serumconcentratie.

- 1 Absortievermindering
Maagspoelen is slechts zinvol binnen 1 uur na ingestie. Toedienen van actieve kool en laxeren met natriumsulfaat.

Tabel 1

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
Actieve kool	< 4 jaar	12.5 gram(1/4 flacon)	In
Natriumsulfaat (Carbomix®) Concentratie	>4 en < 12 jaar	25 gram(1/2 flacon)	oplossing.
gram=10ml	> 12 jaar	50 gram(1 flacon)	drank 1
Natriumsulfaat	> 12 jaar	30 gram	
	< 12 jaar	1 gram per levensjaar	

- 2 *Symptomatisch*
Correctie van de pH, herstel van vocht en elektrolyten balans staat op de voorgrond. Met bicarbonaat kan de pH van het bloed gecorrigeerd worden(>7.4) en de diurese van salicylzuur en metabolieten bevorderd. Verder glucose ter preventie van hypoglykemie en diazepam bij convulsies. Ernstige hypocalciemie kan behandeld worden met i.v. calciumgluconaat.



Toxicologie behandelinformatie



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

Tabel 2

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
NaHCO ₃	>12 jaar	250 mmol per 3 uur i.v.	Bij voorkeur in glucose en onder controle van pH (plasma(7.4) en urine(7,5-8,5)) en glucosespiegel tot een salicylaatspiegel van < 400mg/L. Indien nodig kalium/magnesium apart, niet toevoegen aan bicarbonaat infuus.
Diazepam	> 16 jaar	0.15-0.25 mg/kg i.v. (max 20mg per dag)	Maximaal 5mg/min en eventueel om de 4 uur herhalen.
	< 16 jaar	0.15-0.25mg/kg i.v. (max 10 mg per dag)	
	< 5 jaar	0.15-0.25mg/kg i.v. (max 5 mg per dag)	

Calciumgluconaat, kalium en magnesium op geleide spiegels.

- 3 *Eliminatieversnelling*
Eliminatie versnelling door middel van diurese met alkalisering van de urine (pH 7.5-8.5). Afhankelijk van de ernst van de situatie kan daarnaast overgegaan worden op hemodialyse. Hemodialyse verhoogt de klaring van salicylaten (40-60%) en verbetert de vocht- en elektrolyten balans.
Indien hemodialyse niet mogelijk of ongewenst is, kan de halfwaardetijd ook nog worden verkort door om de vier uur Norit en laxans te geven. Deze behandeling is echter aanzienlijk minder effectief dan hemodialyse.

Tabel 3

**Volwassen
Salicylaatspiegel
diurese/Hemodialyse**

Acuut/chronische intoxicatie

Alkalische

500-750 mg/L	chronisch acuut	Alkalische diurese Overweeg alkalische diurese
>750mg/L	acuut(na 6 uur) + nierfalen/convulsies	Corrigeer metab acidose + HD
>1000 mg/L	acuut(na 6 uur)	Corrigeer metab. acidose + HD

Kinderen < 12 jaar



Toxicologie behandelinformatie



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

Salicylaatserumspiegel diurese/Hemodialyse	Acuut/chronische intoxicatie	Alkalische
350-500 mg/L	chronisch acuut(na 6 uur)	Start alkalische diurese Overweeg alkalische diurese
350-500mg/L	acuut(na 6 uur) + metabole acidose + nierfalen/convulsies	Corrigeer metab. acidose + HD Corrigeer metab. acidose + HD
>600 mg/L	acuut(na 6 uur)	Corrigeer metab. acidose + HD

Monitor bloedgasen, elektrolyten en klinische toestand tot deze gestabiliseerd zijn.
Cave pulmonaal oedeem door salicylaten geïnduceerd en als gevolg van overhydratie bij nierfalen. Bij ernstige intoxicatie met nierfalen moet gedialyseerd worden.

Auteurs

D.J. Touw
M.S.S. Sjak Shie

Literatuur

- 1 Behandeling van acute vergiftigingen, J. Meulenbelt, I. de Vried, J.C.A. Joore, 1996; Bohn Stafleu Van Loghum, Houten: 123-125.
- 2 Ellenhorn's Medical Toxicology, M.J. Ellenhorn, 2nd Ed. 1997, William & Wilkins, USA, 210-222.
- 3 Informatorium Medicamentorum, KNMP, 2001: 43-47, 162, 174, 185-186.
- 4 Micromedex; volume 2000.
- 5 S.M. Bradberry, J.A. Vale. Multiple-dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33(5):407-16.
- 6 R.M. Higgins, J.O. Connolly, B.M. Hendry. Alkalization and hemodialysis in severe salicylate poisoning: comparison of elimination techniques in the same patient. *Clinical Nephrology* 1998; 50, 3: 170-183.
- 7 D.S. Krause, B.A. Wolf, L.M. Shaw. Acute Aspirin Overdose: Mechanisms of Toxicity. *Therapeutic Drug Monitoring* 1992; 14:441-451.
- 8 P. Salimi Gilani. Hemofiltratie bij salicylaatvergiftiging. *Pharmaceutisch Weekblad* 2000; 135: 369.
- 9 J.A. Vale. Position statement: gastric lavage. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists.* *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35(7):711-9.

Bijlagen

Geen bijlagen.

Revisie

1^e uitgave, 31 januari 2005