



Ethyleenglycol

Algemeen

Ethyleenglycol is een kleurloze, geurloze en zoet smakende vloeistof. De toxiciteit wordt vooral veroorzaakt door een aantal toxische metaboliëten (m.n. glycolzuur en oxaalzuur).

Preparaten:

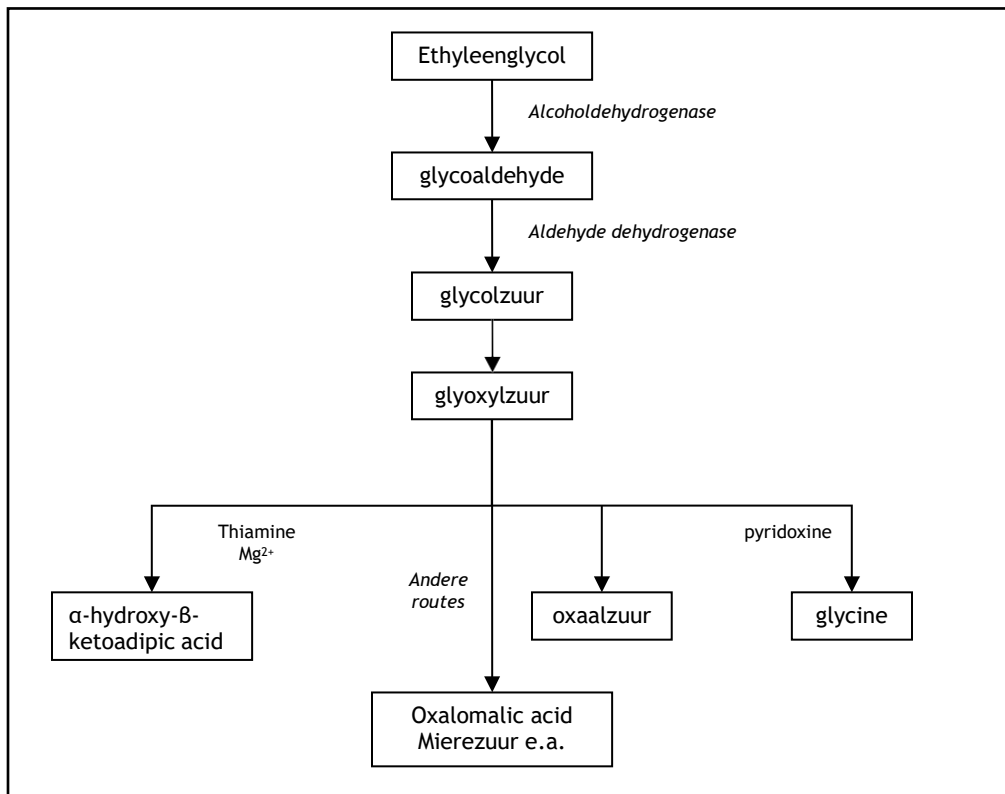
Antivries-vloeistoffen, koelvloeistoffen, remvloeistof

Synoniemen

1,2-Ethaandiol, Mono-ethyleenglycol (CAS nr.: 107-21-1)

Toxische dosis

Toxische effecten zijn te verwachten vanaf inname vanaf 200 mg/kg en een bloedspiegel van 200 mg/l (= 0,2 promille). Potentieel letale dosis: >1,4 g/kg.



Figuur 1 Metabolisme Ethyleenglycol



Kinetiek

Absorptie

Na orale inname wordt ethyleenglycol snel en vrijwel volledig (92-100%) geabsorbeerd; T_{max} = 1-4 uur. Er treedt geen absorptie via long of huid op.

Vd

Gelijkmatige verdeling over lichaamsvloeistoffen; $Vd = 0,5-0,7$ l/kg.

eiwitbinding

Onbekend.

eliminatie

Ethyleenglycol wordt gemetaboliseerd in de lever (80%) tot achtereenvolgens glycoaldehyde, glycolzuur, glyoxylzuur en oxaalzuur (zie figuur 1). Circa 20% wordt onveranderd via nieren uitgescheiden.

Halfwaardetijd

De halfwaardetijd is 3 tot 9 uur, bij ethanolconcentraties van 1000 -2000 mg/l (= 1 - 2 promille) wordt dit verlengd tot 17 uur. Tijdens hemodialyse verkort tot 2,5 - 3,5 uur.

Klinisch beeld

Gedurende de eerste uren na inname overeenkomstig ethanol, met uitzondering van de 'ademgeur'.

- 1^e fase (1-12 uur na ingestie): depressie CZS, misselijkheid, braken, metabole acidose, ataxie, convulsies
- 2^e fase (12-24 uur na ingestie): cardiopulmonaire symptomen: tachycardie, tachypneu, milde hypertensie, in ernstige gevallen congestief hartfalen en circulatoire collaps, non-cardiogeen longoedeem.
- 3^e fase (24-72 uur na ingestie): renale symptomen: oligurie, flankpijn, acute tubulaire necrose, rhabdomyolyse, nierfalen (meestal reversibel).

Differentiaaldiagnose

Metabole acidose (met anion gap) in combinatie met osmolgap is indicatief voor een alcoholintoxicatie, cyanide, koolmonoxide, methanol, isoniazide, salicylaten, toluen, paraldehyde, ijzer, andere alcoholen, diabetische of alcoholische ketoacidose.

Bloedspiegelbepaling

kwantitatief

Gaschromatografie in volbloed; duur ± 45 minuten

toxische waarden

Toxische concentraties in volbloed: >200 mg/l (= 0,2 promille).

Ernstige intoxicatie: >500 mg/l (= 0,5 promille).



Overige diagnostiek

- Arteriële bloedgaswaarden: metabole acidose (NB.: afhankelijk van de bepalingsmethode kan glycolaat tot onjuiste, verhoogde lactaat concentraties leiden).
- Serumelectrolyten:
 - o Osmol-gap (binnen enkele uren optredend) >10 mosmol/l; deze neemt af tijdens metabolisme

$$\text{Osm. (mmol/l)} = 2 \times [\text{Na}^+ \text{ mmol/l}] + [\text{ureum mmol/l}] + [\text{glucose mmol/l}]$$
 - o Anion-gap (later optredend) = $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) > 20$ mmol/l (normaal 12 +/- 4 mmol/l)
- Ca, Mg
- Nierfunctie
- Urinecontrole: (calciumoxalaat-) kristallen aanwezig (later optredend)
- Serum-/urineketonen: differentiaal diagnose (bijv. diabetische ketoacidose)
- Serum glucose: tijdens ethanoltherapie (herhaald)

Therapie

1. Absorptievermindering

Maagspoelen: mogelijk zinvol binnen 1 uur of bij grote hoeveelheden.

Actieve kool: niet zinvol

2. Remming metabolisme

Eliminatieversnelling dient z.s.m. gestart te worden. Naast de in Nederland gebruikelijke ethanoltherapie is fomepizol beschikbaar voor therapeutische interventie tijdens ethyleenglycolintoxicatie (geregistreerde indicatie). Beide stoffen remmen door grotere affiniteit tot ADH, de omzetting van ethyleenglycol naar glycoaldehyde. 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 ethyleenglycolintoxicatie een nadeel. Daarnaast beschikken, in tegenstelling tot veel Angelsaksische landen, vrijwel alle Nederlandse ziekenhuisapotheken over de mogelijkheid voor een snelle alcoholen analyse en over de deskundigheid voor een betrouwbare dosisadviesing. 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 m.b.v. bloedspiegelbepaling)	+/-	+
Bijwerkingen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hypoglykemie ▪ flebitis (lokaal) ▪ depressie CZS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 10%: hoofdpijn, sufheid, misselijkheid ▪ duizeligheid (6%)



	<ul style="list-style-type: none"> ethanolintoxicatie (zie toxicologie behandelinformatie ethanol) 	<ul style="list-style-type: none"> Minder dan 3%: convulsies, bradycardie/tachycardie, braken, diarree, visus-/spraakstoornissen, verhoging CPK/transaminasen, 1%: angio-oedeem, overgevoelighedsreacties (rash, hypereosinofilie, anemie), shock, bronchospasmen,
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 100x groter dan ethyleenglycol
- indicatie bij ethyleenglycolconc. >200 mg/l (= 0,2 promille) en metabole acidose (pH 7,2-7,3); dialyse
- target: ethanolspiegel 1000-1500 mg/l(C_t) (= 1 - 1,5 promille).
- ethanol intraveneus toedienen in glucose 5%
- NB.: Ethanol 96% wordt gedeclareerd in volumepercenten. Het soortelijk gewicht is circa 0,8. Er zit dus 76,8 gram/100ml (=g/v) ethanol in ethanol 96%
- Onderhoudsdosis tot ethyleenglycol <100 mg/l (= 0,1 promille).
- berekening dosis (op geleide spiegels; eerste spiegel na oplaad en 1-2 uur start onderhoud) zie hieronder (voor formules zie bijlage 1):

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:

- Affiniteit tot ADH is 8000x groter dan ethanol
- Doel fomepizol spiegel >0,8 mg/l
- Indicatie: zie ethanol
- Intraveneuze toediening
- Oplaaddosis 15 mg/kg in 100 ml glucose 5% of NaCl 0,9% in 30-45 minuten
- Onderhoudsdosis tot ethyleenglycol <100 mg/l (= 0,1 promille), 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: 1 mg/kg/uur continu gedurende dialyse. Na staken dialyse: na 3 uur volgende dosis toedienen

Tabel 3 Onderhoudsdosering fomepizol

** 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*



3. *Eliminatieversnelling*

Hemodialyse:

- Indicatie: ethyleenglycol >500 mg/L (= 0,5 promille), snelle achteruitgang van de vitale functies, metabole acidose (pH <7,2-7,3), toenemende nierfunctiestoornissen of calciumoxalaatkristallen in de urine
- Let op dosiscorrectie ethanol respectievelijk fomepizol tijdens dialyse
- Dialyseren tot metabole acidose is verdwenen en ethyleenglycol < 200 mg/l (= 0,2 promille); osmol gap < 20 mosmol; anion gap genormaliseerd.
- Redistributie van ethyleenglycol is gerapporteerd en serum elektrolyten, osmolaliteit en zuur-base status nog 12 uur monitoren na laatste dialyse.

4. *Symptoombestrijding*

Convulsies: 5-10 mg diazepam iv in 2-3 min, evt. na 10 min herhalen, max. 30 mg. Bij ontbreken therapie-effect ook Ca^{2+} en Mg^{2+} controleren omdat deze door oxalaat weggevangen kunnen worden.

Acidose: Na-bicarbonaat toedienen bij pH <7,2 en hemodynamische instabiliteit.

5. *Overige*

Metabolisme: toediening pyridoxine (4 d.d. 50 mg i.v. gedurende 24-48 uur) en thiamine (4 d.d. 100 mg i.v. gedurende 24-48 uur); deze bevorderen de omzetting van glyoxylaat en glycolzuur naar minder toxische metabolieten

Auteurs

- RJE Grouls, ziekenhuisapotheker, klinisch-farmacoloog, Catharina-Ziekenhuis Eindhoven
- SJW Wessels-Basten, ziekenhuisapotheker, Klinisch-farmacoloog, Catharina-Ziekenhuis Eindhoven
- A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist,
- Dr A.N. Roos, internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis Eindhoven

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, Krenzelok EP, Olson K, Watson W, American academy of clinical toxicology practice guidelines on the treatment of ethylene glycol poisoning, Clin Toxicol 1999; 37: 537-560.
3. Hall TL, Fomepizole in the treatment of ethylene glycol poisoning, Can J Emerg Med 2002; 4:
4. Ellenhorn MJ, Ellenhorn's Medical Toxicology, Baltimore, Williams & Wilkins 1997; ed 2.



5. Sturkenboom MGG, Rieke van HM, Uges DRA. Treatment of ethylene glycol and methanol poisoning: why ethanol? *Neth J Crit Care* 2009 (13) 297-302
6. Beatty L, Green R, Magee K, Zed P. A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions. *Emergency Medicine International*. Volume 2013, Article ID 638057, 14 pages.
7. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. *BJCP* 2016, vol 81 (3) 505-515.

Bijlagen

Oplaaddosis	Onderhoudsdosis	Tijdens dialyse
$D_{opl} = Vd \times G (C_t - C)$	$D_m = C_t \times V_{max} \times G / (K_m + C_t)$	$D_{hd} = D_m + (Cl_d \times G)$
<p>D_{opl} = 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)</p>	<p>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)</p>	<p>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 bloedflow. Volwassenen (70 kg) start met 10 g/uur dialyse extra.</p>

Bijlage 1 Berekening oplaad- en onderhoudsdosering ethanol

Revisie

11 juni 2012: doseringen eenvoudiger verwoord en formule-tabel als bijlage 1 geplaatst
 09 juli 2019: update n.a.v. vragen ter verduidelijking