



# Toxicologie behandelinformatie

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

## Isoniazide

### Algemeen:

Isoniazide wordt toegepast bij de behandeling en profylaxe van tuberculose; bij de behandeling in combinatie met andere tuberculostatika en bij profylaxe als monotherapie.

HIV is een belangrijke risicofactor voor het ontstaan van tuberculose. In geval van een tentamen suicide bij een HIV besmette patiënt dient men alert te zijn op een isoniazide intoxicatie. Chronisch gebruik van isoniazide in therapeutische doseringen kan leiden tot neurotoxische verschijnselen als perifere neuropathie, leverfunctiestoornissen en neuritis optica door een verlaagde GABA concentratie als gevolg van een pyridoxine deficiëntie. Daarom wordt isoniazide standaard gecombineerd met dagelijkse toediening van pyridoxine. In deze monografie wordt de acute toxiciteit en behandeling besproken.

De toxiciteit van isoniazide wordt veroorzaakt door pyridoxine (vitamine B6) depletie en deficiëntie van GABA. INH induceert de functionele pyridoxine depletie via tenminste 2 mechanismen:

- 1) metabolieten van INH binden en inactiveren pyridoxine,
- 2) INH remt het enzym pyridoxine phosphokinase; dit enzym activeert pyridoxine tot pyridoxal 5' fosfaat, een essentiële cofactor in vele pyridoxine-afhankelijke reacties, zoals de synthese van GABA.

### Preparaten:

Isoniazide drank 10 mg/ml

Isoniazide injectievloeistof 100 mg/ml

Isoniazide tabletten 200 mg

Rifinah dragee (combinatie preparaat met rifampicine) 150/300 mg

### Synoniemen:

INH, isonicotinezuurhydrazide, Nidaton, Pasiniazidum.

### Therapeutische dosis:

Normaliter: dagelijks 5 mg/kg/dag in 1 dosis (max. 300 mg) of 3x per week 15 mg/kg (max. 900 mg per keer).

### Toxische dosis:

Doseringen 30-80 mg/kg: convulsies.

Doseringen > 80 mg/kg: aanhoudende convulsies, metabole acidose en depressie van het centrale zenuwstelsel gevolg door coma, mogelijk leidend tot de dood<sup>2-4</sup>.

### Kinetiek:

De opname van isoniazide is snel en volledig. De maximale plasmaconcentratie wordt na 1-2 uur bereikt, de plasma-eiwitbinding is minder dan 10%. Het verdelingsvolume is 0,6-0,8 L/kg.



# Toxicologie behandelinformatie

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

Isoniazide wordt in de lever grotendeels geacetyleerd tot inactieve metabolieten, waarvan er enkele hepatotoxisch zijn. Niet-geacetyleerd isoniazide wordt geconjugeerd. De snelheid van acetylering is genetisch bepaald. Ongeveer 50% van de Afro-Amerikaanse en Kaukasische bevolking is een langzame acetyleerder, en 80-90% van de Aziatische bevolking is een snelle acetyleerder. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt voor snelle acetyleerders 0.5-1.5 uur en voor langzame acetyleerders 2-4 uur. Mogelijk hebben langzame acetyleerders een hoger risico op levertoxiciteit. Binnen 24 uur wordt 75-95% met de urine uitgescheiden, vnl. als inactieve metabolieten. Isoniazide wordt verwijderd door hemodialyse en peritoneaaldialyse.

## Klinisch beeld:

Veelal treden de eerste verschijnselen binnen 30 min tot 2 uur na inname op: misselijkheid, braken, duizeligheid, ataxie, verstoring van de spraak, convulsies en anticholinerge bijwerkingen als urineretentie, mydriasis en tachycardie.

Na 3-4 uur: verminderd bewustzijn, metabole acidose (waarschijnlijk door remming metabolisme lactaat), coma, hypotensie leidend tot de dood.

Acute isoniazide toxiciteit wordt gekenmerkt door convulsies gepaard gaande met metabole acidose en coma. De convulsies kunnen ook leiden tot rhabdomyolyse. In sommige gevallen kan een isoniazide intoxicatie zich atypisch presenteren met o.a. gezichtsverlies, toxische neuritis en rhabdomyolyse.

## Serum-/plasma-/spiegelbepaling:

De hoogte van de spiegel correleert niet met de ernst van de intoxicatie.

Isoniazidemonsters zijn zeer instabiel. Ze mogen maximaal 8 uur op kamertemperatuur worden bewaard, daarna invriezen.

Therapeutische venster: 3-7 mg/L (t= 1-2 uur na gift van 300 mg), < 2 mg/L (t= > 6 uur)

Toxische spiegel: > 20 mg/L (t= 1-2 uur), > 2 mg/L (t= > 6 uur)

## Overige diagnostiek:

Bloedgassen, elektrolyten, nier- en leverfunctie, leukocyten, stollingsparameters, CK, lactaat en glucose.

## Therapie:

### Absorptievermindering

Maagspoelen alleen zinvol indien inname < 1 uur geleden.

Dien eenmalig actieve kool en natriumsulfaat toe, houd daarbij rekening met het plotseling optreden van convulsies.

### Eliminatieversnelling

Bij convulsies en/of bij sterke achteruitgang van de leverfunctie die langer dan 24 uur duurt, hemodialyse overwegen, omdat indien niet toegepast de metabolisering van isoniazide sterk afneemt en de T1/2 aanzienlijk kan worden verlengd.

### Symptoombestrijding



## Toxicologie behandelinformatie

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

- Pyridoxine toediening: zo spoedig mogelijk pyridoxine i.v. toedienen in een hoeveelheid die in grammen equivalent is aan de hoeveelheid ingenomen isoniazide. De toedieningssnelheid is 500 mg/min. Bij een onbekende dosis is de pyridoxinedosering bij volwassenen 5 gram; bij kinderen 70 mg/kg (max. 5 gram). Bij aanhoudende convulsies of het optreden van coma pyridoxine elke 5-20 minuten herhalen tot de convulsies uitblijven. N.B. de pyridoxinetoediening kan een isoniazide-geïnduceerd coma tegengaan.
- Convulsies moeten daarnaast worden bestreden met benzodiazepinen volgens lokaal protocol, indien noodzakelijk herhalen. Er bestaat een synergistisch effect van deze combinatie-behandeling; de beschikbare GABA wordt gepotentieerd. Een alternatief is fenobarbital of thiopental. Barbituraten versterken mogelijk wel de respiratoire depressie eerder dan benzodiazepinen. Andere anti-epileptica blijken niet effectief. Fenytoïne heeft geen plaats als anti-epilepticum bij isoniazide vergiftigingen daar het geen intrinsieke GABA werking heeft. Er kan gemakkelijk een fenytoïne intoxicatie ontstaan als fenytoïne wordt gegeven bij een isoniazide vergiftiging daar fenytoïne door CYP2C9 wordt gemetaboliseerd en isoniazide CYP2C9 remt.
- Corrigeer vocht- en elektrolytenbalans. Eventueel natriumbicarbonaat geven om ernstige metabole acidose (bij pH<7,1) te bestrijden.

Geneesmiddel	Leeftijd	Dosering	Bijzonderheden
Pyridoxine i.v.	Volwassenen	1 gram per gram INH. Bij onbekende hvh INH 5 gram pyridoxine. Toediening 0,5 gram/min. Herhalen bij refractaire convulsies.	Neuropathie bij dosering vanaf 1 gram/kg
	Kinderen	1 gram per gram INH. Bij onbekende hvh INH 70 mg/kg, max 5 gram. Toediening 0,5 gram/min. Herhalen bij refractaire convulsies.	
Pyridoxine p.o.		1 gram per gram INH.	Verpulveren, evt via sonde. Alleen indien i.v. onvoldoende beschikbaar
Benzodiazepine i.v. volgens lokaal protocol	Volwassenen	Diazepam 10 mg, of lorazepam 4 mg, of midazolam 10 mg, zo nodig na 5 minuten herhalen.	Cave ademhalingsdepressie
Actieve kool (Carbomix®)	< 4 jr	12,5 g (1/4 flacon)	In natriumsulfaatoplossing
	>4 en < 12 jaar	25 g (1/2 flacon)	
	>12 jaar	50 g (1 flacon)	
Natriumsulfaat	<12 jaar	1 g per levensjaar	
	>12 jaar	30 g	



# Toxicologie behandelinformatie

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

## Auteurs:

K. van Keulen, ziekenhuisapotheker i.o., Tergooi ziekenhuizen Hilversum/Blaricum  
E. van Maarseveen, ziekenhuisapotheker, Universitair Medisch Centrum Utrecht  
J. Meulenbelt, internist-intensivist-toxicoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Revisie juni 2020

Mw.L.E.Visser, ziekenhuisapotheker HagaZiekenhuis  
E.B.Wilms, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog AHZ

## Literatuur:

1. Yarbrough BE, Wood JP. Isoniazid overdose treated with high-dose pyridoxine. *Ann Emerg Med* 1983;12:303-5.
2. Shah BR, Santucci K, Sinert R, Steiner P. Acute isoniazid neurotoxicity in an urban hospital. *Pediatrics* 1995; May;95(5):700-4.
3. Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature. *Intensive Care Med* 1995; Aug;21(8):641-4.
4. Romero JA, Kuczler FJ, Jr. Isoniazid overdose: recognition and management. *Am Fam Physician* 1998; Feb 15;57(4):749-52.
5. Santucci KA, Shah BR, Linakis JG. Acute isoniazid exposures and antidote availability. *Pediatr Emerg Care* 1999;15:99-101.
6. Lheureux P, Penalzoza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. *Eur J Emerg Med* 2005; Apr;12(2):78-85.
7. Skinner K, Saiuto A, Mostafa A, et al. Isoniazid poisoning: Pharmacokinetics and effect of hemodialysis in a massive ingestion. *Hemodial Int* 2015;19:E37-40
8. Bateman DN, Page CB. Antidotes to coumarins, isoniazid, methotrexate and thyroxine, toxins that work via metabolic processes. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:437-45.
9. De UMCG bepalingenwijzer, monografie isoniazide. Available at: <http://www.umcg.nl/NL/Zorg/Professionals/dienstverlening/Laboratoriumgeneeskunde/bepalingenwijzer/Pages/default.aspx>. Geraadpleegd op 12 mei 2019.
10. KNMP-kennisbank, geraadpleegd op 2 mei 2019.
11. Farmacotherapeutisch Kompas, geraadpleegd op 2 mei 2019.