

Methanol

Inhoud

Algemeen	2
Preparaten.....	2
Synoniemen	2
Toxische dosis	2
Kinetiek.....	2
Klinisch beeld	3
Differentiaaldiagnose	3
Spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	4
Therapie	4
Auteurs	9
Literatuur	9
Revisie.....	9
Bijlagen.....	10

Algemeen

Methanol is een kleurloze, vluchtige vloeistof. De toxiciteit wordt met name veroorzaakt door, en correleert met de concentratie van de cumulerende metaboliet mierenzuur (o.a. in nieren, nervus opticus, lever, hersenen). De mortaliteit van ernstige methanolvergiftigingen bedraagt, indien niet adequaat behandeld, circa 20%.

Preparaten

Methanol wordt o.a. veel gebruikt als oplosmiddel (verf, lijm, inkt, parfum), in antivries, ruitensproeiervloeistof, en als toevoeging aan accijnsvrije ethanol (Spiritus). Het wordt gebruikt als aanmaakvloeistof voor de barbecue. Illegaal gestookte sterke drank kan methanol bevatten.

Synoniemen

Methyl alcohol

Toxische dosis

Ingestie:	≥ 140 mg/kg
Inhalatie:	≥ 350 ppm
Oogcontact:	≥ 60% methanoloplossingen
Levensbedreigend	≥ 789 mg/kg

Kinetiek

Absorptie

Na orale inname wordt methanol snel en vrijwel volledig geabsorbeerd;

$T_{\frac{1}{2}(\text{abs})}$ circa 5 min. en T_{max} = 30-90 min. Opname vindt ook plaats door inhalatie ($T_{\frac{1}{2}(\text{abs})}$ = 0,8 u) en via de huid.

Vd

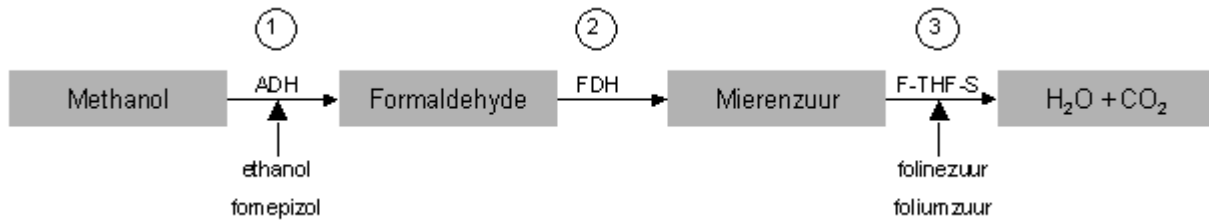
Snelle verdeling over lichaamswater; V_d = 0,6 – 0,8 L/kg.

Eiwitbinding

Geen.

Metabolisme:

Methanol wordt gemetaboliseerd in de lever (90-95%) tot achtereenvolgens formaldehyde, mierenzuur en uiteindelijk kooldioxide en water (Fig. 1). Metabolisme vindt ook plaats in de nieren, nervus opticus en retina. Folinezuur is noodzakelijk voor de omzetting van mierenzuur (stap 3; Fig 1). Patiënten met folaat-deficiëntie lopen een groter risico tijdens een methanolintoxicatie.



Figuur 1: metabolisme van methanol en aangrijpingspunten antidota

Stap 1 en 3 ($T_{1/2}$ tot 20 u) zijn snelheidsbepalend; stap 2 verloopt zeer snel; $T_{1/2}$ = 1-2 min.
ADH: alcohol dehydrogenase, FDH: formaldehyde dehydrogenase, F-THF-S: formyl-tetrahydrofolaat synthetase.

Eliminatie

De eliminatie verloopt dosisafhankelijk. Bij lage serum methanolconcentraties (<100 mg/L) 1^e orde kinetiek met $T_{1/2}$ = 2-3 u. Bij serum methanolconcentraties 100-200 mg/L verloopt de klaring van methanol volgens 0^e orde kinetiek (schijnbare $T_{1/2}$ ~12-24 u.). Tijdens therapie met ethanol of fomepizol kan de schijnbare $T_{1/2}$ oplopen tot 30 u of resp. tot 87 u. (incidenteel tot 120 uur). Hemodialyse verkort de halfwaardetijd van methanol naar ~2.5 u.

Concentraties (serum):

Toxische conc.	> 200 mg/l;
Ernstige intoxicatie	> 500 mg/l;
Levensbedreigende conc.	> 800 mg/l;

Klinisch beeld

Gedurende de eerste uren na inname overeenkomstig ethanol. Ernstige symptomen na een latentietijd van 12-24 u tot zelfs 90 uur bij co-ingestie met ethanol.

- *Gastro-intestinaal*: misselijkheid, buikpijn, braken en gastritis.
- *Cardiopulmonaal*: tachypneu, bradypneu, dyspneu, hyper- en hypoventilatie, bradycardie, asystolie, hypotensie en shock, tachycardie en AV-block.
- *Neurologisch*: hoofdpijn, apathie, lethargie, slaperigheid, sopor, coma, duizeligheid, omneveld, verwardheid, delier, motorische onrust, gegeneraliseerde convulsies, ataxie, aantasting oogzenuw, basale gangliahyporeflexie en areflexie.
- *Oog*: aanvang stoornissen enkele uren na inname, onder andere: fotofobie, slecht zien, dubbel zien, luie oog, mydriasis, en blindheid.
- *Renaal*: hematurie en acute nierinsufficiëntie (rhabdomyolyse met myoglobinurie).
- *Milieu interieur*: hypokaliaemie, toegenomen anion-gap, osmolare -gap en metabole acidose.
- *Verder*: leukocytose, acute pancreatitis en leverfunctiestoornissen.

Bij inhalatie-, oog- en huidcontact respectievelijk irritatie slijmvliezen, oogirritatie en huidirritatie.

Differentiaaldiagnose

Diabetische keto-acidose; pancreatitis, meningitis, subarachnoïdale bloeding.

Metabole acidose (met anion gap): cyanide, koolmonoxide, isoniazide, ethyleenglycol, salicylzuur, toluen, paraldehyde, ijzer, andere alcoholen.

Spiegelbepaling

Gaschromatografie in volbloed en serum; duur: ± 1 uur (NB.: de concentratie indien gemeten in serum is een factor 1,1-1,35x hoger)

Overige diagnostiek

- Arteriële bloedgaswaarden: metabole acidose
- Serumelektrolyten:
 - o Osmol-gap (binnen enkele uren optredend) >10 mosm/L; deze neemt af tijdens metabolisme;
 - osmol-gap (gemeten – berekende osmolaliteit)
 $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glucose}] + [\text{ureum}]$ in mmol/l
 $(2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glucose in mg/dL}] / 18 + [\text{ureum in mg/dL}] / 2.8)$
 - o Anion-gap (later optredend na metabolisatie) = $[\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] > 20$ mmol/L (normaal: 12 ± 4 mmol/L).
- Urineanalyse: differentiaal diagnose bij aanwezigheid kristallen (ethyleenglycol)
- Serum-/urineketonen: differentiaal diagnose (bijv. diabetische keto-acidose)
- Serum glucose: tijdens ethanoltherapie (herhaald)

Therapie

- Zie ook bijlage 1 voor een flowchart
- Ademhaling en circulatie monitoren: evt. intuberen, vocht toedienen
- Braken/maagspoelen: kan zinvol zijn indien onmiddellijk na de ingestie en bij inname van grote hoeveelheden.
- Antidota: Fomepizol (eerste keus) en ethanol (tweede keus). Indien fomepizol niet op voorraad, dan kan ethanol gebruikt worden.

	Ethanol	Fomepizol
Bijwerkingen	Hypoglycemie Flebitis (lokaal) Dronkenschap Depressie CZS Mogelijk levertoxiciteit	>10%: hoofdpijn, sufheid 1-10%: duizeligheid, convulsies, brady-/tachycardie, verhoogde bloeddruk, braken, misselijkheid, diarree, dyspepsie, de hik, angst, opwinding, visus-/spraakstoornissen, huiduitslag, jeuk, verhoging CK/transaminasen, lokale reactie op toedieningsplaats, eosinofilie, anemie ≤1%: ernstige overgevoelighedsreacties zoals angio-oedeem bronchospasmen en shock
Contra-indicaties/interacties (r = relatief)	Co-ingestie middelen met CZS depressie (r), leverziekten, zwangerschap (r)	Overgevoeligheid, ethanoltherapie (r), zwangerschap (r), CYP2E1 inductie (r)

- Metabole acidose: natriumbicarbonaat
- Versnellen metabolisme mierenzuur: foline-/foliumzuur
- Convulsies: 5-10 mg diazepam IV

Ethanol:

- Affiniteit tot ADH is 10-20x groter dan methanol.
- Indicatie:
 - o methanolconcentratie ≥ 200 mg/L
 - o of een recente ingestie van een toxische hoeveelheid methanol met een osmol-gap > 10 mOsm/L.
 - o of een sterk vermoeden van een methanol intoxicatie met minstens 2 van de volgende criteria:
 - metabole acidose, arteriële pH $< 7,3$
 - serumbicarbonaat < 20 mmol/L
 - osmol-gap > 10 mOsm/L
- Target: ethanolconcentratie 1000-1500 mg/L (1-1,5 promille). Voor de onderstaande berekeningen is de ondergrens van 1000 mg/L als gewenste concentratie aangehouden.
- Berekening dosis (op geleide spiegels) zie hieronder:

Oplaaddosis (aantal mL 100 mg/ml ethanol)

De oplaaddosis wordt toegediend in 15-20 minuten. Indien er indicatie is voor hemodialyse, eerst oplaaddosis geven alvorens hemodialyse te starten.

Ethanol promillage bloed \ Gewicht (kg)	0	0.1	0.2	0.4	0.6	0.8
50	375 - 625	340 - 565	300 - 500	225 - 375	150 - 250	75 - 125
60	450 - 750	405 - 675	360 - 600	270 - 450	180 - 300	90 - 150
70	525 - 875	475 - 790	420 - 700	315 - 525	210 - 350	105 - 175
80	600 - 1000	540 - 900	480 - 800	360 - 600	240 - 400	120 - 200
90	675 - 1125	610 - 1015	540 - 900	405 - 675	270 - 450	135 - 225
100	750 - 1250	675 - 1125	600 - 1000	450 - 750	300 - 500	150 - 250
110	825 - 1375	745 - 1240	660 - 1100	495 - 825	330 - 550	165 - 275
120	900 - 1500	810 - 1350	720 - 1200	540 - 900	360 - 600	180 - 300

Aannames oplaaddosis:

- Streefconcentratie literatuur: 1000 – 1500 mg/L, voor deze formule is een streefconcentratie van 1000 mg/L (=1 promille) aangehouden.
- Gebruikte formule voor tabel:
 - o 7,5 – 12,5 mL ethanol 10% (w/v) / kg lichaamsgewicht
 - o Correctiefactor op basis van gemeten ethanolconcentratie in het bloed (promillage):
(1 – conc. bloed)

IV onderhoudsdosis (aantal mL 100 mg/ml ethanol per uur)

	Kind	Volwassene Incidentele drinker	Volwassene Chronische drinker
Gewicht (kg)			
20	13	-	-
30	20	-	-
40	26	-	-
50	33	55	77
60	40	66	92
70	46	77	108
80	53	88	123
90	59	99	138
100	66	110	154
110	72	121	169
120	79	132	185

IV onderhoudsdosis tijdens dialyse (aantal mL 100 mg/ml ethanol per uur)

	Kind	Volwassene Incidentele drinker	Volwassene Chronische drinker
Gewicht (kg)			
20	51	-	-
30	77	-	-
40	102	-	-
50	128	150	172
60	154	180	206
70	179	210	241
80	205	240	275
90	230	270	309
100	256	300	344
110	281	330	378
120	307	360	413

Aannames IV onderhoudsdosis:

- Gebruikte formule: $\text{gewenste ethanolconcentratie bloed} * V_{\text{max}} * \text{gewicht} / \text{gewenste ethanolconcentratie bloed} + K_m / 100$
- Streefconcentratie literatuur: 1000 – 1500 mg/L, voor deze formule is een streefconcentratie van 1000 mg/L (=1 promille) aangehouden.
- Gebruikte V_{max} = maximale enzymcapaciteit:
 - o Kinderen 75 mg/kg/uur
 - o Volwassen (incidenteel alcoholgebruik) 125 mg/kg/uur
 - o Volwassenen (chronische drinker) 175 mg/kg/uur
- Tijdens dialyse: $+1.9 \text{ ml/kg/uur} * \text{kg lichaamsgewicht}$

Fomepizol (4-methylpyrazole):

- Hogere potentie voor ADH receptor dan ethanol
- In NL is 1 formulering beschikbaar, namelijk 5 mg/mL fomepizol voor infusie
- Doel: fomepizol spiegel > 0,8 mg/L.
- Indicatie:
 - o methanolconcentratie ≥ 200 mg/L
 - o of een recente ingestie van een toxische hoeveelheid methanol met een osmol-gap > 10 mOsm/L.
 - o of een sterk vermoeden van een methanol intoxicatie met minstens 2 van de volgende criteria:
 - metabole acidose, arteriële pH < 7,3
 - serumbicarbonaat < 20 mmol/L
 - osmol-gap > 10 mOsm/L
- Onderhoudsdosis tot methanolspiegel < 200 mg/L. op geleide nierfunctie; zie onderstaande tabel.

Nierfunctie	Oplaaddosis	Onderhoudsdosis
geen dialyse (indicatie: serum creatinine < 265 μ mol/l, zie *)	15 mg/kg in 100-250 mL glucose 5% of NaCl 0,9% in 30-45 min	10 mg/kg elke 12 uur (3x); dan 15 mg/kg elke 12 uur (i.v.m. auto-inductie metabolisme fomepizol)
Dialyse/CVVH (indicatie: serum creatinine > 265 μ mol/l, zie *)		Indien vorige dosis > 6 uur voor start dialyse/CVVH; dan een extra dosis (15 mg/kg) geven. Tijdens dialyse: 1 mg/kg/uur continu gedurende dialyse. Na staken dialyse: na 3 uur volgende dosis toedienen.

* 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

Natriumbicarbonaat (natriumwaterstofcarbonaat):

- Indicatie: moet overwogen worden bij een ernstige metabole acidose (pH < 7,0). Het geven van NaHCO_3^- bij metabole acidose is controversieel o.a. vanwege intracellulaire en cerebrale acidificatie door stijging van pCO_2 , verlaging van geïoniseerd calcium, verhoging van extracellulair volume, versnelde lactaatproductie en verhoging van het serum Na^+ .
- Dosis:
 - o breng pH > 7.0.
 - o start met 1 flesje 50-100ml NaBic 8.4% i.v. in 15 minuten;
 - o bereken het HCO_3^- tekort: $0.5 \times \text{drooggewicht} \times (\text{gewenste bicarbonaat (15 mmol/l)} - \text{daadwerkelijke bicarbonaat})$.
 - o suppleer 50% van het totale tekort in 30 minuten i.v. (inclusief het eerste flesje), de rest in 4-6 uur
 - o 1 ml NaHCO_3^- 8.4% = 1 mmol; 1ml NaHCO_3^- 1.4% = 0.17 mmol

Folinezuur of foliumzuur:

- Katalyseert de omzetting van mierenzuur naar $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.
- Dosis: IV 1-2 mg folinezuur of foliumzuur/kg lichaamsgewicht elke 4-6 uur gedurende minimaal 24 uur.
- Niet geven tijdens hemodialyse: eerste dosis voor start en de tweede dosis na afloop van hemodialyse.

Hemodialyse:

- Indicatie:
 - o Matig/ernstige methanol intoxicaties met coma, convulsies, visusklachten, metabole acidose $\text{pH} \leq 7,15$ of aanhoudende metabole acidose ondanks behandeling, en/of serum anion gap > 24 mmol/L.
 - o Serum methanolconcentratie > 500 mg/L (mierenzuurconcentratie > 200 mg/L) indien nog geen antidotum is gestart, of > 600 mg/L indien al ethanol therapie gestart, of > 700 mg/L indien fomepizol therapie gestart
 - o Nierfalen
- Dosiscorrectie ethanol of fomepizol tijdens dialyse
- Intermitterende hemodialyse is aanbevolen, tenzij de patiënt hemodynamisch instabiel is, dan kiezen voor CVVH.
- Peritoneaaldialyse en hemoperfusie zijn niet geïndiceerd (minder effectief en geen correctie van uremie en afwijkende electrolyten-/zuur-basebalans).
- Continueren totdat metabole acidose is verdwenen, methanolspiegel < 200 mg/l en er sprake is van klinische vooruitgang.

Auteurs

Dr. R. Grouls, Ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, Apotheek Catharina-Ziekenhuis Eindhoven

Drs. F.F.T. Ververs, Ziekenhuisapotheker, Apotheek UMCU, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr A.J.G.H. Bindels, Internist- intensivist Catharina-Ziekenhuis Eindhoven

Dr A.N. Roos, Internist-intensivist, Catharina-Ziekenhuis Eindhoven

Prof. Dr. D.R.A. Uges, Ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog, hoogleraar klinische en forenische toxicologie, Academisch Ziekenhuis, Groningen

Drs. E. Thijssen, klinisch farmacoloog in opleiding, Centre for Human Drug Research, Leiden

Drs. S. Assil, klinisch farmacoloog in opleiding, Centre for Human Drug Research, Leiden

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, Bond Gr, Krenzelok EP et al. American Academy of Clinical toxicology Practice Guidelines on the treatment of methanol poisoning. Clin Toxicol 2002;40:415-46.
3. Brent J. Antodotes and alcohols: has fomepizole made ethanol an obsolete therapy? Int J Med Toxicol 1998;1:2-8
4. Kerns W 2nd, Tomaszewski C, McMartin K, Ford M, Brent J. Formate kinetics in methanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002;40(2):137-43
5. Megarbane B, Borron SW, Trout H et al. Treatment of acute methanol poisoning with fomepizole. Intensive Care Med. 2001 Aug;27(8):1370-8.
6. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. N Engl J Med 2001 Feb 8;344(6):424-9.
7. Ellenhorn MJ, Ellenhorn's Medical Toxicology, Baltimore, Williams & Wilkins 1997;ed 2.
8. Sturkenboom MGG, Rieke vav HM, Uges DRA. Treatment of ethylene glycol and methanol poisoning: why ethanol? Neth J Crit Care 2009 (13) 297-302
9. Rietjens SJ, de Lange DW, Meulenbelt J. Ethylene glycol or methanol intoxication: which antidote should be used, fomepizole or ethanol? Neth J Med. 2014 Feb;72(2):73-9. PMID: 24659589.
10. Brent J. Fomepizole for the treatment of pediatric ethylene and diethylene glycol, butoxyethanol, and methanol poisonings. Clin Toxicol (Phila). 2010 Jun;48(5):401-6. doi: 10.3109/15563650.2010.495347. PMID: 20586570.
11. SmPC Fomepizole SERB 5 mg/mL
12. Berend K, Lubbers S, Nanayakkara PWB. Metabole acidose. www.hetacuteboekje.nl. Versie 01-08-2018

Revisie

11 juni 2012: doseringen eenvoudiger verwoord en formule-tabel als bijlage 1 geplaatst

14 juli 2022: volledige revisie

Bijlagen

Bijlage 1 Flowchart behandeling methanolintoxicatie

Ethanoltherapie (links), fomepizoltherapie (rechts), hemodialyse (midden)

M = methanolconcentratie

