

Salicylaten

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	2
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	4
Therapie.....	4
Auteurs	4
Literatuur.....	Error! Bookmark not defined.
Bijlagen	7
Revisie	7

Algemeen

Acetylsalicylzuur behoort evenals carbasalaatcalcium tot de verbindingen waarin salicylzuurzouten zijn verwerkt tot de salicylaten. Carbasalaatcalcium is een goed wateroplosbaar complex van calciumacetylsalicylzuur en ureum. De diverse vormen worden in het lichaam omgezet in salicylzuur, waar de werkzaamheid op is gebaseerd. Salicylaten behoren tot de groep van de NSAID's.

Salicylaten hebben een analgetische, antipyretische en anti-inflammatoire werking. Acetylsalicylzuur en carbasalaatcalcium worden toegepast als irreversibele trombocytenuitremmers voor de secundaire preventie van arteriële trombose. Daarnaast kunnen salicylaten in doseringen >100 mg worden toegepast bij pijn, koorts en reumatische aandoeningen.

Salicylzuur wordt cutaan toegepast als keratolyticum.

Preparaten

Acetylsalicylzuur (diverse), Acetylsalicylzuur Cardio (diverse), Acetylsalicylzuur Neuro (diverse), Aspirine (Protect)®, Aspro bruistabletten®, Alka-Seltzer®, Cardioral® en Aspegic® (oplossing voor injectie). Daarnaast Carbasalaatcalcium (diverse) en Ascal® (diverse).

Verder diverse combinatie preparaten zoals APC en Exedrin® (acetylsalicylzuur, paracetamol, coffeïne), Zentiva® en DuoPlavin® (clopidogrel en acetylsalicylzuur).

Salicylaten als dermale toepassing als keratolyticum (bijv. Salicylzuurgel FNA).

Synoniemen

Acetylsalicylaat, ASA, Aspirine, Carbasalatum calcicum.

Toxische dosis

De maximale therapeutische dosering acetylsalicylzuur (bij systemische toediening) is 8000 mg per dag (4800 mg voor carbasalaatcalcium). De maximaal geadviseerde dosis verschilt per indicatie. Toedieningen van meer dan 8000 mg/dag kunnen al snel leiden tot toxiciteit, vooral bij chronisch gebruik.

Kinetiek

Absorptie

Na orale toediening wordt acetylsalicylzuur respectievelijk salicylzuur goed geabsorbeerd, namelijk 80 - 100%. Bij inname van grote hoeveelheden in de vorm van tabletten/capsules volgt mogelijk vertraagde absorptie vanuit tabletresten, met name bij tabletten met gereguleerde afgifte. Daarnaast kan de absorptie vertraagd zijn door salicylaat geïnduceerde pylorospasmen of bezoaarfoming.

De absorptie bij cutane toediening is traag; na 30 min is slechts 1,5-2% geabsorbeerd. Een beschadigde huid faciliteert de absorptie.

De absorptie na rectale toediening is traag en onregelmatig.

T_{max}

Bij inname van therapeutische doseringen 20-120 minuten na inname van acetylsalicylzuur bij preparaten met normale afgifte en langer bij tabletten met maagsapresistente coating (4-14 uur). Na overdosering is de absorptie vertraagd en onregelmatig, waardoor de T_{max} later bereikt wordt.

Metabolisme

Acetylsalicylzuur wordt in de lever, darmwand en bloed gehydrolyseerd tot salicylzuur, mogelijk door CYP2C9 en UGT1A6. Bij therapeutische doses wordt salicylzuur vervolgens geconjugeerd tot niet-toxische metabolieten. Deze omzettingroutes zijn echter capaciteit-gelimiteerd en (al bij therapeutische concentraties) snel verzadigd. De 1e orde kinetiek verandert daardoor in een 0e orde (niet-lineaire) kinetiek bij een overdosis, waardoor de afbraak langzamer verloopt.

Distributie/ V_d

Salicylzuur 0.15-0.2 L/kg, bij toenemende dosis neemt het verdelingsvolume toe tot >0,34 L/kg bij hoge doses. Bij een fysiologische pH is een groot deel van de salicylaat moleculen geïoniseerd. Indien de pH afneemt, worden meer moleculen niet-geïoniseerd. Deze verspreiden zich makkelijker over de weefsels (o.a. bloed-hersenbarrière). Daarnaast neemt de eiwitbinding bij hogere concentraties af door verzadiging, waardoor de fractie die distribueert toeneemt.

Eiwitbinding

Salicylzuur afhankelijk van de plasmaconcentratie:	<100 mg/L	90-95%
	100 – 400 mg/L	70-90%
	>750 mg/L	25-50%

Eliminatie

Bij therapeutische dosis wordt ca. 10% salicylzuur onveranderd via de urine uitgescheiden en de rest in de door de lever geconjugeerde vorm. Bij hogere doses en bij een toename van de pH van de urine neemt de

hoeveelheid onveranderd uitgescheiden salicylzuur toe, evenals de excretiesnelheid.

Bij toxische spiegels van salicylzuur wordt bij een urine pH van 8 ca. 80% onveranderd als salicylzuur uitgescheiden tegenover ca. 10% bij een urine pH van 4.

Halfwaardetijd

De halfwaardetijd van acetylsalicylzuur is 15-20 minuten waarbij omzetting in salicylzuur plaatsvindt.

De $t_{1/2}$ van salicylzuur bedraagt 2-3 uur (antitrombotische doses) of 12 uur (analgetische doses). Vanwege de niet-lineaire kinetiek van salicylzuur bij een overdosis, kan de $t_{1/2}$ van salicylzuur oplopen tot 18-36 uur. Bij lage pH van de urine en een slechte nierfunctie is de halfwaardetijd nog verder verlengd.

Klinisch beeld

Pathofysiologie

Salicylzuur heeft een direct stimulerend effect op het ademhalingscentrum in de medulla, waardoor hyperventilatie kan ontstaan. Ook ontkoppelt salicylzuur de oxidatieve fosforylering en remt het de citroenzuurcyclus, waardoor er een shift richting glycolyse plaatsvindt voor de productie van energie. Dit is een inefficiëntere manier om energie te produceren, waardoor er een katabole status ontstaat wat leidt tot een verhoogd energieverbruik, zuurstofverbruik en een toename van warmte- en CO₂-productie. Ook leidt het tot accumulatie van zuren als lactaat, pyruvaat en aceto-acetaat. In latere stadia van de intoxicatie kan depletie van glycogeen voorraden leiden tot hypoglykemie. Salicylzuur kan verder een toxisch effect hebben op het brein en leiden tot hypoglykemie in het brein bij euglykemie in het plasma. Bij zeer hoge doseringen kan salicylzuur een remmend effect hebben op de medulla en daarbij leiden tot respiratoire depressie.

Acute intoxicatie

De eerste symptomen bestaan uit (een combinatie van) tinnitus, misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid. Deze kunnen optreden binnen enkele uren na inname. Tachypnoe en daardoor respiratoire alkalose is ook een vroeg (en ernstig) teken. Klassiek is er sprake van een hoge-anion-gap metabole acidose door accumulatie van salicylzuur en bovengenoemde zuren. LET OP: er kan sprake zijn van een normale anion gap. Zie hiervoor het kopje 'punt van aandacht' onder 'Overige diagnostiek'. Het ontstaan van hyperthermie, rhabdomyolyse en neurologische symptomen zoals agitatie, verwardheid, hallucinaties passen bij ernstigere intoxicaties. Dehydratie kan optreden a.g.v. hyperthermie, zweten, braken en hyperventilatie, wat kan leiden tot acuut nierfalen en oligurie. Daarnaast kunnen nierfunctiestoornissen tijdens intoxicatie het gevolg zijn van verminderde doorbloeding van de nieren door vasoconstrictie of directe nefrotoxiciteit. De combinatie van acidose, dehydratie en mogelijk rhabdomyolyse leidt frequent tot elektrolytstoornissen zoals hyperkaliëmie. In extreme gevallen zijn ook non-cardiogene longoedeem, aritmieën, respiratoir falen, convulsies en coma beschreven. Verlenging van de protrombinetijd (PT) is beschreven vanwege remming van de vitamine-K-afhankelijke productie van stoffactoren door salicylzuur; dit ontstaat bij chronische intoxicaties of enkele dagen na een acute intoxicatie.

Differentiaal diagnose

De klinische presentatie van een salicylaat intoxicatie met een initieel op de voorgrond staande respiratoire alkalose, gecombineerd met een high-aniongap metabole acidose is vrij karakteristiek. Differentiaal diagnostisch kan gedacht worden aan andere oorzaken van een high-aniongap acidose, zoals een diabetische ketoacidose of intoxicatie met toxische alcoholen. Ook andere oorzaken van een lactatacidose moeten worden overwogen.

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Acetylsalicylzuur wordt bepaald als salicylzuur. De analysemethode varieert per centrum. Gebruikelijke methoden zijn een immuno-assay, LC-MS/MS of LC-UV of een directe UV bepaling. Noodzakelijk materiaal: serum in een stolbuis (4 mL) of plasma (uit EDTA-buis).

De toxische salicylzuur-serumconcentraties zijn > 300 mg/L in volwassenen en > 200 mg/L in kinderen en ouderen.

Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van de spiegels. De distributie is afhankelijk van o.a. albumineconcentratie en pH van het bloed; bij een grotere distributie zijn de concentraties in de weefsels disproportioneel hoger en daarmee neemt de toxiciteit toe. Er bestaat derhalve een beperkte relatie tussen serumconcentratie en het klinisch beeld, zeker bij chronische intoxicaties.

Er wordt geadviseerd om vanaf 4 uur na inname iedere 4 uur spiegels te bepalen totdat de piekconcentratie is bereikt.

Overige diagnostiek

- Arteriële bloedgas
- Elektrolyten (Na, K, Ca, Cl)
- Anion gap
- Glucose
- Nierfunctie
- CK
- Protrombintijd
- Urine pH, zeker indien alkaliseren wordt overwogen
- Op indicatie ECG en X-thorax

Punt van aandacht:

Salicylatenintoxicatie resulteert klassiek in een verhoogde-anion-gap metabole acidose door een verhoogde concentratie anionen (salicylaat). Echter, bij diverse meetmethodes kunnen de salicylaat-ionen worden aangezien voor chloride-ionen, waardoor de gerapporteerde chlorideconcentratie foutief verhoogd is. Dit kan, afhankelijk van de gebruikte apparatuur, zowel bij bloedgasanalyse als bij reguliere klinisch chemische bepaling optreden. Deze pseudohyperchloremie kan zorgen voor een normale of zelfs verminderde anion gap metabole acidose. Een normale/verminderde anion gap mag dus een salicylaatoverdosering niet uitsluiten.

Therapie

Behandeling is afhankelijk van het klinisch beeld en deels van de serumconcentratie; zie tabel 1. Naast ondersteuning van de vitale parameters bestaat de behandeling uit twee pijlers: (1) verminderen van de absorptie en (2) vergroten van de eliminatie.

Absorptievermindering

- Maagspoeling is slechts zinvol tot 1 uur na ingestie.
- Geactiveerde kool toedienen bij coöperatieve patiënten. Dit is zinvol binnen 1-2 uur na inname. Bij de (verdenking) op grote hoeveelheden ingenomen acetylsalicylzuurtabletten blijft het waarschijnlijk veel langer zinvol gezien de vertraagde maaglediging die mogelijk veroorzaakt wordt door salicylzuur geïnduceerd pylorus spasme (tabletten in de maag zijn beschreven tot wel 9 uur na ingestie). Bij

ernstige intoxicaties kan geactiveerd kool bij volwassenen iedere 4 uur herhaald worden tot het in de ontlasting verschijnt (i.c.m. laxeren middels natriumsulfaat).

- Darmlavage middels polyethyleenglycol kan naast actieve kool overwogen worden bij verdenking op *ongoing* resorptie bij massale overdoseringen.

Eliminatieversnelling

- Alkaliniseren van urine. Salicylzuur wordt gesecreteerd door de proximale tubulus in de voorurine. Bij een urine-pH die hoger is dan de plasma-pH, wordt salicylzuur nauwelijks nog gereabsorbeerd in de tubuli, waardoor het wordt uitgescheiden. De pH van de urine dient 7.5-8.5 gehouden te worden middels i.v. bicarbonaat (1-2 mmol/kg lichaamsgewicht NaHCO₃ (1-2 ml/kg 8,4% oplossing), gevolgd door een infusie met een maximale infusiesnelheid tot 1,5 mmol/kg lichaamsgewicht NaHCO₃ per uur (= 9 ml 1,4% NaHCO₃ per kg lichaamsgewicht per uur).
Orale toediening van bicarbonaat is gecontra-indiceerd omdat een hogere maag-pH leidt tot het makkelijker oplossen van tabletten en daarmee de salicylzuurabsorptie vanuit het maag-darmstelsel vergroot wordt. Het alkaliniseren van de urine wordt doorgezet tot het klinisch beeld is hersteld.
- Hemodialyse is een effectieve manier om salicylzuur te verwijderen en het zuur-base-evenwicht te herstellen. Hemodialyse dient met name te worden overwogen bij ernstige symptomen (o.a. ernstige vocht- en elektrolytstoornissen, acuut nierfalen, bewustzijnsveranderingen, nieuwe hypoxemie waarvoor zuurstoftoediening vereist is, bij serum-pH ≤ 7.2, bij salicylzuurspiegels >900 mg/L, of spiegels >800 mg/L bij nierfunctiestoornissen) of als de bovenstaande behandelmethoden onvoldoende effect hebben. Tussen de dialyses door dient urine alkalinisatie gecontinueerd te worden.

Symptomatisch

Cardiovasculaire en respiratoire ondersteuning indien geïndiceerd. Indien intubatie nodig is, moet middels mechanische beademing de respiratoire alkalose gehandhaafd worden. Vulling bij dehydratie (patiënten kunnen 4-6 liter achterlopen; cave ontstaan van pulmonaal oedeem), metabole acidose en eventueel correctie van elektrolyten. Voorkomen van hypoglykemie. Convulsies kunnen bestreden worden met benzodiazepinen en glucose gezien risico op neuroglycopenie. Bij hyperthermie dient fysisch koelen overwogen te worden.

TOXICOLOGIE.ORG

	Doel	Geïndiceerd bij	Dosering	Staken als	Opmerking
ABSORPTIEVERMINDERING					
1. Maagspoeling	Verminderen van absorptie uit het maag-darmkanaal.	1. Max 1 uur na inname			Maagspoeling en actieve kool zijn gecontra-indiceerd bij verminderd bewustzijn, tenzij de ademweg gezekerd is.
2. Actieve kool		2. Tot 2 uur na inname, langer bij grote hoeveelheden. Evt. met laxantia.	<u>Kool:</u> - Volwassenen: 50 gram - Kinderen: 1 mg/kg <u>Na-Sulfaat:</u> - Volwassenen: 30 gram - Kinderen: 0,5 gram/kg	Bij indicatie voor herhaalde toediening herhalen tot kool in ontlasting verschijnt	
3. Darmlavage		Overwegen bij massale overdosering		Spiegels dalen en er geen resten zijn	
ELIMINATIEVERSNELLING					
1. Alkaliniseren urine	Uitscheiding salicylzuur via de urine bevorderen, via NaBic intraveneus	Symptomatische patiënten met toxische spiegel	Bolus 1 mmol HCO ₃ ⁻ /kg, gevolgd door maximaal 1,5 mmol HCO ₃ ⁻ /kg/uur	Spiegels dalen en kliniek verbetert	Streef pH urine 7.5-8.5 Bicarbonaat niet oraal toedienen. Cave ontstaan hypocalciëmie en hypokaliëmie, monitor tijdens therapie.
2. Hemodialyse	Verwijderen salicylzuur, normaliseren van vocht- en elektrolythuishouding	<ul style="list-style-type: none"> - Falen van eerder behandeling - Ernstige symptomen (verminderd bewustzijn; nierfalen; respiratoir falen) - Spiegel > 900 mg/L (> 800 mg/L bij nierfalen) - pH ≤ 7.2 		<ul style="list-style-type: none"> - Kliniek verbetert - Spiegel <200 mg/L of na 4-6 uur dialyse (zo nodig later herhalen) 	
SYMPTOMATISCH					
1. ABCDE-opvang			Volgens lokale protocollen		
2. Normale tot alkalische plasma pH nastreven (tot 7.5)	Voorkomen van (neuro)toxiciteit door dalen pH	Symptomatische patiënten met toxische spiegel			
3. Correctie dehydratie en elektrolyten			Volgens lokale protocollen		
4. Behandeling hyperthermie, convulsies en/of hypoglykemie			Volgens lokale protocollen. Nota bene: bij convulsies of andere neurotoxische effecten: dien tevens glucose toe en behandel eventuele hypocalciëmie.		

Auteurs

Dr. B.E. Oortgiesen, klinisch farmacoloog in opleiding
H.R. Moes, klinisch farmacoloog in opleiding
Dr. A.C. Westerkamp, klinisch farmacoloog in opleiding
Prof. Dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog / toxicoloog ERT

Literatuur

- 1 Behandeling van acute vergiftigingen, J. Meulenbelt, I. de Vries, 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 Micromedex; volume 2000.
- 4 Clinical toxicology. Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T. Saunders, USA, 2001.
- 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. Alkalinization 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.
- 10 D.N. Juurlink, S. Gosselin et al. Extracorporeal treatment for salicylate poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Ann Emerg Med*, vol 66, no. 2. August 2015.
- 11 B.F. Palmer, D.J. Clegg. Salicylate toxicity. *N Engl J Med* 382 ;26. June 25, 2020.
- 12 M.R. Wiederkehr, R. Benevides Jr, C.A. Santa Ana, M. Emmet. Pseudohyperchloremia and Negative Anion Gap—Think Salicylate!. *The American Journal of Medicine.* 2021. 134(9), 1170-1174.
- 13 P.I. Dargan, C.I. Wallace, & A.L. Jones. An evidence based flowchart to guide the management of acute salicylate (aspirin) overdose. *Emergency Medicine Journal.* 2002. 19(3), 206-209.
- 14 Informatarium Medicamentorum acetylsalicylzuur, KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 15 Informatarium Medicamentorum carbasalaatcalcium, KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op 03-02-2022.
- 16 Geneesmiddelinformatiebank CBG. Geraadpleegd op 03-02-2022.

Bijlagen

Geen bijlagen.

Revisie

Versie 1, D.J. Touw, M.S.S. Sjak Shie, 31-01-2005

Versie 2, Prof. dr. D.J. Touw, M.S.S. Sjak Shie, Prof. dr. K. Kramers, Dr. M. Vries, 01-10-2020

Versie 3, 08-06-2022