

Richtlijn Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis

Status: geautoriseerd, 18 december 2017

Initiatief

Nederlandse Internisten Vereniging

In samenwerking met

- Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum
- Patiëntenfederatie Nederland
- Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie

Met ondersteuning van

PROVA

Financiering

SKMS

Colofon

RICHTLIJN

© [2017 NIV]

Mercatorlaan 1200

Postbus 20066

3502 LB Utrecht

030 2823 229

Email: secr@niv.knmg.nl

www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de interne geneeskunde. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te worden aan de Nederlandse Internisten Vereniging. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling werkgroep

- Dhr. dr. C. Kramers, internist - klinisch farmacoloog, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, namens de Nederlandse Internisten Vereniging, voorzitter
- Mw. drs. M.K. Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld, secretaris
- Dhr dr. H.J. van Leeuwen, Internist-intensivist, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, namens de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
- Dhr. drs. D. Dekker, internist acute geneeskunde – klinisch farmacoloog, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, namens de DAM, beroepsvereniging van internisten acute geneeskunde
- Mw. drs. G.D. van Dijken, SEH-arts KNMG, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, namens de Nederlandse Vereniging voor Spoedeisende Hulp Artsen
- Dhr. drs. J. Benedictus, Patiëntenfederatie Nederland, Utrecht, namens Patiëntenfederatie Nederland
- Dhr. dr. D. W. de Lange, intensivist - toxicoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, namens het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) van het UMC Utrecht
- Dhr. drs. S.J.C. ten Napel, SEH-arts KNMG, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem, namens de Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen
- Dhr. dr. R.E.J.H. Sentjens, cardioloog - intensivist, Flevo Ziekenhuis, Almere, namens de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Dhr. dr. F. Jansman, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog, Deventer Ziekenhuis, Deventer, en Universiteit Groningen, namens de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers
- Dhr. dr. G.E. Jacobs, psychiater - klinisch farmacoloog, Vrije Universiteit Medisch Centrum, Amsterdam en Centre for Human Drug Research, Leiden, namens de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- Mw. dr. I.R.A.M. Mertens zur Borg, anesthesioloog, MMT arts, defensie arts, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, namens de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, sinds december 2016

Met medewerking van

- Lieve Knarren
- Marjolein Kremers
- Peter Wierenga
- Marjon Verschueren
- Paul Brussee
- Ylonne Sensen

Meelezers

- Prof. dr. D.J. Touw
- Mw. drs. M.E.C. Leenders

Samenvatting

Afbakening

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met acute intoxicaties en meer specifiek op:

- Patiënten die een poging tot suïcide hebben gedaan door gebruik van middelen in een toxische dosering (intentionele intoxicatie)
- Patiënten die een accidentele intoxicatie hebben na inname van een toxische hoeveelheid van een substantie (vaak een genotsmiddel).

De richtlijn heeft betrekking op de acute opvang van patiënten met een intoxicatie in de tweede lijn (dus vanaf de opvang op de spoedeisende hulp totdat de patiënt het ziekenhuis weer verlaat).

Symptoomgerichte eerste opvang en stabilisatie

Algemeen – Basisvoorwaarden voor opvang van intoxicatie patiënten

Opvang van de geïntoxiceerde patiënt dient te geschieden door een team van artsen en verpleegkundigen met expertise en ervaring in advanced life support (ALS) en de klinische toxicologie. Er dient apparatuur klaar te staan om basismonitoring (zoals bloeddruk, hartfrequentie en zuurstofsaturatie) te kunnen voorzien. Tevens dient er de mogelijkheid te bestaan tot telemetrie en dient de opvangruimte veilig te zijn en te voorzien in toezicht. Materiaal en specialisten voor de behandeling van ernstige verstoring in de ABCDE dienen beschikbaar te zijn. Voor vitaal bedreigde patiënten dient de desbetreffende specialist vroegtijdig te worden ingelicht. Daarnaast dient een ziekenhuisapotheker geconsulteerd te kunnen worden en dient er toegang te zijn tot klinisch toxicologische expertise op afstand (bijv. NVIC: 030-2748888). Er dient een psychiater oproepbaar te zijn voor psychiatrische beoordeling van de patiënt en eventueel advies ten aanzien van initiëren en/of voortzetten van vrijheidsbeperkende interventies.

Observatie

Voor een goede inschatting van de benodigde observatieduur is het van belang om goed te weten wat er is ingenomen. Dit kan middels anamnese, heteroanamnese (ambulanceverpleegkundige (AVP), Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen (GAGS), politie, familie, bekenden) of middels raadpleging van het dossier bij eventuele eerdere opnamen.

Aan de hand daarvan kan een inschatting gemaakt worden van het moment van maximale plasma- en weefselconcentraties (T_{max}). Indien een patiënt zonder symptomen T_{max} is gepasseerd, hoeft hij/zij niet langer geobserveerd te blijven. Helaas kan de T_{max} enorm beïnvloed worden door verschillende factoren, zoals co-ingestie, slow-release preparaten en interacties met andere (genees)middelen.

Een goed advies over de benodigde observatieduur kan verkregen worden bij het NVIC (030-274 88 88, www.vergiftigingen.info, www.toxicologie.org).

Bij een intoxicatie met een onbekend middel en een blijvend symptoomloze patiënt wordt geadviseerd om gedurende 6 uur klinisch te observeren. In verband met het risico op herhaald suïcidaal gedrag tijdens een observatieperiode dienen bij de geïntoxiceerde, suïcidale patiënt maatregelen te worden genomen om diens veiligheid te garanderen.

Decontaminatie / beschermende maatregelen

Bij onduidelijkheid ten aanzien van eventuele besmetting of decontaminatie moet contact op worden genomen met de Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen (GAGS) of het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC, tel 030-2748888).

De patiënt dient in dat geval benaderd te worden met beschermende kleding, de ruimtes dienen goed geventileerd te zijn en personeel dient geen lange perioden in de ruimte met de patiënt te blijven. Mond op mond beademing moet worden vermeden, en voor beademing moeten de daarvoor benodigde middelen (ambu, kap) worden gebruikt.

In geval van opvang van meerdere geïntoxiceerde patiënten tegelijkertijd en onvoldoende decontaminatie mogelijkheden, dienen patiënten verwezen te worden naar een daarvoor geëquipeerd ziekenhuis.

Weigering van behandeling, vrijheidsbeperkte interventies en psychiatrische beoordeling van patiënten met een intoxicatie op de SEH

Bij agressieve of verwarde patiënten is het juist van groot belang om de vitale functies ondanks agitatie of weigering van zorg snel en adequaat te onderzoeken en zo nodig te ondersteunen. Soms is daartoe onder somatische dwang toedienen van sederende medicatie nodig. De behandelaar moet daarbij rekening houden met de specifieke mogelijkheden die de WGBO daartoe biedt en de juridische principes doelmatigheid, subsidiariteit en proportionaliteit.

Voor adviezen rondom wilsbekwaamheid wordt verwezen naar Hoofdstuk 4. Juridische aspecten.

Na eerste opvang en stabilisatie dient een vervolgbeleid ten aanzien van vrijheidsbeperkende interventies, bewaking, observatie en het betrekken van het systeem (partner, familie, vrienden) te worden gemaakt, met name bij intoxicaties vanwege suïcidaal gedrag. Ongeacht het type afdeling waar de patiënt wordt opgenomen, is het noodzakelijk om een helder beleid ten aanzien van de veiligheid voor de patiënt en het personeel (bijvoorbeeld vrijheidsbeperkende interventies en observatie) met een (consultatief) psychiater te formuleren.

Een wilsbekwame patiënt mag in principe alleen worden gefouilleerd met diens expliciete toestemming, tenzij de situatie direct gevaarlijk is voor de gezondheid van de patiënt zelf of anderen.

Medicamenteuze behandeling van gedragsontregeling bij patiënten met een intoxicatie op de SEH

Benzodiazepinen zijn in de acute fase het middel van eerste keuze, in het bijzonder bij (verdenking op) mid-delenmisbruik, intoxicatie met cocaïne, (geagiteerd) delier van onbekende origine of Excited Delirium Syndrome en cardiovasculaire aandoeningen of comedatie die geassocieerd is met QTc-verlenging. Lorazepam mag met dosisintervallen van 10-20 min (bij intraveneuze toediening) of 30-60 min (bij orale of intramusculaire toediening) herhaald worden op geleide van het klinisch beeld. Houdt er rekening mee dat er bij patiënten met benzodiazepine/alcoholmisbruik sprake kan zijn van tolerantie, waardoor een hoge dosis nodig kan zijn voor effect.

Haloperidol 5 mg is het middel van tweede keuze indien lorazepam in een adequate dosering, en na herhaling, ineffectief blijkt. De beoogde gewenste effecten van haloperidol worden bij elke geïntoxiceerde patiënt gewogen tegen de ongewenste en potentieel gevaarlijke effecten daarvan. In verband met het risico op acute dystonie heeft haloperidol gecombineerd met promethazine (25-50 mg p.o./i.m.) de voorkeur. Het risico op QTc-tijdverlenging en torsade de pointes bij deze combinatie moet goed afgewogen worden.

Promethazine dient te worden vermeden bij ouderen en delirante patiënten in verband met sterke anti-cholinerge eigenschappen.

Droperidol kan als sneller alternatief antipsychoticum overwogen worden. Dit middel is in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van agitatie, maar is in de literatuur uitgebreid bekend voor deze patiëntengroep.

Het toepassen van ketamine, propofol, clonidine en dexmedetomidine dient te worden beperkt tot therapie-resistente agitatie die gepaard gaat met (zeer) gevaarlijke gedragsontregeling en/of een (potentieel) levensbedreigende somatische toestand.

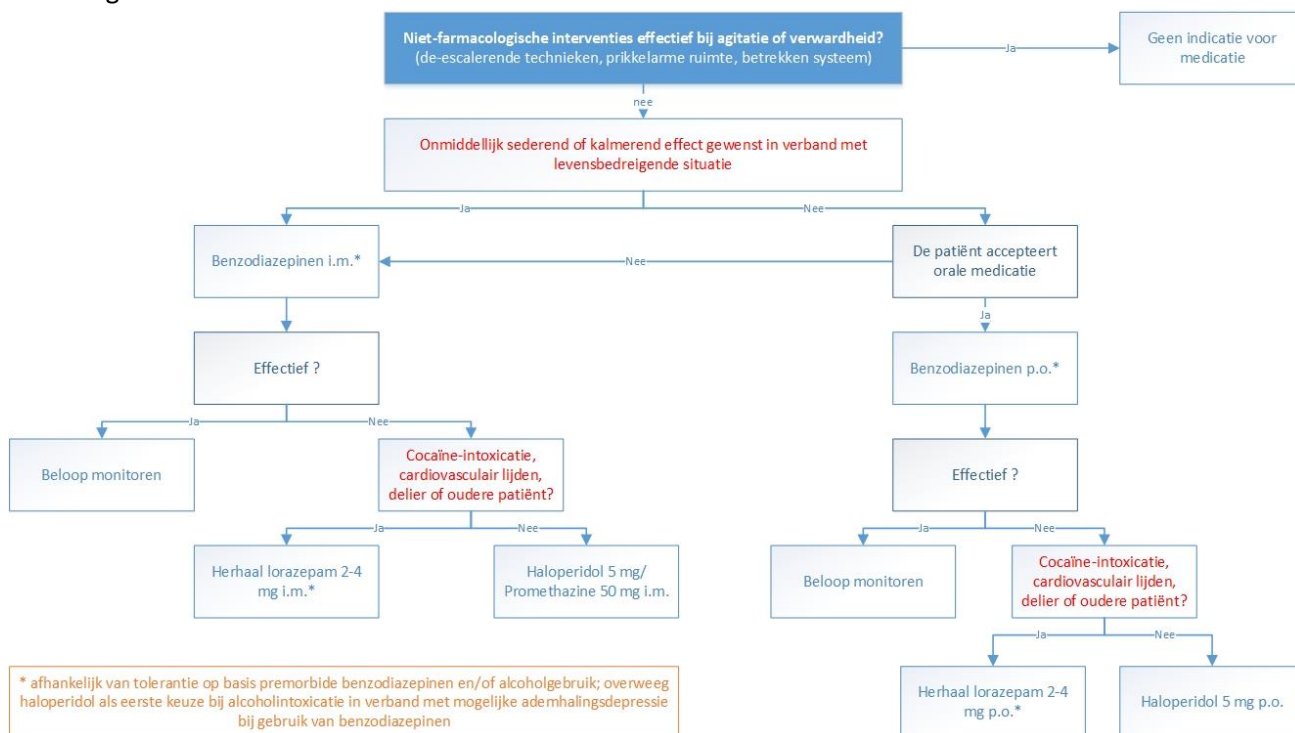
Het ECG dient in principe bij elke gedragsontregelde geïntoxiceerde patiënt te worden verricht en in ieder geval wanneer haloperidol i.m. of i.v. wordt toegediend of wordt toegepast bij (verdenking op) een intoxicatie met stimulantia of Excited Delirium Syndrome.

Vrijheidsbeperkende interventies conform de WGBO dienen overwogen te worden indien het verrichten van een ECG onmogelijk is in verband met agitatie.

Bij GHB-onttrekking dient zo snel mogelijk gestart te worden met toediening van (medicinaal) GHB, waarbij de dosis vervolgens iedere 2 à 3 uur getitreerd dient te worden op geleide van het klinisch beeld.

Methadon en buprenorfine kunnen worden toegepast bij duidelijke opiatenonthouding terwijl clonidine kan worden overwogen als alternatief bij slechts lichte symptomen. De doseringen zullen afhankelijk zijn van het premorbide gebruik waardoor titratie naar een optimale dosering nodig zal zijn.

De behandeling van gedragsstoornissen als gevolg van een acute alcoholintoxicatie bestaat primair uit ondersteuning, de-escalatie, glucose en thiamine. Indien een medicamenteuze interventie desondanks noodzakelijk is, gaat de voorkeur uit naar haloperidol onder voorwaarde dat de vitale functies van de patiënt voldoende gemonitord worden.



Middel	Toedieningsweg	Dosering	Werkt na	T1/2	Herhalen na	Bijwerkingen
Lorazepam	i.m.	0,5-2 mg	15-30 min	10-20 uur	30-60 min	Hypoventilatie
	i.v.	0,5-2 mg	Binnen 10 min	10-20 uur	10-20 min	Hypoventilatie
	i.n	0,1 mg/kg, max 4 mg	Binnen 10 min	10-20 uur	10-20 min	Hypoventilatie
Midazolam	i.m.	2,5-5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	3-5 min	Hypoventilatie

	i.v.	2,5-5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	3-5 min	Hypoventilatie
	i.n.	5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	3-5 min	Hypoventilatie
Haldol	i.m.	5 mg	30-60 min	15-25 uur	30 min	QT-tijd verlenging
	i.v.	5 mg	30-60 min	15-25 uur	30 min	QT-tijd verlenging
Droperidol	i.m.	2,5-5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	15 min	QT-tijd verlenging
	i.v.	2,5-5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	15 min	QT-tijd verlenging

Airway en breathing

Verlaagde GCS en intubatie

Bij patiënten die zich op een SEH presenteren zonder tekenen van hersenletsel met een verminderd bewustzijn ten gevolge van een intoxicatie wordt de noodzaak tot intuberen bepaald door de behandelend arts (eventueel in overleg met desbetreffende specialisten) en wordt de diepte van het coma meegenomen in deze beslissing.

Indien patiënten niet geïntubeerd worden is stabiele zijligging mogelijk de meest wenselijke positie.

Vroegtijdige intubatie

Er zijn meerdere factoren die van invloed zijn voor de overweging voor een vroegtijdige intubatie na een intoxicatie. Met name indien er naast verlaagd bewustzijn sprake is van overgeven, insulten, onrust door hypoxie of hemodynamische instabiliteit zal eerder tot intubatie worden overgegaan.

Er zal ook vroegtijdig geïntubeerd moeten worden indien luchtweg- en beademingsproblemen in het vervolgtraject zijn te verwachten. Deze beslissing zal in overleg met betrokken specialismen genomen moeten worden. Indien primair niet voor een intubatie is gekozen, zal de luchtweg van de patiënt frequent herbeoordeeld moeten worden en bij dreigende respiratoire obstructie dient direct endotracheale intubatie plaats te vinden. Stridor en een bemoeilijkte ademhaling zijn duidelijke indicaties voor intubatie.

Diagnostiek: indicatie bloedgasanalyse voor verifiëren oxygenatie en beoordelen ventilatie

Bij de opvang van een patiënt met een insufficiënte ademhaling wordt de perifere zuurstofsaturatie gemeten en dient zonodig gestart te worden met toediening van zuurstof. Hierbij is het van groot belang te realiseren dat correctie van de oxygenatie door middel van zuurstoftoediening geen behandeling is in geval van hypoventilatie. Zeker in geval van intoxicaties dient hypoventilatie en daarmee gepaard gaande hypercapnie daarom laagdrempelig te worden uitgesloten met een arteriële bloedgasanalyse. Als alternatief kan een neusbril met geïntegreerde CO₂-meter worden gebruikt.

Bij patiënten bij wie een klinische verdenking op een metabole acidose bestaat dient een veneuze bloedgasanalyse verricht te worden, waarbij pH, bicarbonaat en lactaat een acceptabele klinische correlatie hebben met een arteriële bloedgasanalyse. Voor de berekening van de aniongap dient een arteriële bloedgasanalyse gedaan te worden. Voor beoordeling van de ventilatie kan met de veneuze bloedgas enkel een hypercapnie worden uitgesloten bij pCO₂ ≤ 6kPa. Bij vermoeden van respiratoir falen dient men een arterieel bloedgas af te nemen.

De ademprequentie is een belangrijke vitale parameter! Bij een ademprequentie < 10 of > 30 en/of bij toegenomen ademarbeid is er een indicatie voor een bloedgasanalyse.

Bij patiënten met dyspnoe, een verminderde perifere circulatie, brady- of tachypnoe, een zuurstofsaturatie < 95% of een verhoogde osmolgap dient een arteriële bloedgasanalyse verricht te worden.

Bij iedere bloedgasanalyse in het kader van een intoxicatie dient standaard een metHb en HbCO meegenomen te worden.

Ter beoordeling van pH en pCO₂ is het capillaire bloedgas een goed alternatief voor een arterieel bloedgas.

Gebruik / gevaren van naloxon

De primaire behandeling van de opiaat geïntoxiceerde patiënt met ademhalingsdepressie is manueel luchtwegmanagement. Daarnaast kan naloxon gegeven worden met een startdosering van 40 µg i.v., titreren om de 2-3 minuten tot gewenst effect (ademhalingsfrequentie > 8, normocapnie). Start vervolgens een onderhoudsdosering naloxon (pomp) met 2/3 van de totale initiële dosis per uur. Na een initiële dosis of staken van continue naloxoediening dient een patiënt 2-3 uur geobserveerd te worden met betrekking tot de ademhaling. Verder beleid wordt gemaakt op basis van de farmacologische eigenschappen van het ingenomen opiaat.

Circulation

Diagnostiek, inzet van ECG en Telemetrie (TM) bij intoxicaties

Beoordeel het ECG structureel op 8 punten

Meet geleidingstijden handmatig

Verricht altijd een ECG bij intoxicaties van onbekende origine

Verricht altijd een ECG bij gebruik van cardiotoxische medicatie

Herhaal een ECG minimaal 6 uur na het eerste ECG

Zorg bij een categorie A indicatie (zie hoofdstuk) altijd voor telemetrische bewaking

Behandeling verbreed QRS-complex

Patiënten met een QRS-breedte van 100 ms of meer ontstaan na een intoxicatie moeten telemetrisch bewaakt worden.

De eerste keus voor behandeling van breedcomplex ventriculaire tachycardieën is natriumbicarbonaat.

Bij patiënten met een QRS-breedte > 100 ms kan een proefdosis natriumbicarbonaat gegeven worden mits de patiënt hemodynamisch bewaakt wordt.

Bij breedcomplex tachycardieën resistent voor natriumbicarbonaat kan lidocaïne overwogen worden.

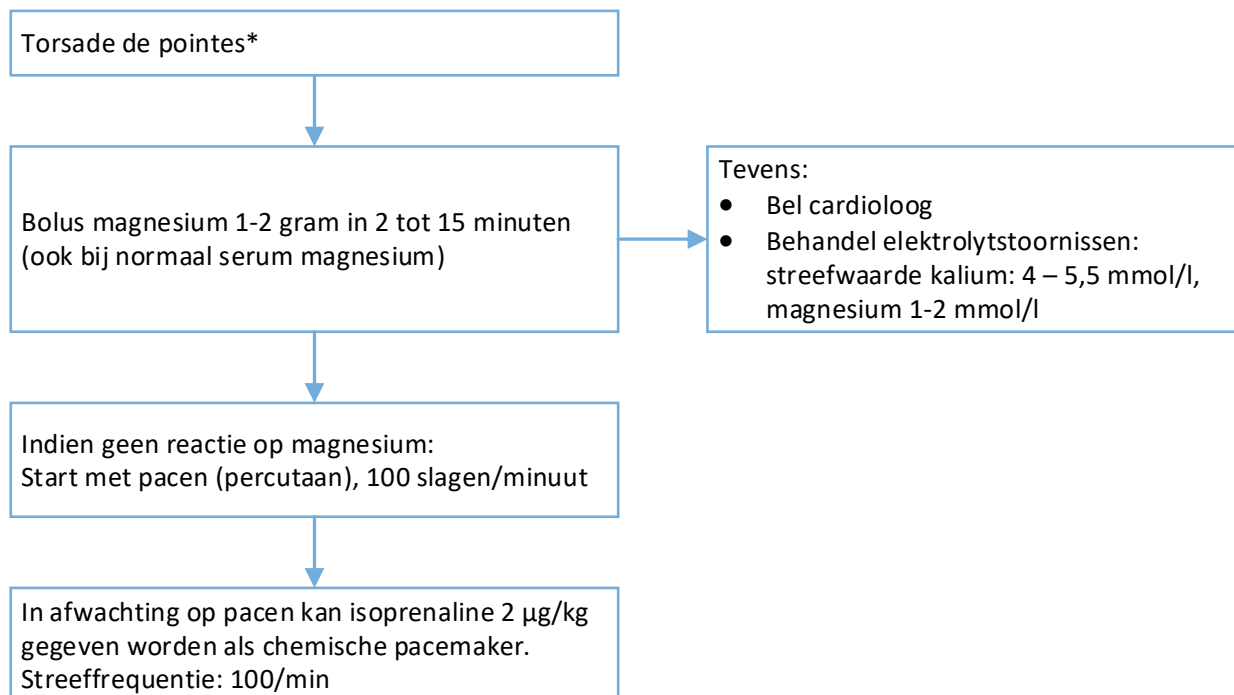
Volg het geldende ALS-protocol bij reanimatie van patiënten met een intoxicatie.

Behandeling verlengde QT-tijd

Aanbevolen benadering van geïntoxiceerde patiënten met risico op QT-verlenging en torsades de pointes

Stap 1	<ul style="list-style-type: none"> • Identificeer ingenomen geneesmiddelen • Bekend als QT-verlenger?
Stap 2	<p>Additionele risicofactoren aanwezig?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elektrolytstoornissen • Bradycardie • Geneesmiddeleninteracties • Vrouwelijk geslacht • Hersenschade • Congenitaal verlengd QT-syndroom
Stap 3	<p>Bepaal de QT of QTc</p> <ul style="list-style-type: none"> • Handmatig bepalen • Correctie voor hartfrequentie: Formule Bazett of nomogram
Stap 4	<p>Monitoring: bij QTc > 470 ms of > nomogram</p>
Stap 5	<ul style="list-style-type: none"> • Corrigeer metabole afwijkingen en streef naar supra-normaal elektrolyten niveau: Mg²⁺ 1-2 mmol/L; K⁺ 4,5-5 mmol/l • Vermijd: klasse 1A, klasse 1 B antiaritmica, bèta-adrenerge antagonisten, Ca²⁺-blokkers. • Bij intoxicatie met TCA, 1A- en 1C-antiaritmica, cocaïne of antipsychotica: overleg met de cardioloog: overweeg behandeling met bicarbonaat. Overweeg behandeling met lidocaïne als tweedelijns antiaritmicum (tevens bij sotalol-intoxicatie).

Aanbevolen behandeling van torsade de pointes



*als een patiënt geen output heeft in het kader van een torsade, dient reanimatie te worden gestart en defibrillatie plaats te vinden.

Initieel beleid bij ritmestoornissen

Differentieer bij elke tachycardie tussen breed en smal complex.

Bij breed complex tachycardie of smal complex tachycardie die hemodynamisch niet verdragen wordt: consulteer een cardioloog en/of start ALS/ALCS.

Eerste keus bij hemodynamisch instabiele patiënten met een ventrikeltachycardie is cardioversie.

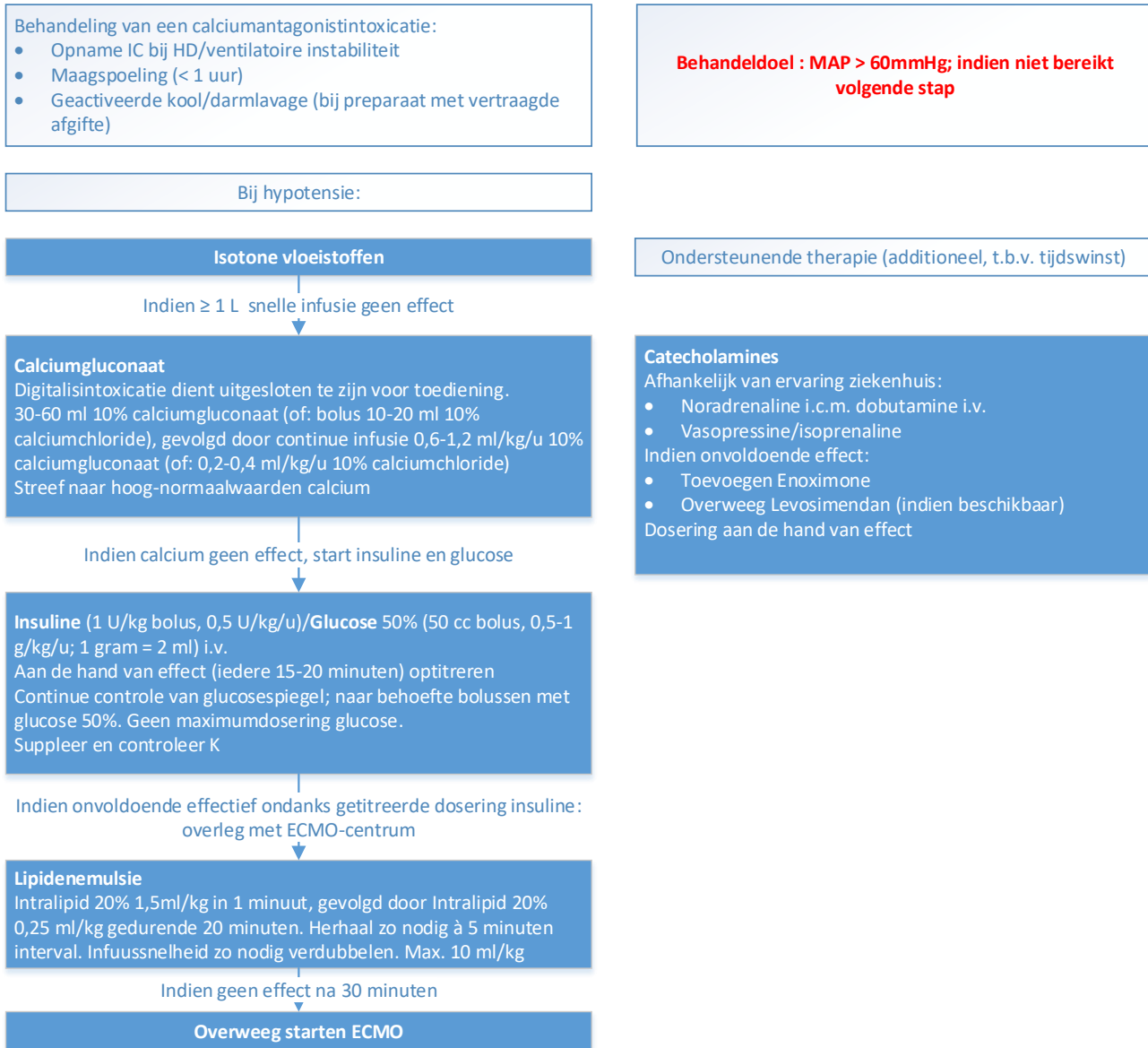
Bij elke patiënt met een intoxicatie die in een reanimatie terecht komt kan het normale ALS en BLS protocol gevolgd worden.

Hypertensie in het kader van sympathicomimetisch syndroom

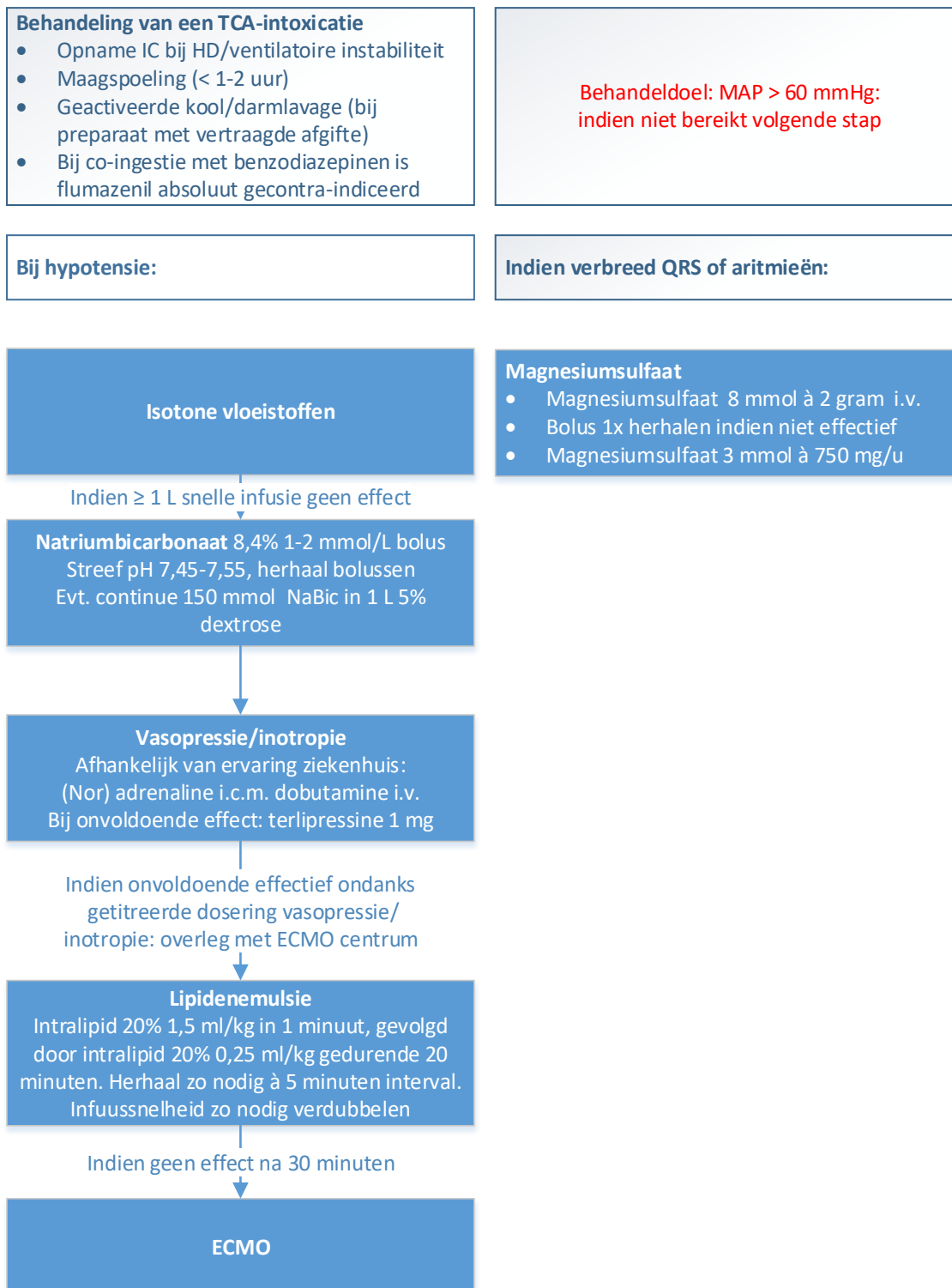
Hypertensie in de context van een sympathicomimetisch syndroom reageert over het algemeen goed op behandeling van de vaak eveneens aanwezige agitatie met benzodiazepinen. Sedativa (in eerste instantie benzodiazepinen, bijvoorbeeld lorazepam 2-4 mg i.m. of i.v., zo nodig te herhalen) vormen dan ook de eerste behandeling. Eventueel aanwezige agitatie dient daarbij volledig te worden gecoupeerd, waarbij soms relatief hoge doses benzodiazepinen noodzakelijk zijn.

Bij persisterende ernstige hypertensie ondanks adequate sedatie kan worden gekozen voor toediening van een alfareceptorantagonist (fentolamine) of een gecombineerde alfa- en bèta-antagonist (labetalol). Hemodynamische monitoring is dan aangewezen. Andere bèta-antagonisten worden afgeraden in verband met het theoretische risico op een 'unopposed alfa-effect' met vasoconstrictie van de coronaire vaten en toename van de hypertensie. Tot slot kan, zeker bij tekenen van ernstige perifere vasoconstrictie, worden gekozen voor een aanvullende behandeling met vasodilatoren als nitroglycerine en nitroprusside.

Specifieke adviezen bij intoxicaties met calciumantagonisten en bètablokkers en TCA's







Disability

Wanneer consult neuroloog voor CT-cerebrum?

Voor een CT-cerebrum dient bij voorkeur een neuroloog geconsulteerd te worden bij een geïntoxiceerde patiënt indien:

- Er een bewustzijnsdaling bestaat die onvoldoende verklaard kan worden vanuit de intoxicatie zelf.
- Er (focale) neurologische afwijkingen worden gevonden die kunnen duiden op een cerebrovasculair accident, hersenoedeem, dan wel andere structurele afwijkingen.
- Bij verdenking op een trauma capitis, zie landelijke richtlijn licht traumatisch hoofd-/hersenletsel.

Is er een plaats voor behandeling met flumazenil?

Flumazenil moet niet routinematig toegediend worden bij patiënten met een benzodiazepine-intoxicatie.

Het kan toegepast worden bij patiënten waarbij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen. Dit betreft bijvoorbeeld patiënten waarbij er een noodzaak tot intubatie is en dit mogelijk zou kunnen worden vermeden door antagoneeren met flumazenil. Dit geldt met name indien het een patiënt betreft met comorbiditeit die in latere fase weanen moeizaam maakt.

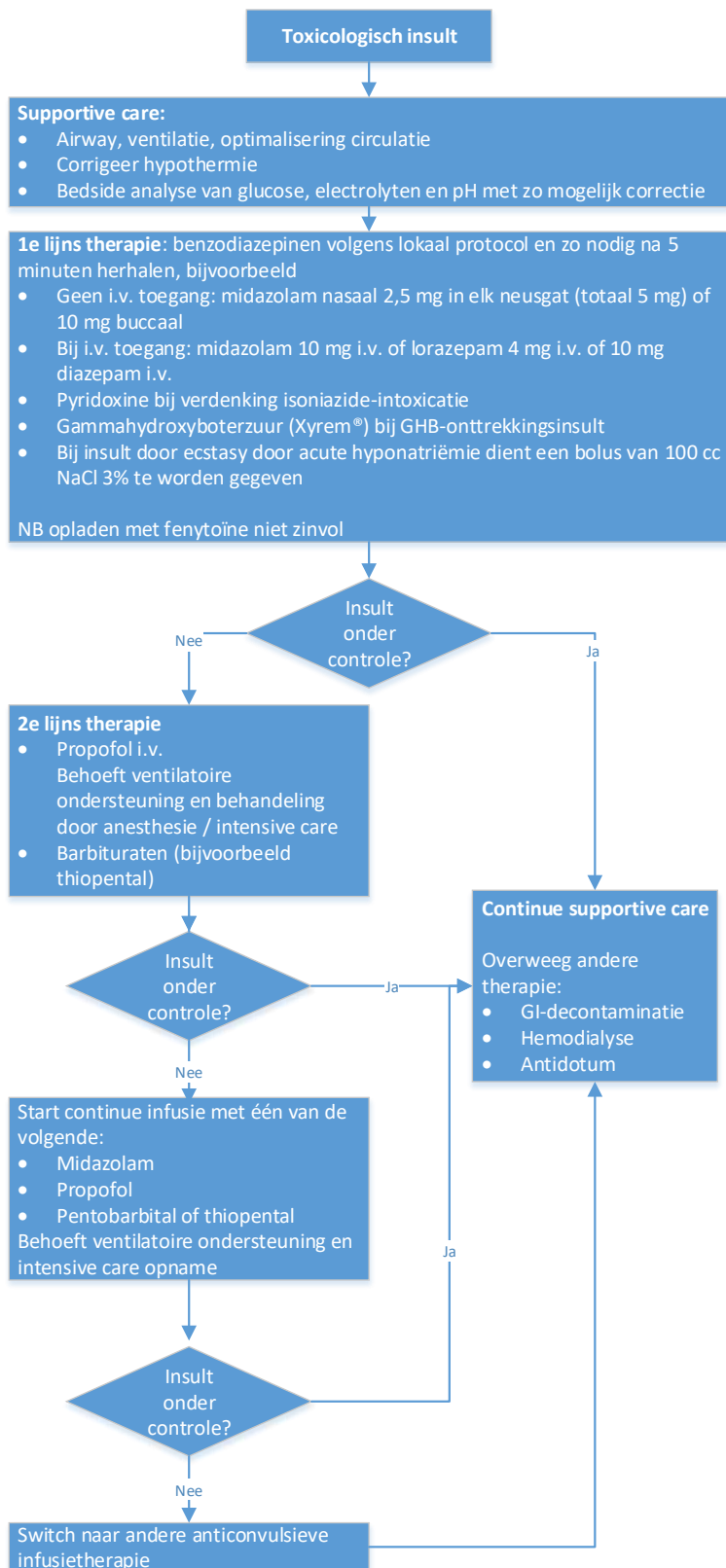
Flumazenil is gecontraïndiceerd bij patiënten die naast een benzodiazepine convulsieve of stimulerende medicatie ingenomen hebben (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, lithium, amfetamines, cocaïne), en bij patiënten met epilepsie in de voorgeschiedenis en benzodiazepine afhankelijkheid. Flumazenil dient in principe ook niet te worden gegeven aan patiënten bij wie deze informatie onbekend is (zoals bij patiënten die comateus zijn bij binnenkomst op de spoedeisende hulp).

Flumazenil kan, met terughoudendheid, als diagnosticum ingezet worden.

Insulten bij intoxicaties

1. Stabiliseer vitale functies
2. Excludeer hypoxie en hypoglycemie
3. Start met benzodiazepinen volgens lokaal protocol
4. Start met barbituraten danwel propofol en informeer en consulteer neuroloog en intensivist
5. Overweeg pyridoxine bij een status epilepticus die niet reageert op bovenstaande therapie
6. Overweeg hydroxyboterzuur (Xyrem[®]) bij een GHB-otntrekkingsinsult
7. Behandel zo mogelijk de etiologie

Stroomschema behandeling van toxicologische insulden



Environment / exposure

Behandeling hyperthermie

Een hitteberoerte gaat gepaard met een hoge mortaliteit; de kerntemperatuur dient daarom zo snel mogelijk onder de 39 graden te worden gebracht.

Naast agressief koelen is het stoppen van warmteproductie door middel van sedatie met benzodiazepinen en zo nodig spierverslapping van groot belang.

Ter voorkoming van onnodig tijdverlies dienen verschillende koelmethoden tegelijkertijd en niet opeenvolgend te worden ingezet, waarbij evaporatief koelen (ontkleden, bevochtigen en ventilatie door middel van ventilatoren) in praktische zin de meest effectieve methode is. Daarnaast kan de patiënt op een koelmatras worden gelegd, kan bij rehydratie gebruik worden gemaakt van koude infuusvloeistoffen en kunnen er ijskompresen worden aangebracht op de huid.

Onderdompeling in ijswater lijkt de meest effectieve koelmethode, maar behoeft goede voorbereiding en training van het behandelend team om onnodig tijdverlies bij het inzetten van deze methode te voorkomen. Plaatsbepaling ten behoeve van protocollaire inzetbaarheid dient nog te worden onderzocht

Toediening van dantroleen kan overwogen worden indien met sedatie met benzodiazepinen en agressieve koelingsmethoden het gewenste effect niet behaald wordt. Dantroleen blokkeert de calcium afgifte uit het sarcoplasmatisch reticulum, waardoor spiercontractie en daarmee gepaard gaande warmteproductie wordt voorkomen.

Behandeling hypothermie

Hypothermie in het kader van een intoxicatie is over het algemeen mild en kan behandeld worden met standaard opwarmingstechnieken, zoals gebruik van opwarmingsdekens.

Vervolgbeleid (diagnostiek, behandeling/observatie)

Diagnostiek – keuze voor toxicologische analyse

Overweeg spijtmateriaal (urine + serumbuis) af te nemen, indien er onduidelijkheid bestaat over de oorzaak van de intoxicatie.

Zorg voor een goede (hetero-) anamnese door informatie te verkrijgen die van belang is voor de verdere behandeling en analyse: ingenomen medicatie (met of zonder gereguleerde afgifte) of toxische stoffen, eventuele lege strips of verpakkingen, eventuele andere medicatie waar de patiënt toegang toe had, bijvoorbeeld medicatie van partner of huisgenoten, vraag thuismedicatielijst op bij de apotheek, wanneer is het ingenomen, sinds wanneer traden er symptomen op, (co)morbiditeiten die de intoxicatie zouden kunnen verergeren.

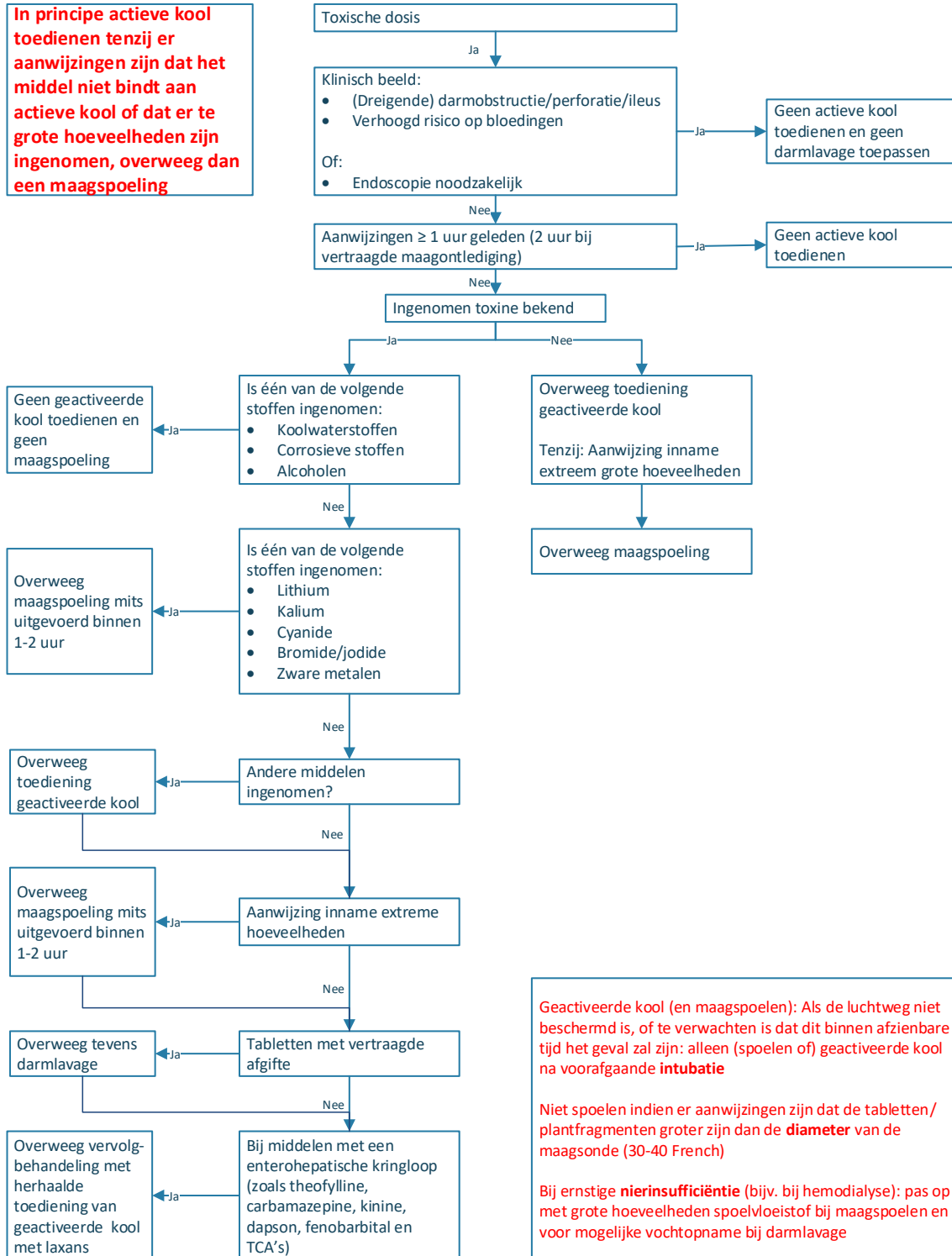
Overleg altijd met de ziekenhuisapotheker voor advies over eventuele toxicologische analyses en mogelijke therapeutische opties/antidota.

Overweeg bij een mogelijke paracetamolname in overleg met de ziekenhuisapotheker gericht een paracetamolspiegel te laten bepalen en te starten met N-acetylcysteïne.

Behandeling – decontaminatie

Decontaminatie stroomdiagram:

In principe actieve kool toedienen tenzij er aanwijzingen zijn dat het middel niet bindt aan actieve kool of dat er te grote hoeveelheden zijn ingenomen, overweeg dan een maagspoeling



Darmlavage

Totale darmlavage kan overwogen worden indien potentieel een matig of ernstige intoxicatie zou kunnen ontstaan na inname van:

- Verbindingen die niet of slecht aan geactiveerde kool binden, zoals ijzer, lithium of andere metalen.
- Preparaten met een vertraagde afgifte (retard/slow release), waarbij de ernst van het klinisch beeld een dergelijke behandelingswijze rechtvaardigt (dus niet bij ieder retard preparaat, ook al zou de ingenomen hoeveelheid resulteren in een voor dat middel ernstige intoxicatie, zoals antihistaminica).
- Calciumantagonisten.
- Eventueel: massale overdosis bètablokkers, tricyclische antidepressiva.
- Bolletjes drugs, meestal cocaïne, soms heroïne: 'body packers'.
- Verbindingen waarvan bekend is dat ze 'klonten' (bezoars) vormen.

Intraveneuze lipidenemulsie (intralipid)

Ondanks gebrek aan bewijs is er mogelijk toch een plaats voor behandeling met intraveneuze lipidenemulsies, bij levensbedreigende cardiotoxiciteit en neurologische toxiciteit door intoxicaties met sterk lipofiele stoffen, waarbij er onvoldoende reactie is op de standaardbehandeling.

Indien behandeling met lipidenemulsies wordt gestart (zie www.vergiftigingen.info), dient de standaardbehandeling gecontinueerd te worden.

Dialyseerbaarheid van sommige intoxicaties

Tricyclische antidepressiva

Extracorporele eliminatietechnieken, zoals hemodialyse of hemoperfusie, worden niet aangeraden bij intoxicaties met tricyclische antidepressiva. Het verdelingsvolume van de tricyclische antidepressiva is dusdanig groot dat de hoeveelheid tricyclische antidepressiva dat verwijderd wordt te klein is om de kinetiek van het medicament te beïnvloeden.

Barbituraten

Hemodialyse wordt aangeraden voor barbituratenintoxicaties, vooral als langdurig coma aanwezig is of verwacht wordt, of shock aanwezig is ondanks behandeling met herhaaldelijk geactiveerde kool. Hoewel intermitterende hemodialyse de voorkeur heeft, zijn hemoperfusie en CVVH redelijke alternatieven. Hemoperfusie wordt nauwelijks meer toegepast en ervaring hiermee is nog maar beperkt.

Paracetamol

De eerste keuze behandeling bij paracetamol-overdoseringen is behandeling met N-acetylcysteïne (NAC). Extracorporele technieken worden niet geadviseerd bij paracetamolintoxicaties. Alleen als de intoxicatie met paracetamol zeer ernstig is (een paracetamolconcentratie > 6.600 µmol/L ofwel 1.000 mg/L) kan hemodialyse overwogen worden. Intermitterende hemodialyse is de behandeling van eerste keuze, maar CVVH is een suboptimaal alternatief.

Carbamazepine

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige carbamazepine-intoxicaties, met name als epileptische insulden optreden of er sprake is van ernstige hemodynamische instabiliteit. IHD kan worden overwogen bij langdurig coma of stijgende carbamazepine-concentraties ondanks adequate behandeling met herhaald geactiveerde kool. CVVH is een alternatief indien IHD niet beschikbaar is. De behandeling met herhaaldelijk geactiveerde kool moet niet gestopt worden ten tijde van hemodialyse.

Methanol

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige methanolintoxicaties, die zich uiten in coma, epileptische insulten, gezichtsvelddefecten, metabole acidose ($\text{pH} < 7,15$), persisterende metabole acidose ondanks maximale therapie en antidota, of een serum aniongap > 24 mmol/L. Ook als de serumconcentratie van methanol hoog is (> 600 mg/L) ondanks behandeling met antidota wordt hemodialyse aangeraden. Indien intermitterende hemodialyse niet mogelijk is, is CVVH een alternatief.

Lithium

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd bij een ernstige lithiumintoxicatie, die zich uit met verminderd bewustzijn, epileptische insulten en/of levensbedreigende ritmestoornissen. Bij een combinatie van een Li^+ -concentratie $> 4,0$ mmol/L en bovenstaande symptomatologie wordt dialyse aangeraden. Bij een patiënt die chronisch lithium gebruikt treedt al eerder toxiciteit op en ligt de drempel om dialyse te overwegen bij $\text{Li}^+ > 2,5$ mmol/L.

IHD is de extracorporele therapie van keuze, maar CVVH is een alternatief indien IHD niet beschikbaar is. Na een initiële behandeling met IHD kan een 'rebound' optreden en voor de behandeling hiervan zijn IHD en CVVH gelijkwaardige alternatieven.

Theofylline

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige, acute theofylline-intoxicatie, indien de concentratie > 100 mg/L bedraagt, in combinatie met epileptische aanvallen, of levensbedreigende ritmestoornissen, of bij shock of een stijgende concentratie ondanks maximale conservatieve therapie.

Intermitterende hemodialyse (IHD) is de behandeling van eerste keuze. CVVH is een alternatief als IHD niet voorhanden is.

De behandeling met herhaaldelijk geactiveerde kool moet niet gestopt worden ten tijde van hemodialyse.

Metformine

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige, acute metformine-intoxicatie, indien de lactaatconcentratie > 20 mmol/L bedraagt, de $\text{pH} < 7,1$ is, of als er bijkomende ziekten zijn die de drempel voor dialyse verlagen (zoals verminderde nierfunctie, shock, verminderd bewustzijn of leverfalen).

Intermitterende hemodialyse (IHD) is de behandeling van eerste keuze. CVVH is een alternatief als IHD niet voorhanden is. Bij normale nierfunctie is de bijdrage van dialysetechnieken aan de endogene klaring zeer beperkt.

Na de initiële therapie (IHD) kan de therapie voortgezet worden m.b.v. CVVH of IHD. Deze behandelingen zijn gelijkwaardig.

Valproïnezuur

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd bij een ernstige valproïne-intoxicatie, bij concentraties > 9.000 $\mu\text{mol/L}$ ($= 1.300$ mg/L), bij shock en bij cerebraal oedeem. Dialyse kan overwogen worden indien de concentratie > 6.250 $\mu\text{mol/L}$ is, bij de noodzaak voor mechanische beademing, bij hyperammoniëmie of als de $\text{pH} < 7,10$ is. Intermitterende hemodialyse (IHD) is de behandeling van eerste keuze. CVVH is een alternatief als IHD niet voorhanden is.

Salicylaten

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige salicylaatintoxicatie, bij een concentratie van > 900 mg/L indien er eveneens sprake is van een verminderde nierfunctie, of bij verminderd bewustzijn. Als de standaard conservatieve therapie (bicarbonaatsuppletie) faalt kan ook hemodialyse overwogen worden bij salicylaatconcentraties > 900 mg/L (of > 800 mg/L bij verminderde nierfunctie).

Intermitterende hemodialyse (IHD) is de behandeling van eerste keuze. CVVH is een alternatief als IHD niet voorhanden is.

Bicarbonaatinfusies moeten worden gecontinueerd tussen dialysesessies.

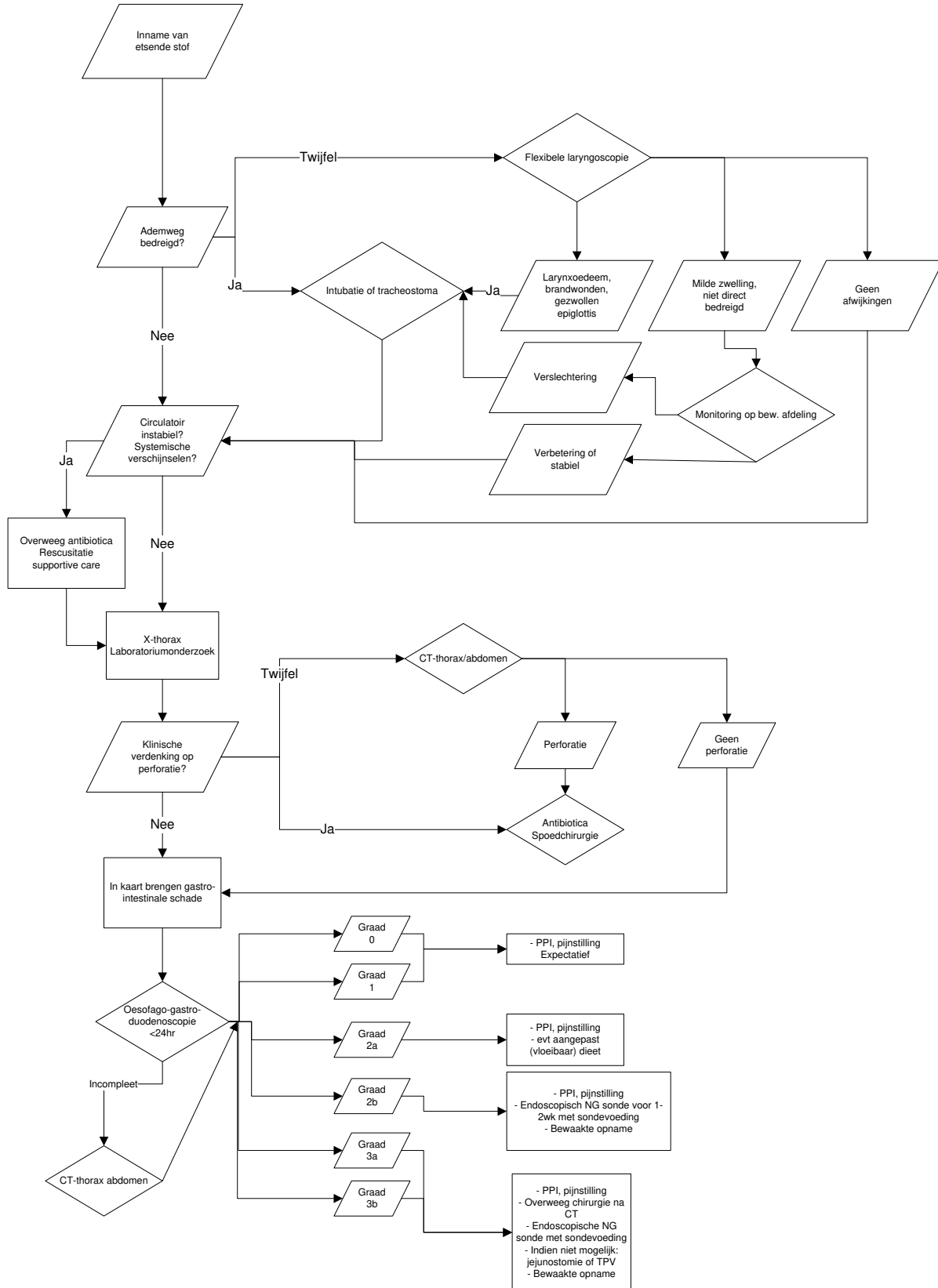
Fenytoïne

Intermitterende hemodialyse (IHD) kan overwogen worden bij een ernstige fenytoïne-intoxicatie, bijvoorbeeld als er sprake is van fenytoïne-geïnduceerd coma of langdurige ataxie. Hemodialyse moet niet gestart worden op basis van alleen de ingeschatte concentraties of de gemeten concentraties. Het klinisch beeld moet leidend zijn. Hemodialyse kan gestopt worden bij opklaren van de symptomen.

Digoxine

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt afgeraden voor ernstige digoxine-intoxicatie vanwege onvoldoende werking. De behandeling bestaat uit het toedienen van digoxine antilichamen en het corrigeren van de kaliumconcentratie (hypokaliëmie verergert de ritmestoornissen).

Behandeling auto-intoxicatie met etsende stoffen



Waterstoffluoride

Bij ingestie van waterstoffluoride > 5mg/kg, < 90 min na inname, dient de patiënt 10% calciumgluconaat oraal te krijgen.

Bepaal zo snel mogelijk een calcium, kalium en magnesium en volg dit à 1 uur. Laat de patiënt melk drinken (dit in tegenstelling tot andere etsende middelen) en geef < 1uur na ingestie 1-2,5 gram calcium oraal (als calciumgluconaatoplossing 100 mg/ml) om de absorptie te verminderen door de fluoride te binden. Geef daarnaast bij hypocalciëmie 3-4 gram calciumgluconaat i.v. 100 mg/ml in 3-12 uur ofwel 1-2 gram 1-3 keer per dag op geleide van spiegels. Corrigeer ook de overige elektrolytstoornissen en de acidose.

ECG-bewaking wordt geadviseerd gedurende ten minste 4 uur. Observatie gedurende ten minste 24-48 uur. Behandel eventueel optredende ritmestoornissen.

Zorg voor adequate urine-output. Hemodialyse kan overwogen worden.

Juridische aspecten

Wanneer een geïntoxiceerde patiënt noodzakelijke somatische diagnostiek of behandeling op de SEH weigert, dient een arts te beoordelen of de patiënt in staat is tot een redelijke waardering van de belangen terzake.

Indien een patiënt wilsonbekwaam wordt geacht ten aanzien van noodzakelijke diagnostiek of behandeling, zoekt de behandelaar zo mogelijk vervangende toestemming. In volgorde zijn dit 1) een door de rechter benoemd vertegenwoordiger, 2) een door de patiënt aangewezen vertegenwoordiger, 3) een persoon die schriftelijk gemachtigd is door de patiënt, 4) de echtgenoot of partner van de patiënt, 5) een ouder, kind, broer of zus van de patiënt.

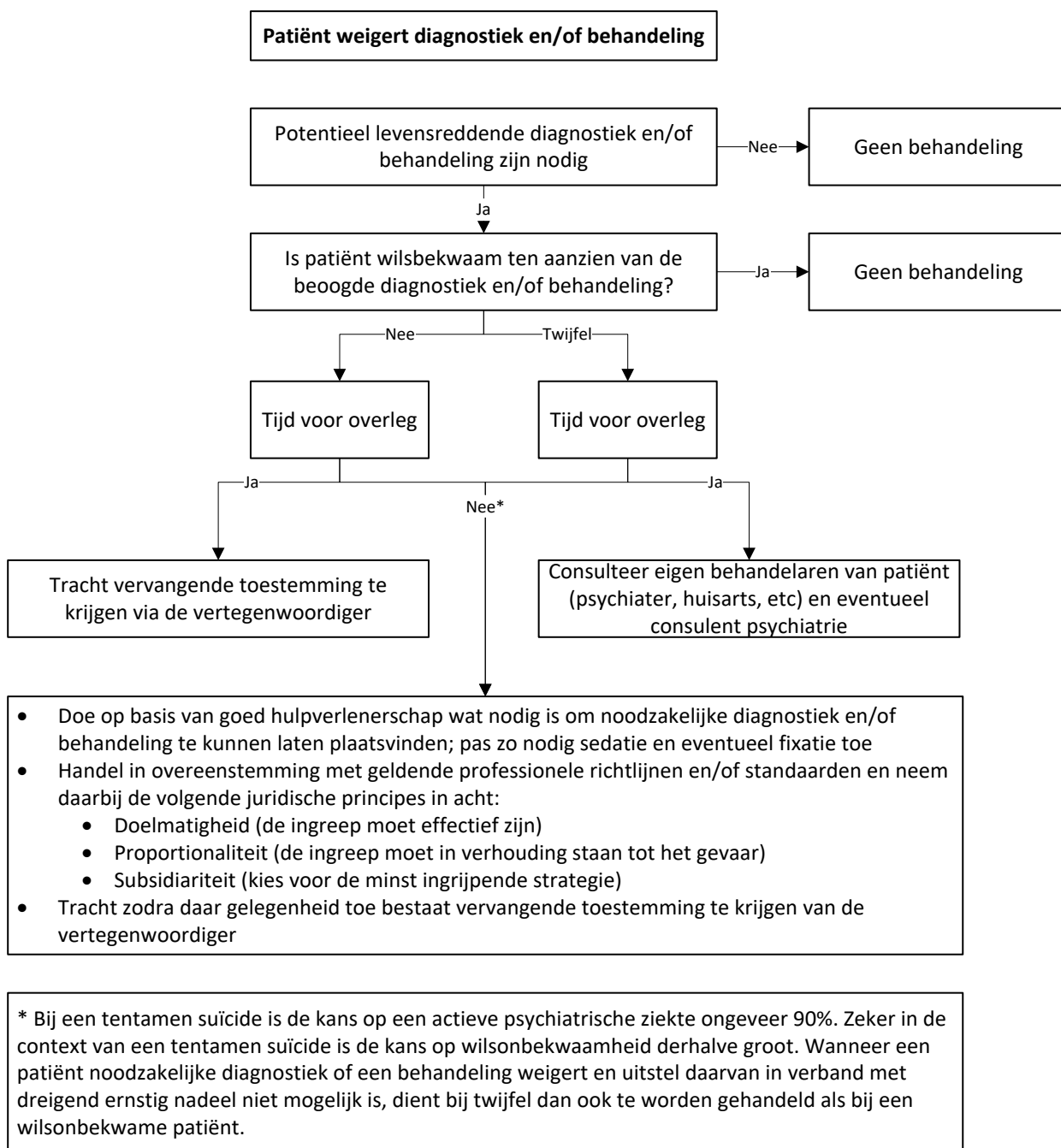
Voor interventies die onmiddellijk moeten plaatsvinden (bijvoorbeeld het beheersbaar maken van een potentieel gevaarlijke situatie of een levensreddende somatische handeling/diagnostiek), handelt de behandelaar zonder vertraging als goed hulpverlener conform de WGBO. De hulpverlener houdt hierbij rekening met actuele evidence-based richtlijnen en zorgstandaarden.

De beslissing om te handelen wordt gestuurd door de algemeen juridische principes 1) doelmatigheid (de beoogde ingreep moet effectief zijn om het onmiddellijke gevaar af te wenden), 2) proportionaliteit (de ingreep moet in verhouding staan tot het te voorkomen gevaar) en 3) subsidiariteit (er moet worden gekozen voor de minst ingrijpende vorm van diagnostiek of behandeling).

De argumentatie voor een inbreuk op de zelfbeschikking moet sterker zijn naarmate die inbreuk meer de intieme sfeer en de lichamelijke en geestelijke integriteit raakt. Daarnaast moet de ingreep strikt noodzakelijk zijn en dient de veiligheid in termen van de te verwachte bijwerkingen daarvan in overweging te worden genomen.

Als de arts twijfelt over de wilsbekwaamheid dient een (consultatief) psychiater in consult gevraagd te worden voor (mede)beoordeling daarvan. Dit is alleen mogelijk als de patiënt somatisch voldoende stabiel is om te wachten op een psychiatrische consultatie.

Bij twijfel en wanneer de patiënt in potentieel levensgevaar verkeert geldt: wel handelen.



Wanneer kindbescherming inlichten? Kindcheck

De kindcheck is een onderdeel van de KNMG-meldcode kindermishandeling en huiselijk geweld. De kindcheck houdt in dat wanneer volwassen patiënten zich presenteren met een suïcidepoging of middelenintoxicatie, na wordt gegaan of er kinderen in het gezin zijn en ingeschat wordt of zij veilig zijn. Bij twijfels over de veiligheid van de kinderen, worden de stappen van de KNMG-meldcode of van het eigen ziekenhuisprotocol doorlopen.

Omgang met monsters en resultaten van analyses op het moment dat het onderzoek een forensisch karakter krijgt

Analysemonsters die afgenomen zijn in het ziekenhuis in het kader van de behandeling van de patiënt mogen niet meegegeven worden aan derden (bijvoorbeeld het Openbaar Ministerie) voor forensisch of ander

onderzoek. Bij dergelijke verzoeken moet worden doorverwezen naar de (medische) directie van het ziekenhuis. Zij besluiten of het monster aan derden meegegeven mag worden, waarbij de toestemming van de patiënt in de regel is vereist. Ook verzoeken tot het bekendmaken of overdragen van resultaten van eerdere analyses, uitgevoerd in het kader van de behandeling van een patiënt, worden alleen verstrekt na akkoord en in opdracht van de (medische) directie en de patiënt.

De forensisch arts zal in opdracht van de officier van Justitie bloed- en/of urineafnames doen.

Patiëntenperspectief en nazorg

Communiceer oordeelvrij.

Pas de-escalatietechnieken toe.

Zet belangrijke informatie op papier voor de patiënt. Duidelijkheid zorgt voor meer rust en begrip.

Zorg voor (herhaalde) scholing door (ervarings)deskundigen aan betrokken zorgverleners.

Patiënten die worden opgenomen in verband met een intoxicatie dienen pas te worden ontslagen als de nazorg adequaat is georganiseerd.

Bij (verdenking op) een psychiatrische stoornis in het algemeen en bij intoxicaties als gevolg van een tentamen suïcidii in het bijzonder, wordt een (consultatief) psychiater betrokken bij het organiseren van de nazorg.

Zorg voor een volledige en tijdige overdracht bij een overgang van een patiënt. Vul deze overdracht aan met de belangrijkste aandachtspunten bij (auto-)intoxicatie.

Geef de patiënt informatie (op papier) bij ontslag.

Inhoud

SAMENSTELLING WERKGROEP	3
SAMENVATTING	4
INHOUD.....	25
HOOFDSTUK 1. ALGEMENE INLEIDING.....	27
AANLEIDING VOOR HET MAKEN VAN DEZE RICHTLIJN	27
DEFINITIE EN DOELSTELLING VAN DE RICHTLIJN	27
AFBAKENING EN UITGANGSVRAGEN.....	27
RICHTLIJNGEBRUIKERS	29
TOTSTANDKOMING WERKGROEP	30
WERKWIJZE WERKGROEP	30
<i>Knelpuntenanalyse.....</i>	<i>30</i>
<i>Methode richtlijnontwikkeling</i>	<i>30</i>
<i>Patiëntenparticipatie</i>	<i>31</i>
<i>Procedure voor commentaar en autorisatie</i>	<i>31</i>
IMPLEMENTATIE	31
JURIDISCHE BETEKENIS VAN RICHTLIJNEN	32
Procedure herziening	32
HOOFDSTUK 2. SYMPTOOMGERICHTE EERSTE OPVANG EN STABILISATIE	33
ALGEMEEN.....	33
<i>Basisvoorwaarden voor opvang van intoxicatie patiënten.....</i>	<i>33</i>
OBSERVATIE	34
<i>Decontaminatie / beschermende maatregelen</i>	<i>35</i>
<i>Weigering van behandeling, vrijheidsbepurende interventies en psychiatrische beoordeling van patiënten met een intoxicatie op de SEH.....</i>	<i>37</i>
<i>Medicamenteuze behandeling van gedragsontregeling bij patiënten met een intoxicatie op de SEH.....</i>	<i>41</i>
AIRWAY EN BREATHING	50
<i>Verlaagde GCS en intubatie</i>	<i>50</i>
<i>Vroegtijdige intubatie</i>	<i>55</i>
<i>Diagnostiek: indicatie bloedgasanalyse voor verifiëren oxygenatie en beoordelen ventilatie</i>	<i>57</i>
<i>Gebruik/gevaren van naloxon.....</i>	<i>60</i>
CIRCULATION.....	63
<i>Diagnostiek, inzet van ECG en Telemetrie (TM) bij intoxicaties.....</i>	<i>63</i>
<i>Behandeling verbreed QRS-complex</i>	<i>64</i>
<i>Behandeling verlengde QT-tijd.....</i>	<i>65</i>
<i>Intitueel beleid bij ritmestoornissen</i>	<i>68</i>
<i>Hypertensie in het kader van sympathicomimetisch syndroom.....</i>	<i>70</i>
<i>Specifieke adviezen bij intoxicaties met calciumantagonisten en bètablokkers en TCA's</i>	<i>71</i>
DISABILITY	84
<i>Wanneer consult neuroloog voor CT-cerebrum?</i>	<i>84</i>
<i>Is er een plaats voor behandeling met flumazenil?.....</i>	<i>85</i>
<i>Insulten bij intoxicaties.....</i>	<i>88</i>
ENVIRONMENT/exposure	93
<i>Behandeling hyperthermie.....</i>	<i>93</i>
<i>Behandeling hypothermie</i>	<i>95</i>
HOOFDSTUK 3. VERVOLGBELEID (DIAGNOSTIEK, BEHANDELING/OBSERVATIE).....	96
DIAGNOSTIEK	96

Keuze voor toxicologische analyse.....	96
BEHANDELING	99
<i>Maagspoelen</i>	99
<i>Geactiveerde kool</i>	101
<i>Darmlavage</i>	105
<i>Intraveneuze lipidenemulsie (intralipid)</i>	107
<i>Dialyseerbaarheid van sommige intoxicaties</i>	110
Behandeling auto-intoxicatie met etsende stoffen.....	116
HOOFDSTUK 4. JURIDISCHE ASPECTEN	126
WANNEER KINDERBESCHERMING INLICHTEN? KINDCHECK	129
OMGANG MET MONSTERS EN RESULTATEN VAN ANALYSES OP HET MOMENT DAT HET ONDERZOEK EEN FORENSISCH KARAKTER KRIJGT	129
HOOFDSTUK 5. PATIËNTENPERSPECTIEF EN NAZORG	130
COMMUNICATIE/BEJEGENING	130
DE-ESCALATIETECHNIKEN	130
NAZORG	131
KENNIS VAN INTOXICATIE BIJ ANDERE ZORGVERLENERS.....	131
INFORMATIE BIJ ONTSLAG.....	132
BIJLAGE 1. LITERATUURSEARCH	133
BIJLAGE 2. LITERATUURSELECTIE	138
BIJLAGE 3. EVIDENCE TABELLEN.....	139
<i>Verlaagde EMV-score en intubatie</i>	139
<i>Intubatie en aspiratiepneumonie</i>	143
<i>Gebruik/gevaren van naloxon</i>	146
<i>Flumazenil</i>	149
<i>Behandeling hyperthermie</i>	153
BIJLAGE 4. BELANGENVERKLARINGEN	154
BIJLAGE 5. LIJST MET GEBRUIKTE AFKORTINGEN	156

Hoofdstuk 1. Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van deze richtlijn

Het onderwerp intoxicaties is door de toenmalige Regieraad Kwaliteit van Zorg geprioriteerd als belangrijk onderwerp om richtlijnen voor te ontwikkelen, op basis van de criteria behoefte van professionals, ernst van het onderwerp, bevordering van de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en omvang van het probleem. Er is geen actuele schatting bekend van de incidentie, mortaliteit, ziektelast en kosten van acute intoxicaties, maar uit eerder onderzoek is bekend dat er jaarlijks circa 11.000 mensen op de Spoedeisende Hulp (SEH) worden binnen gebracht vanwege een acute intoxicatie. [Lanting, 2006] Vektis (het orgaan dat informatie levert over gedeclareerde zorg in Nederland) data laten zien dat de incidentie van acute intoxicaties toeneemt.

Uit verkenning van het veld blijkt dat er beleidsverschillen tussen ziekenhuizen zijn. [Duineveld, 2012] Om ongewenste praktijkvariatie te voorkomen, en de patiëntveiligheid en de kwaliteit van zorg te verbeteren heeft de Nederlandse Internisten Vereniging het wenselijk geacht de ontwikkeling van een landelijke richtlijn te initiëren.

Definitie en doelstelling van de richtlijn

Het doel van deze richtlijn is de kwaliteit van zorg en patiëntveiligheid van patiënten met een acute intoxicatie te waarborgen en waar mogelijk te verbeteren. In deze richtlijn worden aanbevelingen geformuleerd die professionals in de zorg hiertoe de handvaten geven.

Afbakening en uitgangsvragen

Deze richtlijn heeft betrekking op patiënten met acute intoxicaties en meer specifiek op:

- Patiënten die een poging tot suïcide hebben gedaan door gebruik van middelen in een toxische dosering (intentionele intoxicatie)
- Patiënten die een accidentele intoxicatie hebben na inname van een toxische hoeveelheid van een substantie (vaak een genotsmiddel).

Deze richtlijn richt zich niet specifiek op de diagnostiek en behandeling van kinderen met een intoxicatie, al kan deze wel gebruikt worden in geval van een intoxicatie bij een adolescent, die aan één van bovenstaande voorwaarden voldoet. Ook aan de veiligheid van medewerkers wordt aandacht besteed.

De richtlijn beschrijft in principe geen stofmonografieën en verwijst hiervoor naar andere bronnen zoals www.toxicologie.org en www.vergiftigingen.info van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) (of bel 030-2748888 (NVIC) voor informatie over de ernst van een intoxicatie, symptomatologie en toxicologisch behandeladvies voor professionals). Een uitzondering hierop is gemaakt voor bètablokkers, calciumantagonisten en tricyclische antidepressiva (TCA's), omdat het hier om potentieel fatale intoxicaties gaat waar in de klinische praktijk veel onduidelijkheid over bestaat. Deze zijn in deze richtlijn wel uitgewerkt. De richtlijn heeft ook geen betrekking op intoxicaties bij regulier gebruik van medicatie (bijvoorbeeld door nierfunctieverlies, interacties en non-compliance), bijvoorbeeld intoxicaties als gevolg van werkgerelateerde toxinen en rookinhalatie.

De richtlijn heeft betrekking op de acute opvang van patiënten met een intoxicatie in de tweede lijn (dus vanaf de opvang op de spoedeisende hulp totdat de patiënt het ziekenhuis weer verlaat). Ambulancezorg, opvang op bijvoorbeeld festivals en huisartsenzorg vallen derhalve buiten het bestek van deze richtlijn.

De volgende knelpunten en uitgangsvragen worden in de richtlijn behandeld (zie [knelpuntenanalyse](#) voor de totstandkoming van deze lijst):

- Symptoomgerichte eerste opvang en stabilisatie
 - Algemeen

- Wat zijn de basisvoorwaarden voor opvang (en wat moet er klaar staan) van patiënten met een acute intoxicatie (observatorium, welke monitoring, personeel, diagnostisch en therapeutisch materieel)?
- Wanneer zijn voorafgaande decontaminatie/beschermende maatregelen geïndiceerd bij de opvang van patiënten met een acute intoxicatie?
- Hoe te handelen bij patiënten met een acute intoxicatie wanneer onrust adequate beoordeling onmogelijk maakt?
- Airway en breathing
 - Moet een verlaagde EMV-score reden zijn voor intubatie bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Wat zijn redenen om vroegtijdig te intuberen bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Bij welke patiënten is bloedgasanalyse nodig voor het verifiëren van de oxygenatie (pO_2) en beoordelen van de ventilatie (pCO_2) bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Wat is de optimale opvang van patiënten met een acute opiatenintoxicatie?
- Circulation
 - Wanneer moet bij patiënten met een acute intoxicatie in de diagnostiek en de follow-up een ECG gemaakt worden?
 - Hoe moet het sympathicomimetisch syndroom behandeld worden bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Hoe moet worden omgegaan met sympathicomimetica en pijn op de borst bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Is behandeling van een verbreed QRS-complex altijd noodzakelijk en op welke wijze dient dit te gebeuren bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Bij welke patiënten met een acute intoxicatie is behandeling van verlengde QT-tijd noodzakelijk en op welke wijze dient dit te gebeuren?
 - Wat is bij patiënten met een acute intoxicatie het initiële beleid bij ritmestoornissen?
 - Wat is het initiële beleid bij bradycardie bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Wat is bij patiënten met een acute intoxicatie het initiële beleid bij hypotensie, wat zijn streefwaarden voor de bloeddruk, en wat is de rol van lactaat hierbij?
 - Zijn er specifieke beleidsadviezen te geven bij acute intoxicaties met bètablokkers, calciumantagonisten en TCA's?
- Disability
 - Wat zijn de indicaties voor het uitvoeren van een CT cerebrum bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Is er een plaats voor behandeling met flumazenil, ook wanneer gelet wordt op de gevaren, bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Is er bij patiënten met een acute intoxicatie een plaats voor behandeling met naloxon, ook wanneer gelet wordt op de gevaren? (zie ook Airway en breathing)
 - Hoe kunnen insulten bij patiënten met een acute intoxicatie het beste worden behandeld?
 - Op welke manier dienen hallucinaties en/of onrust behandeld te worden bij patiënten met een acute intoxicatie?

- Environment/exposure
 - Hoe dient hyperthermie te worden behandeld bij patiënten met een acute intoxicatie?
- Vervolgbeleid (diagnostiek, behandeling/observatie)
 - Diagnostiek
 - Wat is de plaats van een urine toxscreen bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Bij welke patiënten dient bij een positieve toxscreen een confirmatietest uitgevoerd te worden ?
 - Wat is de plaats van het bepalen van de paracetamolspiegel of paracetamol in urine toxscreen bij patiënten met een acute intoxicatie?
 - Behandeling
 - Bij welke patiënten met een acute intoxicatie is maagspoelen geïndiceerd?
 - Bij welke patiënten met een acute intoxicatie is behandeling met geactiveerde kool geïndiceerd?
 - Bij welke patiënten met een acute intoxicatie is darmlavage geïndiceerd?
 - Bij welke patiënten met een acute intoxicatie is hemodialyse geïndiceerd?
 - Bij welke patiënten met een acute intoxicatie is behandeling met intralipid geïndiceerd?
 - Observatie
 - Wat is de gewenste observatieduur van patiënten met een acute intoxicatie, en welke factoren zijn hierop van invloed?
 - Welke voorwaarden en faciliteiten zijn nodig tijdens observatie van patiënten met een acute intoxicatie, vanuit medisch oogpunt, maar ook gericht op suïcidaliteit?
 - Waar dient observatie plaats te vinden bij patiënten met een acute intoxicatie, bij wie geen somatische noodzaak tot observatie (meer) bestaat, maar die nog niet te beoordelen zijn voor psychiatrisch onderzoek (interbellum)?
- Juridische adviezen
 - Hoe moet bij patiënten met een acute intoxicatie omgegaan worden met een eventuele wilsverklaring en een wens tot behandelbeperking?
 - Hoe moet bij patiënten met een acute intoxicatie omgegaan worden met weigeren van behandeling door patiënten?
 - Hoe moet bij patiënten met een acute intoxicatie omgegaan worden met weigering van het afwachten van psychiatrische beoordeling in het 'interbellum'?
 - In welke gevallen is het raadzaam bij patiënten met een acute intoxicatie, die kinderen hebben, de kinderbescherming in te lichten?
 - Wat is het juridisch kader ten aanzien van het inspecteren en eventueel afnemen van bezittingen van patiënten met een acute intoxicatie na een suïcidepoging ter preventie van een tweede poging?

Richtlijngebruikers

De doelgroep van deze richtlijn zijn professionals die zich bezig houden met de opvang van patiënten, na een acute intoxicatie, in het ziekenhuis. Hieronder worden in ieder geval verstaan: spoedeisende hulp artsen, internisten (inclusief subspecialisaties zoals internisten acute geneeskunde en intensivisten op de intensive care), anesthesiologen, cardiologen, psychiaters en ziekenhuisapothekers. Maar, ook anderen kunnen deze richtlijn gebruiken.

Totstandkoming werkgroep

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een werkgroep geformeerd, onder voorzitterschap van dr. Kees Kramers, internist-klinisch farmacoloog. In de werkgroep hadden gemandateerde vertegenwoordigers van de belangrijkste beroepsverenigingen die te maken hebben met de opvang van patiënten met een acute intoxicatie zitting. Ook was een vertegenwoordiger van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum lid van de werkgroep. Om het patiëntenperspectief in de werkgroep te waarborgen, is de werkgroep aangevuld met een beleidsadviseur werkzaam bij Patiëntenfederatie Nederland. Tijdens de commentaarronde is een vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie aan de werkgroep toegevoegd en is commentaar van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie toegevoegd. De werkgroep werd procedureel en methodologisch ondersteund door PROVA en logistiek door het bureau van de Nederlandse Internisten Vereniging. De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd vanuit een projectbudget door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

Werkwijze werkgroep

Knelpuntenanalyse

De richtlijnwerkgroep heeft in de eerste werkgroepvergadering knelpunten in de opvang van patiënten met een acute intoxicatie geïnventariseerd. Daarbij is uitgegaan van het ABCDE-systeem als 'kapstok', aangevuld met overige knelpunten. Deze knelpuntenlijst is ter commentaar en aanvulling in een schriftelijke ronde voorgelegd aan de volgende stakeholders:

- Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum
- Nederlandse Internisten Vereniging
- Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie
- Nederlandse Vereniging voor Spoedeisende Hulp Artsen
- Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Patiëntenfederatie Nederland
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie
- Nederlandse Vereniging van Medisch managers Ambulancezorg / Ambulancezorg Nederland
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
- Event Medical Service
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
- Zorgverzekeraars Nederland
- Nefarma
- Inspectie voor de Gezondheidszorg
- Zorginstituut Nederland
- Nederlandse Zorgautoriteit
- Toxicologie.org

De richtlijnwerkgroep heeft de input vanuit de knelpunteninventarisatie geanalyseerd en in de tweede werkgroepvergadering de knelpunten en uitgangsvragen vastgesteld.

Methode richtlijnontwikkeling

De knelpunten en uitgangsvragen zijn uitgewerkt door de verschillende werkgroepleden. Uit explorierend literatuuronderzoek bleek, en dit werd bevestigd door de inhoudelijke experts uit de richtlijnwerkgroep, dat

er voor veel knelpunten geen goede evidence voorhanden zou zijn. Het uitvoeren van bewijzend klinisch onderzoek voor deze knelpunten zou in veel gevallen ook een onhaalbare kaart zijn, gezien de vele versturende en onbekende variabelen die bij acute intoxicaties een rol kunnen spelen.

Derhalve heeft de werkgroep een beperkt aantal vragen aangewezen waarvoor uitgebreid en systematisch literatuuronderzoek heeft plaatsgevonden (verlaagde EMV-score en intubatie, naloxon of intubatie bij opiatenintoxicatie, gebruik flumazenil, behandeling hyperthermie). Bij de uitwerking van deze uitgangsvragen door de richtlijnmethodoloog is uitdrukkelijk aangegeven op welke wijze naar literatuur is gezocht en hoe dit is beoordeeld. Ook na het uitgebreide literatuuronderzoek bleek de beschikbare evidence mager en moest veelal op mechanistische argumenten en klinische redeneringen worden teruggevallen voor het formuleren van aanbevelingen in deze paragrafen. Vanwege de forse kans op vertekening van de resultaten van het literatuuronderzoek, zijn zowel de conclusies als de aanbevelingen niet gegradeerd. De werkgroep constateert dat de evidence over het algemeen van zeer lage kwaliteit is, wanneer gekeken wordt volgens de GRADE criteria (bijvoorbeeld vanwege risk of bias en indirecte studiepopulaties).

Ook bij knelpunten waarvan op voorhand werd verwacht dat er geen evidence zou zijn, en waarbij geen systematisch literatuuronderzoek is uitgevoerd, bleek behoefte aan richtinggevende aanbevelingen. Hierbij is gebruik gemaakt van diverse bronnen (bijvoorbeeld aanpalende evidence) en de mening van experts. Deze knelpunten zijn telkens voorbereid door één of enkele werkgroepleden, waarna door middel van discussie in de richtlijnwerkgroep consensus werd bereikt over het te voeren beleid. Enkele knelpunten zijn door experts van buiten de richtlijnwerkgroep voorbereid. Deze experts zijn genoemd bij de samenstelling van de werkgroep.

De richtlijnwerkgroep is 7 maal bijeen geweest, waarbij conceptteksten werden bediscussieerd en de conceptrichtlijn werd vastgesteld.

Patiëntenparticipatie

De inbreng van het patiëntenperspectief werd gewaarborgd door de afvaardiging van een beleidsadviseur van Patiëntenfederatie Nederland in de richtlijnwerkgroep.

Procedure voor commentaar en autorisatie

De conceptrichtlijn is ter commentaar aangeboden aan alle NIV-leden en de (deelspecialistische) verenigingen die bij de ontwikkeling van de richtlijn betrokken zijn. Daarnaast is de conceptrichtlijn ter commentaar verstuurd aan alle partijen die bij de knelpunteninventarisatie om input gevraagd zijn, evenals aan de KNMG-afdeling juridische zaken. Het binnengekomen commentaar is door de werkgroep beoordeeld en verwerkt in de richtlijn. Tijdens de commentaarronde is de werkgroep uitgebreid met een gemandateerde vertegenwoordiger van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie.

Daarna is de richtlijn ter autorisatie voorgelegd aan de partijen die in de werkgroep vertegenwoordigd zijn. De richtlijn is geautoriseerd door de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging van Spoedeisende Hulp Artsen, de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie, de Nederlandse Vereniging voor Intensive Care, de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie en de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie, en heeft tevens de goedkeuring van de Patiëntenfederatie Nederland.

Implementatie

Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richtlijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en de uitgebreide commentaarronde.

Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Internisten Vereniging gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de richtlijn op hun website te publiceren. De

richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijndatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen. De informatie uit deze richtlijn vormt de input voor de herziening van het Acute Boekje van de Nederlandse Internisten Vereniging.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op evidence en consensus gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Procedure herziening

Jaarlijks wordt door de commissie richtlijnen van de Nederlandse Internisten Vereniging bepaald of actualisatie van de richtlijn nodig is. Indien actualisatie gewenst is, spant de Nederlandse Internisten Vereniging zich om de hiervoor noodzakelijke voorwaarden (bijvoorbeeld financiering, samenstelling werkgroep) te realiseren. Nieuwe of nog niet behandelde knelpunten kunnen aanleiding zijn tot actualisatie van de richtlijn.

Referenties

- Duineveld C, Vroegop M, Schouren L, Hoedemakers A, Schouten J, Moret-Hartman M, et al. Acute intoxications: differences in management between six Dutch hospitals. *Clin Toxicol* 2012; 50: 120-8.
- Lanting LC, Stam C, den Hertog PC. Hoe vaak komt zelf toegebracht letsel voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid toekomst verkenning. Nationaal Kompas Volksgezondheid. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/letsels-en-vergiftigingen/zelftoegebracht-letsel/omvang/>.

Hoofdstuk 2. Symptoomgerichte eerste opvang en stabilisatie

Algemeen

Basisvoorwaarden voor opvang van intoxicatie patiënten

Inleiding

Om te komen tot een oordeel over wat de basisvoorwaarden van een opvangteam op een Spoedeisende Hulp/intensive care zouden moeten zijn bij de opvang van een geïntoxiceerde patiënt moet er een inschatting gemaakt worden van de problemen die men zou kunnen verwachten bij deze patiëntengroep (wat weten we in het algemeen van de geïntoxiceerde patiënt?) en wat de verwachtingen zijn vanuit andere richtlijnen die vanuit hun vakgebied kijken naar de primaire opvang van geïntoxiceerde patiënten (Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS), Medic Advanced Life Support (ALS)). Op basis daarvan kan men de randvoorwaarden geven die gesteld kunnen worden voor de opvang van de geïntoxiceerde patiënt.

In het algemeen kan gesteld worden dat bij de eerste opvang van de geïntoxiceerde patiënt de ABCD-methode gehanteerd dient te worden en dat de problemen bij de bedreiging van een van deze punten adequaat gehandeld dient te worden door juist geschoold personeel met de juiste apparatuur en middelen (o.a. antidota) en een adequate ‘vangnet’ structuur. Daarnaast dient de veiligheid voor patiënt en personeel geborgd te zijn.

Bij geïntoxiceerde of suïcidale patiënten houdt men tijdens de eerste opvang rekening met mogelijk herhaald, onvoorspelbaar suïcidaal gedrag of gevaarlijk gedrag ten gevolge van het intoxicierend middel zelf. De veiligheid van de patiënt dient daarom te worden gegarandeerd door primair te zorgen voor adequaat toezicht. Afhankelijk van de organisatie van de spoedeisende hulp, kan hiervoor worden gezorgd door bijvoorbeeld de patiënt in een ruimte te laten verblijven met zicht vanuit de verpleegkundigenpost of met een raam of camera, of een hulpverlener bij de patiënt aanwezig te laten zijn. Daarnaast moeten gevaarlijke voorwerpen waarmee de patiënt zichzelf (opnieuw) kan verwonden of een poging tot zelfdoding kan ondernemen (bijvoorbeeld scharen, geneesmiddelen, desinfecterende handalcohol of snoeren) voor zover mogelijk uit de opvangruimte te worden verwijderd.

Onderbouwing

Naast grondige kennis over omtrent de ABCD's van een geïntoxiceerde patiënt lijken kennis over de indicaties en beperkingen van interventies die gedaan kunnen worden bij de geïntoxiceerde patiënt onontbeerlijk. [Zimmerman, 2003]

Acute pulmonale problemen komen veel voor bij geïntoxiceerde patiënten. [Wilson, 2004] Hierbij bestaat er een breed scala aan problemen waarbij ademhalingsdepressie en aspiratiepneumonie als gevolg van een verlaagde EMV-score op de voorgrond staan. [Mégarbane, 2013; Wilson, 2004] Dit komt veel voor bij alcoholintoxicaties. [Manini, 2015]

Het cardiaal ‘adverse event’ (cardiale aritmieën en arrest) bij geïntoxiceerde patiënten is een minder gezien fenomeen, maar potentieel dodelijk. [Manini, 2015; Manini, 2012] Daarbij heeft een groot deel van de patiënten een out-of-hospital arrest en een kleiner deel na opname in het ziekenhuis. [Hörburger, 2013; Pell, 2003] Hoewel het weinig voorkomt wordt het wel genoemd als een van de omkeerbare oorzaken van een cardiaal arrest in de richtlijn van de European Resuscitation Council van 2010. [Truhlar, 2015]

Antidota

Stoffen die worden gebruikt om de toxische werking van andere stoffen te antagoneren, worden antidota of tegengiften genoemd. Een belangrijke beperking van antidota is dat de gewenste dosering van een antidotum vaak moeilijk is vast te stellen bij toxines, waarvan het (ongewenste) effect dosisgerelateerd is, en waarbij de ingenomen hoeveelheid onbekend is. Daarnaast verschilt de werkingsduur van antidotum en toxine

dikwijls, waardoor dosistitratie van het antidotum wordt bemoeilijkt. Niettemin kunnen antidota toegevoegde waarde hebben en zelfs levensreddend zijn bij de behandeling van intoxicaties. Voor een overzicht van antidota bij verschillende intoxicaties wordt verwezen naar www.toxicologie.org.

Het toedienen en doseren van antidota geschiedt te allen tijde onder verantwoordelijkheid van de behandelende arts. Aan de toediening moet altijd een medicatieopdracht van de behandelend arts ten grondslag liggen.

Aanbeveling

Opvang van de geïntoxiceerde patiënt dient te geschieden door een team van artsen en verpleegkundigen met expertise en ervaring in advanced life support (ALS) en de klinische toxicologie. Er dient apparatuur klaar te staan om basismonitoring (zoals bloeddruk, hartfrequentie en zuurstofsaturatie) te kunnen voorzien. Tevens dient er de mogelijkheid te bestaan tot telemetrie en dient de opvangruimte veilig te zijn en te voorzien in toezicht. Materiaal en specialisten voor de behandeling van ernstige verstoring in de ABCDE dienen beschikbaar te zijn. Voor vitaal bedreigde patiënten dient de desbetreffende specialist vroegtijdig te worden ingelicht. Daarnaast dient een ziekenhuisapotheker geconsulteerd te kunnen worden en dient er toegang te zijn tot klinisch toxicologische expertise op afstand (bijv. NVIC: 030-2748888). Er dient een psychiater oproepbaar te zijn voor psychiatrische beoordeling van de patiënt en eventueel advies ten aanzien van initiëren en/of voortzetten van vrijheidsbeperkende interventies.

Referenties

- Hörburger D, Kurkciyan I, Sterz F, Schober A, Stöckl M, Stratil P, et al. Cardiac arrest caused by acute intoxication-insight from a registry. *Am J Emerg Med* 2013; 31: 1443-7.
- Manini AF, Hoffman RS, Stimmel B, Vlahov D. Clinical risk factors for in-hospital adverse cardiovascular events after acute drug overdose. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 499-507.
- Manini AF, Nelson LS, Stimmel B, Vlahov D, Hoffman RS. Incidence of adverse cardiovascular events in adults following drug overdose. *Acad Emerg Med* 2012; 19: 843-9.
- Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem Biol Interact* 2013; 206: 444-51.
- Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart* 2003; 89: 839-42.
- Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Eldin Abbas Khalifa G, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015; 95: 148-201.
- Wilson KC, Saukkonen JJ. Acute respiratory failure from abused substances. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 183-93.
- Zimmerman JL. Poisonings and overdoses in the intensive care unit: general and specific management issues. *Crit Care Med* 2003; 31: 2794-801.

Observatie

Aanbeveling

Voor een goede inschatting van de benodigde observatieduur is het van belang om goed te weten wat er is ingenomen. Dit kan middels anamnese, heteroanamnese (ambulanceverpleegkundige (AVP), Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen (GAGS), politie, familie, bekenden) of middels raadpleging van het dossier bij eventuele eerdere opnamen.

Aan de hand daarvan kan een inschatting gemaakt worden van het moment van maximale plasma- en weefselconcentraties (T_{max}). Indien een patiënt zonder symptomen T_{max} is gepasseerd, hoeft hij/zij niet langer geobserveerd te blijven. Helaas kan de T_{max} enorm beïnvloed worden door verschillende factoren, zoals co-ingestie, slow-release preparaten en interacties met andere (genees)middelen.

Een goed advies over de benodigde observatieduur kan verkregen worden bij het NVIC (030-274 88 88, www.vergiftigingen.info, www.toxicologie.org).

Bij een intoxicatie met een onbekend middel en een blijvend symptoomloze patiënt wordt geadviseerd om gedurende 6 uur klinisch te observeren. In verband met het risico op herhaald suïcidaal gedrag tijdens een

observatieperiode dienen bij de geïntoxiceerde, suïcidale patiënt maatregelen te worden genomen om diens veiligheid te garanderen.

Decontaminatie / beschermende maatregelen

De kans op secundaire besmetting van ziekenhuispersoneel bij de opvang van een geïntoxiceerde of chemisch besmette patiënt is klein te noemen. In de periode 2001-2015 is het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) 15 maal om advies gevraagd over het risico van secundaire blootstelling. Het ging daarbij om stoffen als organofosfaten, cyanide en fosgeen.

Ook uit Amerikaanse literatuur blijkt dat gezondheidsklachten als gevolg van secundaire besmetting gering zijn. Horton et al. beschreef in 2003 dat uit de bestudering van 44.000 chemische ongevallen het in circa 2.500 gevallen noodzakelijk bleek om de patiënt naar het ziekenhuis te vervoeren. [Horton, 2003] In zes gevallen werden door in totaal 15 ziekenhuispersoneelsleden klachten gemeld. [Groot, 2015] In zijn vervolgstudie uit 2008, waarbij ruim 33.000 chemische incidenten werden beschreven, werd slechts één melding gemaakt van gezondheidseffecten bij ziekenhuispersoneel. [Horton, 2008] De secundaire besmettingen waren het gevolg van o.a. fluorwaterstofzuur, chloorgas, grondstoffen voor de productie van methamfetamine en pepperspray.

Secundaire besmetting vindt met name plaats door aanraking van de huid, kleding of braaksel van de patiënt. Daarnaast kan er inhalatie plaatsvinden van vluchtige vloeistoffen, gassen (deze zijn meestal verdampt bij aankomst op de Spoedeisende Hulp) en stofdeeltjes. Ook zijn er casussen beschreven waarbij zorgverleners door directe mond-op-mond beademing zijn blootgesteld aan chemicaliën uit de uitgeademde lucht en resten in de mond. [Koksal, 2002] Klachten van blootgesteld ziekenhuispersoneel zijn vaak mild en van voorbijgaande aard: prikkende ogen en huidirritatie. Daarnaast kunnen hoofdpijn, duizeligheid en maag- en darmklachten voorkomen. [Andrews, 1989]

Persoonlijke beschermingsmaatregelen in de vorm van werkkleding, schort, handschoenen en mondkapje worden in de meeste gevallen voldoende geacht bij opvang van de geïntoxiceerde patiënt. Risico's kunnen verkleind worden door zorgverleners te laten werken in goed geventileerde ruimtes en regelmatig te laten wisselen. Bij direct contact met gevaarlijke stoffen, via bijvoorbeeld braaksel, dient men de contactplaats goed te wassen met water en zeep. [Little, 2004] Tevens is het van belang deze patiëntengroep op te vangen in een klein gedeelte van de Spoedeisende Hulp en de afstand tussen de triageruimte en de decontaminatieplek zo klein mogelijk te houden. [ZonMw, 2009]

Het is vaak lastig om bij opvang van de chemisch besmette patiënt meteen te achterhalen om welke stoffen het gaat. Het is dan raadzaam om dan te denken in toxidromen zodat een inschatting gemaakt kan worden om welke stof het zou kunnen gaan en welke orgaansystemen eventueel aangedaan zijn. Ook hiervoor kan men het NVIC raadplegen (tel: 030-2748888).

Blijkens de literatuur betreft de decontaminatie en de eventuele secundaire besmetting alleen intoxicaties die verder niet in deze richtlijn worden besproken. Daarom zijn ze onderstaand maar kort besproken.

De vijf toxische syndromen m.b.t. chemische of industriële middelen zijn: [Tomassoni, 2015]

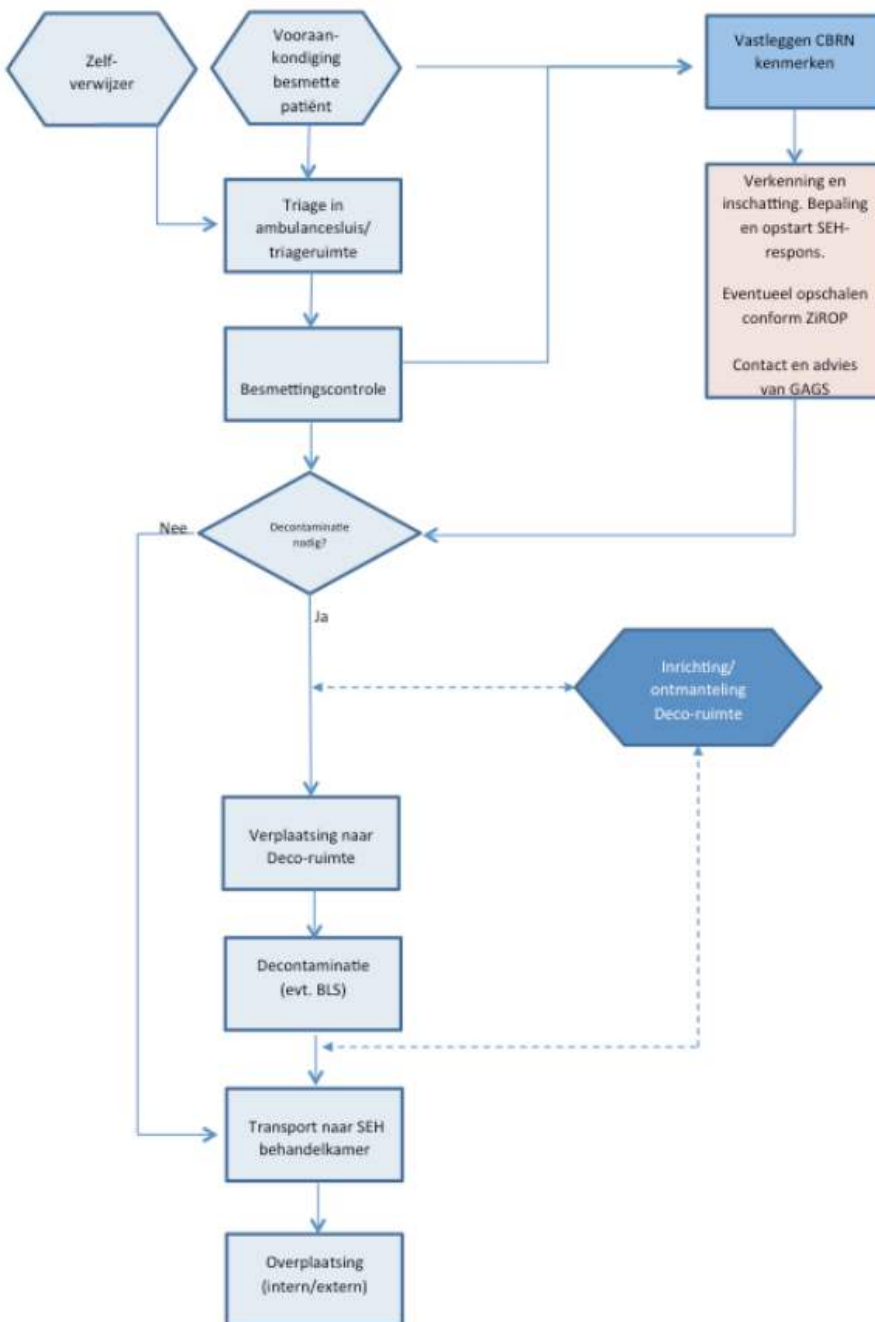
1. irriterende gassen toxidroom (zoals chloor, ammoniak)
2. asfyxiërende (verstikkende) stoffen toxidroom (zoals koolmonoxide, cyanide)
3. cholinerg toxidroom (zoals organofosfaten en carbamaten)
4. corrosieve (bijtende) stoffen toxidroom (zoals zoutzuur, waterstofperoxide)
5. koolwaterstoffen en gehalogeneerde koolwaterstoffen toxidroom (zoals benzine, chloroform, lampenolie)

Mocht er een vermoeden bestaan op komst van een patiënt (of patiënten) waarbij decontaminatie dan wel extra beschermende maatregelen nodig zijn anders dan de standaardbescherming die voorradig is op een

Spoedeisende Hulp kan men contact op nemen met de Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen (GAGS). Deze adviseur heeft specialistische kennis over de korte- en langetermijneffecten van blootstelling aan chemische, biologische, radiologische of nucleaire stoffen (CBRN).

Alhoewel er meestal maar één of twee chemisch besmette/geïntoxiceerde patiënten tegelijk worden opgevangen op de SEH zijn ziekenhuizen in Nederland verplicht om zich voor te bereiden op (chemische) rampen en ongevallen. De handelwijze in deze gevallen wordt lokaal beschreven in het zogeheten *Ziekenhuizen Rampen Opvang Plan (ZiROP)*. De dienstdoende GAGS is te bereiken via de meldkamer van de lokale ambulancedienst.

Bij vragen of onduidelijkheden over decontaminatie en beschermende maatregelen voor specifieke intoxicatie gevallen kan contact op worden genomen Het Nationale Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC).



*CBRN= Chemische, Biologische, Radiologische, Nucleaire
Bron: Regionale handreiking 'Opvang chemisch besmette patiënten op SEH. Kennis platform CBRN, TraumaNet AMC-Netwerk Acute Zorg, VuMC (2013)*

Conclusie

Bij de opvang van een geïntoxiceerde of chemisch besmette patiënt is de kans op secundaire besmetting klein. Normale hygiënische voorzorgsmaatregelen zijn meestal afdoende.

Aanbeveling

Bij onduidelijkheid ten aanzien van eventuele besmetting of decontaminatie moet contact op worden genomen met de Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen (GAGS) of het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC, tel 030-2748888).

De patiënt dient in dat geval benaderd te worden met beschermende kleding, de ruimtes dienen goed geventileerd te zijn en personeel dient geen lange perioden in de ruimte met de patiënt te blijven. Mond op mond beademing moet worden vermeden, en voor beademing moeten de daarvoor benodigde middelen (ambu, kap) worden gebruikt.

In geval van opvang van meerdere geïntoxiceerde patiënten tegelijkertijd en onvoldoende decontaminatie mogelijkheden, dienen patiënten verwezen te worden naar een daarvoor geëquipeerd ziekenhuis.

Referenties

- Andrews JM, Sweeney ES, Grey TC, Wetzel T. The biohazard of cyanide poisoning during postmortem examination. *J Forensic Sci* 1989; 34: 1280-4
- Groot de R, Leenders M, Meulenbelt J, van Zoelen G. Risico's chemische besmette patiënt vallen mee. *Medisch contact* 2015; 24: 1179-81.
- Horton DK, Berkowitz Z, Kaye WE. Secondary contamination of ED personnel from hazardous materials events, 1995-2001. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 199-204.
- Horton DK, Orr M, Tsongas T, Leiker R, Kapil V. Secondary contamination of medical personnel, equipment, and facilities resulting from hazardous materials events, 2003-2006. *Disaster Med Public Health Prep* 2008; 2: 104-13.
- Koksai N, Buyukbese MA, Guven A, Cetinkaya A, Hasanoglu HC. Organophosphate intoxication as a consequence of mouth-to-mouth breathing from an affected case. *Chest* 2002; 122:740-1.
- Little M, Murray L. Poison Information Centres of New South Wales, Western Australia, Queensland, New Zealand, and the Australian Capital Territory. Consensus statement: risk of nosocomial organophosphate poisoning in emergency departments. *Emerg Med Australas* 2004; 16: 456-8.
- Tomassoni AJ, French RN, Walter FG. Toxic industrial chemicals and chemical weapons: exposure, identification, and management by syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2015; 33: 13-36.
- ZonMw. Leidraad CBRN, ZonMw (2009). <http://www.zonmw.nl/nl/publicaties/detail/leidraad-cbrn/>

Weigering van behandeling, vrijheidsbeperkende interventies en psychiatrische beoordeling van patiënten met een intoxicatie op de SEH

Algemeen

Snelle inventarisatie en zo nodig ondersteuning van de vitale functies is bij de opvang van patiënten met een intoxicatie op de SEH van groot belang. Bij een geïntoxiceerde patiënt met een verlaagd bewustzijn moet er direct gehandeld worden, terwijl adequaat interveniëren complexer zal zijn bij patiënten die geagiteerd of verward zijn of die behandeling om welke reden dan ook weigeren. Hoewel opwindingsstoelstanden en verzet tegen behandeling het gevolg kunnen zijn van een (onderliggende) psychiatrische stoornis, kan dergelijk gedrag ook een uiting zijn van een ernstige intoxicatie of een somatische complicatie daarvan. Voorbeelden zijn een geagiteerd delier na gebruik van cocaïne bij een patiënt bekend met een psychotische stoornis, hyperthermie na gebruik van bijvoorbeeld nieuwe psychoactieve stoffen en een delier op basis van GHB-onttrekking. Het is daarom juist ook bij agressieve of verwarde patiënten van groot belang om de vitale functies ondanks agitatie of weigering van zorg snel en adequaat te onderzoeken en zo nodig te ondersteunen. Daar komt bij dat het geagiteerd delier zelf levensbedreigend kan zijn.

Verzet tegen noodzakelijke initiële diagnostiek of behandeling en weigering van vervolgdagnostiek of behandeling na eerste opvang

Eerste opvang en stabilisatie kan in eerste instantie onmogelijk zijn in verband met opwinding of actief verzet. Wanneer de-escalatietechnieken onsuccesvol zijn, zal professionele assistentie van de ziekenhuisbewaking of de politie soms nodig zijn om noodmedicatie toe te dienen en/of vrijheidsbeperkende interventies (VBI's) zoals fixatie toe te passen. Onder de-escalatietechnieken worden gedragsmatige interventies verstaan die gericht zijn op contact maken met de patiënt, creëren van een werkrelatie en voorkomen van confrontatie (Hoofdstuk 4). VBI's vinden plaats onder de Wet op de Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO) en zijn primair gericht op het mogelijk maken van noodzakelijke inventarisatie van de vitale functies en zo nodig somatische ondersteuning.

Als vervolgens blijkt dat de patiënt door bijvoorbeeld sedatie, bewustzijnsschommelingen, cognitieve stoornissen of psychotische belevingen geen adequaat (behandel)gesprek kan voeren, kan worden uitgegaan van wilsonbekwaamheid ter zake: de patiënt is niet in staat om zich als partner op te stellen in het informed consent proces. Wanneer een geïntoxiceerde patiënt zich tegen levensreddende somatische inventarisatie en ondersteuning verzet, of wanneer de eerste inventarisatie succesvol heeft plaatsgevonden en de patiënt verdere somatische ondersteuning weigert of een ontslagwens heeft, dient vastgesteld te worden of de patiënt blijf geeft van een redelijke waardering van de belangen ter zake en dus of het verzet of het weigeren het gevolg is van een wilsbekwame beslissing.

Indien de patiënt wilsonbekwaam wordt geacht ten aanzien van verzet tegen of weigering van noodzakelijke (vervolg)diagnostiek of (vervolg)behandeling, zoekt de behandelaar conform de WGBO zo mogelijk vervangende toestemming. In volgorde zijn dit 1) een door de rechter benoemd vertegenwoordiger, 2) een door de patiënt aangewezen vertegenwoordiger, 3) een persoon die schriftelijk gemachtigd is door de patiënt, 4) de echtgenoot of partner van de patiënt, 5) een ouder, kind, broer of zus van de patiënt. Bij wilsonbekwame patiënten met een intoxicatie beoordeelt de behandelend arts op de SEH op basis van de somatische toestand van de patiënt of plaatsvervangende toestemming eerst kan worden verkregen of dat er onverwijld als goed hulpverlener in het kader van de WGBO somatisch gehandeld moet worden, desnoods onder dwang, om (potentieel) ernstig nadeel, blijvend letsel of zelfs overlijden te voorkomen.

Bij het toepassen van somatische dwang houdt de behandelaar rekening met de specifieke mogelijkheden die de WGBO daartoe biedt en de juridische principes doelmatigheid, subsidiariteit en proportionaliteit (zie hoofdstuk 4). Tot slot moet bij suïcidale, geïntoxiceerde patiënten altijd worden overwogen dat het verzet of de weigering het gevolg zou kunnen zijn van de psychopathologie die op de eerste plaats heeft geleid tot een tentamen suïcidii (TS); dit zou daarom meegewogen moeten worden in de wilsbekwaamheidsbeoordeling.

In de context van een TS komt het wel eens voor dat de behandelend arts op de SEH twijfelt aan de wilsbekwaamheid van de patiënt. Bijvoorbeeld een patiënt die na een milde intoxicatie met een tricyclisch antidepressivum (TCA) een korte opname voor hartritmebewaking weigert en met ontslag wil gaan, terwijl er geen grove oordeels- of kritiekstoornissen zijn. In dergelijke gevallen dient een (consultatief) psychiater in consult gevraagd te worden voor medebeoordeling van de wilsbekwaamheid. Het doel van een dergelijke beoordeling is om vast te stellen of er sprake is van acuut somatisch gevaar ten gevolge van psychopathologie. Bij gebleken somatisch gevaar als gevolg van psychopathologie kan een gedwongen opname middels een inbewaringstelling (IBS) nodig zijn om de noodzakelijke somatische diagnostiek en behandeling op een daarvoor geschikte psychiatrische afdeling (bijvoorbeeld een PAAZ of een MPU) mogelijk te maken. Deze constructie geldt echter niet voor de patiënt met twijfelachtige wilsbekwaamheid bij wie acuut somatisch gevaar dreigt waardoor hij/zij kan komen te overlijden: de WGBO is leidend hierin en voorziet in somatische dwangbehandeling als goed hulpverlener mits er wordt voldaan aan een aantal voorwaarden (zie hoofdstuk 4).

Wilsverklaring

Het is mogelijk dat een patiënt zich op de SEH presenteert met een wilsverklaring die in de vorm van een schriftelijk, eerder opgesteld document is vastgelegd. De behandelend arts op de SEH dient zo'n schriftelijke verklaring in principe te respecteren mits er sprake is van een heldere, op de situatie toegesneden verklaring van de patiënt waaruit blijkt dat hij/zij op het moment van opstellen van de wilsverklaring (nog) wilsbekwaam was. Bij personen die geïntoxiceerd zijn, al dan niet als gevolg van een TS, is de beoordeling van de wilsbekwaamheid bepalend voor het handelen van de arts. Beoordeling van de wilsbekwaamheid vergt daarbij een zorgvuldige afweging, wat overigens ook geldt voor situaties waarin een schriftelijke wilsverklaring aanwezig is, maar waarvan niet kan worden vastgesteld of de persoon op het moment van opstellen wilsbekwaam was. Bij twijfel over de wilsbekwaamheid én de aanwezigheid van acuut somatisch gevaar heeft de arts de verantwoordelijkheid om eerst somatisch te handelen.

Vrijheidsbeperkende interventies en veiligheid

Na eerste opvang en stabilisatie dient een vervolgbeleid ten aanzien van VBI's, bewaking, observatie en het betrekken van het systeem (partner, familie, vrienden) te worden gemaakt. Dit geldt des te meer voor intoxicaties in het kader van suïcidaal gedrag waarbij langer verblijf op de SEH nodig is. Het vervolgbeleid zal onder andere worden bepaald door 1) de ernst van het suïcidale gedrag, 2) individuele patiëntkarakteristieken in termen van psychopathologie, psychiatrische voorgeschiedenis en risicofactoren voor suïcidaal gedrag, 3) de mogelijkheden tot en ervaring met fixatie en (camera) bewaking op de SEH en 4) de verwachte overbruggingstijd tot een psychiatrische beoordeling kan plaatsvinden.

De SEH-verpleegkundigen en poortspecialist spannen zich maximaal in om de patiënt in het ziekenhuis te houden zodat de (consultatief) psychiater kan beoordelen of het gevaar op een recidief suïcidepoging is geweken. Is er sprake van een medische noodsituatie dan dient de zorgverlener op de SEH volgens de WGBO op te treden als een goed hulpverlener en in die situatie mag de patiënt tegen zijn wil in gedwongen worden te blijven op de SEH. Bij een patiënt die mogelijk nog steeds suïcidaal is, is sprake van zo'n medische noodsituatie. De eigen veiligheid staat daarbij voorop. De zorgverlener op de SEH zal in eerste instantie al pratend de patiënt trachten te overtuigen om te blijven. Volgens de WGBO moet de hulpverlener immers het minst ingrijpende doen om het gevaar voor de patiënt af te wenden. De familie van patiënt kan wellicht helpen. Daarnaast kan de bewaking van het ziekenhuis ingeschakeld worden, de (consultatief) psychiatrisch verpleegkundige, een PAAZ-verpleegkundige en/of zo nodig zelfs de politie. De invulling van de wijze waarop de psychiater bij deze patiëntengroep wordt betrokken dient echter op lokaal niveau te worden georganiseerd. Voor verpleegkundigen is een handreiking 'Vrijheidsbeperking in het ziekenhuis?' beschikbaar, zie hiervoor: http://www.venvn.nl/Portals/1/Nieuws/2014%20Documenten/WEB_VenVN_Handl_VBI.pdf. Als de patiënt toch is weggelopen en tegenhouden niet lukte, of het te gevaarlijk was om de patiënt tegen te houden, wordt met de gegevens die ten tijde van het weglopen voorhanden waren ingeschat of de politie en/of ambulancedienst gebeld moet worden. Contact met deze instanties heeft uitsluitelijk ten doel om de patiënt terug te brengen of terug te laten brengen door de ambulancedienst voor psychiatrische beoordeling en/of somatische diagnostiek. Meestal zal ingeschat worden dat het noodzakelijk is dat de patiënt terugkomt omdat niet met zekerheid gezegd kan worden dat hij/zij niet meer suïcidaal is of somatisch bedreigd.

Psychiatrische beoordeling

Adequate psychiatrische beoordeling naar aanleiding van suïcidaal gedrag is soms niet mogelijk tijdens verblijf op de SEH. Een belangrijke reden hiervoor is tijdelijke onbetrouwbaarheid van het psychiatrisch onderzoek als gevolg van de effecten van psychoactieve middelen (bijvoorbeeld sedatie of stoornissen van de aandacht-, concentratie- of geheugenfunctie). Dit laat onverlet dat het gedrag van patiënten na een intoxicatie zodanig bizar, ontregeld, of onverklaarbaar kan zijn dat dit aanleiding is op de SEH of afdeling meteen een psychiatrische beoordeling te vragen. Indien er een somatische opname-indicatie bestaat worden dergelijke patiënten bij voorkeur opgenomen op een somatische afdeling die beschikt over de geïndiceerde somatische

en psychiatrische expertise en waar de veiligheid van de patiënt kan worden gewaarborgd. De voorkeur gaat hierbij uit naar een medisch-psychiatrische unit (MPU), een psychiatrische afdeling in een algemeen ziekenhuis (PAAZ) of een reguliere somatische afdeling waar adequaat toezicht mogelijk is. Soms bestaat er ondanks een intoxicatie geen somatische opname-indicatie, maar is adequate psychiatrische beoordeling evenmin mogelijk in verband met (passagere) sedatie of cognitieve stoornissen als gevolg van psychoactieve middelen. Ook voor deze groep patiënten geldt dat zij worden opgenomen op een afdeling waar de veiligheid van de patiënt in termen van bewaking en observatie kan worden gewaarborgd, ten einde de patiënt psychiatrisch te beoordelen zodra dat mogelijk is. Ongeacht het type afdeling waar de patiënt wordt opgenomen, is het noodzakelijk om een helder beleid ten aanzien van de veiligheid voor de patiënt en het personeel (bijvoorbeeld VBI en observatie) met een (consultatief) psychiater te formuleren.

Fouilleren en afnemen van persoonlijke eigendommen

Zorgverleners dienen zorgvuldig om te gaan met een ingrijpende handeling als fouilleren omdat deze de autonomie en de privacy van de patiënt aantast. Als het mogelijk is dient de patiënt expliciet om zijn/haar toestemming te worden gevraagd en dient de reden voor het fouilleren te worden uitgelegd. Fouilleren mag dus niet als een standaardhandeling bij patiënten met een intoxicatie worden beschouwd en de hulpverlener moet aannemelijk kunnen maken waarom hij/zij denkt dat fouilleren noodzakelijk is (bijvoorbeeld een suïcidepoging met een mes of ander object). De hulpverlener laat de beslissing om te handelen sturen door de algemeen juridische principes doelmatigheid, subsidiariteit en proportionaliteit.

Met onderzoek aan de kleding wordt bedoeld dat de zorgverlener voelt of een patiënt een voorwerp in of onder de kleding draagt terwijl de zorgverlener tijdens een onderzoek aan het lichaam controleert of een patiënt een voorwerp in de mond, neusholte of oren heeft gestopt. Bij vrouwelijke patiënten betreft laatstgenoemde ook het controleren van de bh. In zeer uitzonderlijke situaties kan een inwendig onderzoek noodzakelijk zijn: dit moet altijd door een arts worden uitgevoerd, die bij voorkeur hetzelfde geslacht heeft als de patiënt. Fouilleren wil zeggen dat een hulpverlener voelt of een patiënt een voorwerp heeft verstopt in of onder de kleding of in het lichaam. Hierbij gaat het om voorwerpen waarmee men verwondingen of schade kan veroorzaken, bijvoorbeeld vuurwapens, een zakmes, schaar, vork, aansteker of potlood. Daarnaast kan het zoeken naar drugs die bestemd zijn voor inname een doel van fouilleren zijn. Hoewel fouilleren in principe een bevoegdheid van opsporingsbeamten is, kunnen ook hulpverleners soms hiermee in aanraking komen.

Een wilsbekwame patiënt mag in principe alleen worden gefouilleerd met diens expliciete toestemming. Wanneer een patiënt weigert mag er dus niet worden overgegaan tot fouilleren. Dit geldt ook voor de wilsbekwame geïntoxiceerde patiënt die zich presenteert op de SEH. Een uitzondering hierop is een situatie die direct gevaarlijk is voor de gezondheid van de patiënt zelf of voor anderen: onder dergelijke omstandigheden mogen zorgverleners ingrijpen, ook zonder toestemming van de patiënt. Bijvoorbeeld als een patiënt zichzelf of anderen ernstig wil verwonden met een schaar mag die schaar worden afgepakt en mogen hulpverleners kijken of de patiënt een ander gevaarlijk object bij zich heeft. In dergelijke situaties is het aan te bevelen de beveiligingsdienst van het ziekenhuis in te schakelen (of, indien nodig, de politie). Hulpverleners mogen gevaarlijke voorwerpen afnemen bij patiënten die wilsonbekwaam ter zake worden geacht. Daarvoor kan fouillering nodig zijn, ook als een patiënt het er niet mee eens is. Een heel gewoon voorwerp, zoals een vork, kan ook gevaarlijk zijn omdat men daar iemand mee kan verwonden. De zorgverlener beslist in welke situatie een voorwerp gevaarlijk is. De redenen voor en overwegingen bij het fouilleren van de patiënt worden altijd duidelijk en onderbouwd genoteerd in het patiëntdossier (zie www.dwangindezorg.nl). Wanneer een gevaarlijk voorwerp wordt afgenomen dient de patiënt een ontvangstbewijs daarvan te ontvangen voor zolang het voorwerp in bewaring blijft. Bezittingen die een patiënt volgens de wet niet in bezit mag hebben (wapens, drugs) worden afgegeven aan de politie (via de beveiligingsdienst van het ziekenhuis) zonder dat hierbij persoonsgegevens van de patiënt worden verstrekt. Hierbij kan het gaan om voorwerpen die zowel

na het fouilleren (al dan niet met toestemming) als per ongeluk tijdens opvang op de SEH worden gevonden. Anderzijds kunnen er bij de patiënt gevaarlijke maar niet verboden voorwerpen zoals stanleymessen, zakmessen, schroevendraaiers, honkbalknuppels e.d. worden aangetroffen. Het verdient aanbeveling aan patiënten via borden en folders kenbaar te maken dat ze dergelijke voorwerpen in bewaring dienen te geven bij de receptie of beveiligingsdienst, met vermelding van de regels voor teruggave. Weigert de patiënt dit, dan kan de veiligheid van de zorgverleners niet worden gewaarborgd en kan worden besloten de patiënt niet toe te laten als de somatische toestand dat toestaat. Indien de somatische toestand weigering niet toestaat, kunnen dergelijke voorwerpen met behulp van de bewaking alsnog worden verwijderd om noodzakelijke eerste opvang mogelijk te maken.

Aanbeveling

1. *Bij agressieve of verwarde patiënten is het juist van groot belang om de vitale functies ondanks agitatie of weigering van zorg snel en adequaat te onderzoeken en zo nodig te ondersteunen. Soms is daartoe onder somatische dwang toedienen van sederende medicatie nodig. De behandelaar moet daarbij rekening houden met de specifieke mogelijkheden die de WGBO daartoe biedt en de juridische principes doelmatigheid, subsidiariteit en proportionaliteit.*
2. *Voor adviezen rondom wilsbekwaamheid wordt verwezen naar Hoofdstuk 4. Juridische aspecten.*
3. *Na eerste opvang en stabilisatie dient een vervolgleid ten aanzien van vrijheidsbepalende interventies, bewaking, observatie en het betrekken van het systeem (partner, familie, vrienden) te worden gemaakt, met name bij intoxicaties vanwege suïcidaal gedrag. Ongeacht het type afdeling waar de patiënt wordt opgenomen, is het noodzakelijk om een helder beleid ten aanzien van de veiligheid voor de patiënt en het personeel (bijvoorbeeld vrijheidsbepalende interventies en observatie) met een (consultatief) psychiater te formuleren.*
4. *Een wilsbekwame patiënt mag in principe alleen worden gefouilleerd met diens expliciete toestemming, tenzij de situatie direct gevaarlijk is voor de gezondheid van de patiënt zelf of anderen.*

Referenties

- Handreiking voor de beoordeling van wilsbekwaamheid, Rijksoverheid, 2007.
- Van Hemert AM, Kerkhof AJFM, de Keijser J, Verwey B, van Boven C, Hummelen JW, et al., Multidisciplinaire Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Suïcidaal Gedrag, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), Nederlands Instituut van Psychologen (NIP), Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN), 2012.
- Vinkers CH, Van de Kraats GB, Biesart M, Tijdink JK. Is mijn patiënt wilsbekwaam? Volg de leidraad. Ned Tijdschr Geneeskd 2014; 158: A7229.
- Witmer JM, de Roode RP. Implementatie van de WGBO. Van wet naar praktijk. Deel 2: informatie en toestemming. De Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst (KNMG). 2004.

Medicamenteuze behandeling van gedragsontregeling bij patiënten met een intoxicatie op de SEH

Inleiding

Gedragsontregeling bij geïntoxiceerde patiënten kan het gevolg zijn van de intoxicatie op zichzelf maar ook door eventuele somatische complicaties daarvan (bijvoorbeeld onrust bij hypoxie). Daarnaast dienen differentiaal diagnostisch somatische en psychiatrische comorbiditeit en onttrekking van verslavende middelen zoals GHB of opiaten te worden overwogen. [Taylor, 2015; Calver, 2013] De presenterende symptomen zijn daarom leidend in de keuze voor een medicamenteuze interventie. Acute medicamenteuze interventies, oftewel ‘noodmedicatie’ of ‘ingrijpmedicatie’, hebben dus bij voorkeur een snel, effectief en breed, maar veilig farmacologisch profiel omdat zij primair gericht zijn op het beheersbaar maken van een potentieel gevaarlijke situatie of het mogelijk maken van een behandelrelatie, somatische diagnostiek en/of een eventuele behandeling. [Janicak, 2011]

Psychofarmaca kunnen voor toepassing bij patiënten met een intoxicatie op basis van hun farmacodynamische (PD) effecten grofweg in twee groepen worden verdeeld: enerzijds de sedativa (zoals benzodiazepinen

(BZD's) en promethazine) en anderzijds de antipsychotica. [Taylor, 2015] In het algemeen kan worden gesteld dat sedativa een breed dempend effect hebben door de prikkelbaarheid van neuronen te verminderen en angst en (fysiologische) stress ten gevolge van autonome activatie te onderdrukken, terwijl antipsychotica neurotransmitters moduleren die betrokken zijn bij psychotische symptomen, stemmingsontregeling en impulscontrole in het cortico-meso-limbisch systeem. [Janicak, 2011] De BZD's zijn positief allosterische modulators (PAM's) van de centrale BZD-receptor: zij versterken hierdoor het fysiologische effect van endogeen gamma-aminoboterzuur (GABA) waardoor zij non-selectieve inhibitoire effecten op het centraal zenuwstelsel hebben. Er bestaan geen noemenswaardige verschillen in termen van PD tussen individuele BZD's: zij hebben zonder uitzondering dosisafhankelijke, centraal remmende effecten, waarbij bij oplopende doseringen anxiolyse, spierrelaxatie, amnesie, overmatige sedatie, coma en ademhalingsonderdrukking optreden. De combinatie van BZD's, alcohol en centraal dempende medicatie kan het sederende effect van de BZD's versterken. Er zijn belangrijke verschillen in termen van farmacokinetiek (PK) tussen de BZD's onderling. [Janicak, 2011] Promethazine is een sederend antihistaminicum op basis van sterke affiniteit voor de centrale histamine-1-receptor (H_1), met sterke (centrale en perifere) anticholinerge effecten. [Farmacotherapeutisch Kompas] Haloperidol is een eerstegeneratie antipsychoticum met een sterke affiniteit voor de postsynaptische dopamine-2-receptor (D_2) in de centrale dopaminerge pathways waar het als antagonist optreedt. Daarnaast heeft het bescheiden (centrale en perifere) anticholinerge, antihistaminerge en antiadrenerge effecten. [Farmacotherapeutisch Kompas, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen]

De keuze voor een psychofarmakon als noodmedicatie bij patiënten met een intoxicatie zal primair afhangen van de aard van de (verdachte) intoxicatie en eventueel comorbide somatische ziekten. Daarnaast dienen het farmacodynamisch profiel, inclusief nadelige effecten (bijvoorbeeld vertroebeling van het neurologisch beeld, cardiovasculaire effecten, oversedatie), en farmacokinetische overwegingen (T_{max} , $T_{1/2}$, metaboliëten) in overweging te worden genomen.

Bij onttrekkingsverschijnselen in het geval van GHB- en opiatenafhankelijkheid, zijn bovenstaande psychofarmaca over het algemeen weinig effectief. [NISPA, 2013] Gezien de ernst en mogelijke complicaties van het onttrekkingsyndroom bij deze middelen zijn specifieke behandeladviezen voor GHB- en opiatenonttrekking in de richtlijn opgenomen. [NISPA, 2013]

Het Excited Delirium Syndrome (EDS) is een relatief zeldzaam toestandsbeeld dat gekenmerkt wordt door extreem agressief of gewelddadig gedrag bij een veranderde bewustzijnsstoestand. Het klinische beeld manifesteert zich als een opwindingsdelier met autonome disregulatie, dat gepaard gaat met tachypneu, tachycardie en hypertensie, en waarbij hyperthermie, metabole acidose en rhabdomyolyse kunnen optreden. Daarnaast zijn patiënten met een EDS buitengewoon onrustig, opgewonden, prikkelbaar of angstig, transpireren zij sterk en zijn zij ongevoelig voor pijnprikkels en onvermoeibaar ondanks buitengewone fysieke inspanning (bijvoorbeeld vechten met politie of hulpverleners). Ook is communicatie met de patiënt vaak niet mogelijk, kunnen patiënten zich aangetrokken voelen tot hard geluid of fel licht en zijn zij geneigd om glazen voorwerpen te vernielen. EDS kan leiden tot plotselinge dood, waarschijnlijk als gevolg ventriculaire ritmestoornissen door een combinatie van stimulantiegebruik en autonome hyperactivatie. Data wat betreft de incidentie van EDS zijn beperkt, mede doordat er geen consensus bestaat over de precieze symptomatologie en pathofysiologie. Desondanks heeft het American College of Emergency Physicians (ACEP) EDS inmiddels als diagnostische entiteit geaccepteerd. [ACEP, 2009] De pathofysiologie van EDS is waarschijnlijk multifactorieel van aard en de individuele risicofactoren voor het ontwikkelen daarvan zijn vooralsnog onbekend. Wel zijn er aanwijzingen dat EDS relatief vaak voorkomt in de context van een intoxicatie met stimulerende middelen in het algemeen en (meth)amfetaminen en cocaïne in het bijzonder.

Wetenschappelijke onderbouwing

Gedragstoornissen bij patiënten met een intoxicatie gaan relatief vaak gepaard met wilsonbekwaamheid. Betrouwbaar, gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van psychofarmaca is daarom

beperkt. De bewijslast berust dan ook op een combinatie van beperkt systematisch onderzoek, ervaring/expert opinion en (theoretische) farmacologische overwegingen. [Taylor, 2015]

De Britse National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) beveelt het gebruik van lorazepam i.m. of haloperidol gecombineerd met promethazine i.m. aan voor situaties waarin snelle sedatie noodzakelijk is en de-escalatie interventies onsuccesvol waren. [NICE, 2015] Bij de keuze voor een noodmiddel dient rekening te worden gehouden met comorbide somatische aandoeningen en/of zwangerschap, eerdere respons op een specifiek middel, eerdere bijwerkingen op een specifiek middel, eventuele geneesmiddelinteracties en de eventuele voorkeur van de patiënt. Waar deze informatie ontbreekt of als een patiënt eerder nooit een antipsychoticum heeft gehad, wordt geadviseerd enkel gebruik te maken van lorazepam i.m.. Alleen wanneer lorazepam niet effectief blijkt, eventueel na een herhaalde gift, wordt geadviseerd haloperidol toe te passen. De combinatie haloperidol en promethazine wordt afgeraden bij aanwijzingen voor cardiovasculaire aandoeningen (inclusief een verlengd QTc interval; zo mogelijk wordt vooraf een ECG gemaakt), of bij het ontbreken van een ECG. In dat geval wordt alleen lorazepam aanbevolen. In alle gevallen dienen patiënten nauw (ieder half uur) te worden gemonitord op bijwerkingen, bloeddruk en hartslag, ademhalingsfrequentie, temperatuur, uitdrogingsverschijnselen en bewustzijn. Indien hoge doseringen noodzakelijk waren voor sedatie, de patiënt (over)gesedeerd is, of de patiënt drugs en/of alcohol gebruikt heeft wordt een observatiefrequentie van 15 minuten aanbevolen.

Er zijn een aantal relatief grote RCT's uitgevoerd die verschillende medicamenteuze interventies bij 'real-life' patiënten in de acute setting hebben onderzocht. Met sedatie als primaire uitkomstmaat werden de volgende medicamenteuze interventies onderzocht:

1. olanzapine 5 mg i.v. + midazolam 2,5–5 mg i.v. en droperidol 5 mg i.v. + midazolam i.v. vs midazolam i.v. 2,5–5 mg, n=336 [Chan, 2013]
2. midazolam i.m. (7,5–15 mg) vs. haloperidol 5–10 mg i.m. + promethazine 50 mg i.m. (TREC1), n=151 [Huf, 2007]
3. olanzapine 10 mg i.m. vs. haloperidol 5–10 mg i.m. + promethazine 25-50 mg i.m. (TREC1), n=300 [TREC, 2003]
4. haloperidol 5–10 mg i.m. + promethazine 50 mg i.m. vs. haloperidol 5–10 mg i.m.; n=311 [Raveendran, 2007]
5. haloperidol 10 mg + promethazine 15–50 mg i.m. vs lorazepam 4 mg i.m. (TREC2), n=200 [Alexander, 2004]
6. Droperidol 2,5-5mg i.v. vs midazolam 2,5-5mg i.v. [Knott, 2006]
7. Droperidol 10 mg i.m. vs midazolam 10mg i.m. vs beide (5 + 5 mg) i.m. [Ibsister, 2010]

In deze serie 1) leidde midazolam tot snellere maar korter durende sedatie dan de combinatie haloperidol en promethazine, 2) was olanzapine even sederend als de combinatie haloperidol en promethazine, maar was de duur van de sedatie korter en 3) was de combinatie haloperidol en promethazine effectiever dan haloperidol of lorazepam alleen en was de incidentie van acute dystonie bij haloperidol alleen relatief hoog. Tot slot waren doseringen van meer dan 10 mg haloperidol en/of midazolam niet effectiever dan lagere doseringen en werden zij geassocieerd met een hogere incidentie van hypotensie en zuurstofdesaturatie.

Een recente systematische review naar effectiviteit en veiligheid van benzodiazepinen of anti-psychotica alleen versus een combinatietherapie onder geagiteerde patiënten op de eerste hulp suggereert dat patiënten sneller gesedeerd zijn bij een combinatietherapie versus een monotherapie; benzodiazepinen alleen gaven de meeste adverse events [Korczak, 2016].

De Cochrane Collaboration voerde recent een systematische review uit naar de effectiviteit van haloperidol via de intramusculaire route (i.m.) voor 'rapid tranquillization' oftewel acute sedatie. [Powney, 2012] De groep includeerde 32 randomized controlled trials (RCT's) met patiënten die gediagnosticeerd waren met

schizofrenie, schizo-affectieve stoornis, bipolaire stoornis of een psychotische stoornis zonder duidelijke oorzaak (n=3877). De diagnose delier en/of psychotische stoornis door een middel of een somatische aandoening werd in een minderheid van de geïncludeerde patiënten gesteld, waardoor de bevindingen van de review wellicht niet (direct) te extrapoleren zijn naar een populatie van geïntoxiceerde patiënten op de SEH. Desondanks geven deze data een indruk van de effectiviteit en potentiële bijwerkingen van haloperidol in de SEH-setting. Haloperidol alleen werd vergeleken met placebo, haloperidol gecombineerd met promethazine, lorazepam, zuclopentixol en de tweedegeneratie antipsychotica aripiprazol en ziprasidon. Gemiddelde haloperidoldoseringen werden in de geïncludeerde studies niet (altijd) duidelijk vermeld: in de meeste studies werd haloperidol 10 mg i.m. toegediend, hoewel sommige studies de mogelijkheid boden om de dosering tot 20 mg i.m. te verhogen. De uitkomstmaten in de verschillende studies waren niet uniform: zowel tijdsduur tot sedatie, het aantal slapende patiënten na vastgestelde momenten en de Agitated Behaviour Scale (ABS) werden gebruikt. In termen van veiligheid werden extrapyramidale verschijnselen systematisch in een aantal studies beoordeeld middels de Barnes Akathisia Scale (BAS) en Simpson-Angus Scale (SAS). Haloperidol i.m. was effectief: vergeleken met placebo sliepen significant meer mensen 2 uur na een gift haloperidol (2 RCT's, n = 220, risk ratio (RR) 0,88, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,82-0,95). Drie RCT's (n = 205) vergeleken haloperidol met lorazepam 4 a 6 mg p.o./i.m.: 1 uur na een gift haloperidol was er vergeleken met lorazepam geen significant verschil in termen van het aantal patiënten dat sliep (1 RCT, n = 60, RR 1,05, 95%BI 0,76-1,44) terwijl 3 uur na een gift wel significant meer patiënten in de lorazepamgroep sliepen in vergelijking met de haloperidolgroep (1 RCT, n = 66, RR 1,93, 95%BI 1,14-3,27). Acute dystonie kwam relatief vaker voor bij patiënten die alleen met haloperidol werden behandeld (2 RCT's, n = 477, RR 6,63, 95%BI 1,52-28,86). Het effect van promethazine-additie aan haloperidol werd in één grote RCT onderzocht (n = 316): 20 minuten na de gift van de combinatie waren significant meer patiënten rustig vergeleken met haloperidol alleen (RR 1,60, 95%BI 1,18-2,16); daarnaast kwam acute dystonie dusdanig vaak voor in de haloperidol monotherapiegroep dat de RCT na de interimanalyse werd stopgezet (RR 19,48, 95%BI 1,14- 331,92). De reviewgroep concludeert dan ook dat haloperidol i.m. altijd zou moeten worden gecombineerd met promethazine i.m..

In verband met blokkade van het humane ether-a-go-go-related-gene (hERG) kanaal in de hartmyocyten wordt haloperidol verder geassocieerd met een doseringsafhankelijke verlenging van het QTc-interval. [Noord, 2010] Het risico op QTc-verlenging is het grootst na intramusculaire of intraveneuze toediening van hoge (> 10 mg) doseringen, in combinatie met andere risicofactoren voor QTc-verlenging. [Beach, 2013] Voorbeelden van dergelijke risicofactoren die relevant zijn bij patiënten met een intoxicatie op de SEH zijn gebruik van andere QTc-verlengende middelen, myocardiale ischemie al dan niet als gevolg van cocaïnegebruik, autonome hyperactivatie door stimulantia en elektrolytstoornissen. [Taylor, 2015] Tot slot kan haloperidol epileptische insulten uitlokken bij geïntoxiceerde patiënten die middelen hebben gebruikt die de insultdrempel verlagen.

De Cochranegroep voerde ook een systematische review uit naar de effectiviteit van verschillende benzodiazepinen voor acute sedatie in 21 RCT's (waaronder lorazepam 2 a 5 mg p.o./i.m.; midazolam 10 à 15 mg i.m.) bij patiënten met psychotische stoornissen (n=1968). [Gillies, 2013] Ondanks beperkte data, waren BZD's op groepsniveau even effectief als antipsychotica, waardoor de auteurs concludeerden dat het combineren van een antipsychoticum en een BZD geen duidelijk voordeel heeft boven één van de groepen farmaca alleen.

Gerandomiseerd onderzoek naar de medicamenteuze behandeling van EDS ontbreekt. Het American College of Emergency Physicians (ACEP) adviseert op basis van consensus het gebruik van intraveneuze benzodiazepinen of ketamine, intramusculaire ketamine of intranasale midazolam voor snelle controle van gevaarlijk gedrag.[ACEP, 2009] Hoewel ketamine een snelle werking kent en geen ademhalingsonderdrukking veroorzaakt, kan bloeddrukverandering problematisch zijn wanneer ketamine bij EDS wordt toegepast. Een recente review rapporteert ook het gebruik van zowel klassieke als tweedegeneratieantipsychotica bij EDS.[Hopper,

2015] Hierbij werd echter opgemerkt dat dergelijke middelen in de context van EDS (stimulantiagebruik, autonome hyperactivatie) werden geassocieerd met het ontstaan van QTc-intervalverlenging/ventriculaire ritmestoornissen en hyperthermie/maligne antipsychotica syndroom. Het gebruik van antipsychotica is daarom niet zonder risico bij EDS en dient alleen te worden toegepast indien ECG-controle direct na toediening kan worden geïnitieerd en er adequate somatische ondersteuning mogelijk is.

In de praktijk worden ook alternatieve middelen zoals ketamine, propofol, clonidine en dexmedetomidine toegepast bij geïntoxiceerde patiënten met ernstige gedragsontregeling op de SEH. Systematisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van dergelijke middelen in de acute setting is echter schaars. Het gebruik van deze middelen dient daarom te worden beperkt tot patiënten met agitatie die niet reageren op de eerder genoemde middelen en waarbij de agitatie gepaard gaat met (zeer) gevaarlijke gedragsontregeling en/of een (potentieel) levensbedreigende somatische toestand.

Opiatenonthouding kan symptomen zoals hypertensie, tachycardie, maagkrampen, misselijkheid, braken, diarree, spierkrampen, gewrichtspijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid en onrust, wijde pupillen, zweten, koorts, tranenvloed, rinorroe, geeuwen en pilo-erectie tot gevolg hebben. [Taylor, 2015; Farmacotherapeutisch Kompas] Bij plotselinge onthouding ('cold-turkey') van heroïne beginnen symptomen na gemiddeld 4 tot 6 uur, bereiken zij een piek 32 tot 72 uur na de laatste dosering en kunnen de symptomen tot 5 dagen duren. [Taylor, 2015] In verband met de lange halfwaardetijd van methadon, bereikt een onbehandelde methadononthouding een piek in symptomen na 4 tot 6 dagen en kunnen deze symptomen tot 10 tot 12 dagen aanhouden. Onthouding van buprenorfine kan tot 10 dagen lang symptomen geven. [Taylor, 2015] Het behandelen van opiatenonthouding bestaat primair uit het (re)introduceren van opiaatagonisten, in aflopende dosering, zoals methadon of een partiële agonist buprenorfine (alleen wanneer al sprake is van onthoudingsverschijnselen); bij lichte symptomen kan clonidine gegeven worden. [Taylor, 2015]

Het bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze interventies voor agitatie en gedragsstoornissen bij patiënten met een acute alcoholintoxicatie is beperkt. [Vonghia, 2008] De-escalatie technieken zijn hierbij de interventie van eerste keuze, en alleen indien deze niet effectief zijn, kunnen medicamenteuze interventies worden overwogen. In ieder geval dient glucose intraveneus te worden toegediend indien er sprake is van hypoglycemie en wordt parenterale thiamine gestart bij comateuze patiënten om een Wernicke encefalopathie te voorkomen. Voor gedragsstoornissen worden zowel haloperidol als benzodiazepinen in de praktijk toegepast: dit is echter onderwerp van debat omdat ademhalingsonderdrukking voor beide middelen bij deze patiëntengroep is beschreven maar niet systematisch is onderzocht. [Vonghia, 2008]

Conclusie

1. *Er is beperkt systematisch onderzoek verricht naar de effectiviteit van psychofarmaca voor gedragsstoornissen bij patiënten met een intoxicatie in de SEH-setting.*
2. *De veiligheid van psychofarmaca is in deze context evenmin systematisch onderzocht. Bij de keuze voor een psychofarmakon dient daarom in ieder geval rekening te worden gehouden met interacties tussen psychofarmaca en toxidromen, intoxicaties met alcohol en/of drugs en comorbide somatische pathologie en comorbide geneesmiddelengebruik.*
3. *Haloperidol is effectief bij acute opwindingsstoestanden, maar geeft een verhoogd risico van acute dystonie als bijwerking na intramusculaire (i.m.) toediening. De combinatie van haloperidol met promethazine leidt tot een lagere incidentie van acute dystonie. Haloperidol kan een QTc-verlenging geven.*
4. *Lorazepam is mogelijk minder effectief dan de combinatie haloperidol en promethazine voor opwindingsstoestanden, maar het middel van eerste keuze bij cardiovasculaire aandoeningen en (verdenking op) een middelenintoxicatie of delier.*
5. *Midazolam werkt sneller dan lorazepam, maar geeft een iets hogere kans op respiratoire depressie.*
6. *Combinatietherapie van een benzodiazepine met een anti-psychoticum lijkt effectief te zijn en kan oversedatie met een benzodiazepine voorkomen.*

7. *Promethazine dient bij ouderen, delirante patiënten en patiënten met cardiovasculair lijden te worden vermeden in verband met anticholinerge effecten en risico op QTc-interval verlenging.*
8. *Er is geen gerandomiseerd onderzoek verricht naar de farmacologische behandeling van Excited Delirium Syndrome (EDS) en data over de effectiviteit en veiligheid van ketamine, propofol, clonidine en dexmedetomidine bij geïntoxiceerde patiënten met ernstige gedragsontregeling op de SEH zijn beperkt.*
9. *GHB-onttrekking reageert niet tot nauwelijks op benzodiazepinen en is een in potentie ernstig ziektebeeld dat zonder vertraging behandeld moet worden.*
10. *De behandeling van opiatenonthouding bestaat uit het (re)introduceren van opiaatagonisten of clonidine.*
11. *Bij gedragsstoornissen als gevolg van een acute alcoholintoxicatie kan toediening van benzodiazepinen aanleiding geven tot ademhalingsonderdrukking.*

Van bewijs naar aanbeveling

Er bestaat ruime klinische ervaring met haloperidol als acute farmacologische interventie bij gedragsontregeling in de psychiatrie en op spoedeisendehulpafdelingen. De effectiviteit van haloperidol voor acute gedragsontregeling wordt door de literatuur ondersteund en geldt voor zowel psychiatrische opname afdelingen als de SEH. In de acute setting heeft haloperidol het voordeel dat het, afhankelijk van de dosering, een kalmerend effect kan hebben zonder dat het (overmatig) sedeert en een behandelgesprek dus nog mogelijk kan blijven. Deze data zijn echter afkomstig uit onderzoeken naar gedragsontregeling waarbij intoxicatie van (zeer) beperkte invloed was op het klinische beeld. Deze gegevens zijn daarom niet direct te extrapoleren naar een populatie van geïntoxiceerde patiënten die zich in een algemeen ziekenhuis presenteren, wat vragen over de veiligheid of bijwerkingen oproept. In dit verband is het optreden van acute dystonie als gevolg van haloperidol problematisch, met name voor de geïntoxiceerde patiënt met een psychiatrische aandoening die na ontslag van de SEH mogelijk een antipsychoticum moet gebruiken. De meeste behandelaren in de acute setting zijn eveneens vertrouwd en ervaren met het gebruik van BZD's voor acute sedatie. Voordeelen van BZD's zijn het snelle, specifieke inhibitorische effect en het brede therapeutische venster. [Farmacotherapeutisch Kompas] Daarnaast beïnvloeden de BZD's de hartgeleiding niet, veroorzaken zij geen bewegingsstoornissen en vertonen ze juist anti-epileptogene effecten. Ook worden lorazepam en oxazepam primair geconjugeerd waardoor zij kunnen worden toegepast bij leverfunctiestoornissen zonder dosisaanpassingen. In verband met farmacologische tolerantie bij patiënten met een intoxicatie die premorbide BZD's gebruiken, of kruistolerantie met andere GABA-erge middelen (bijvoorbeeld alcohol en valproïnezuur) kan de dosisselectie bij patiënten op de SEH soms ingewikkeld zijn. Uit angst voor oversedatie wordt bij tolerante patiënten echter juist vaak ondergedoseerd. Daarnaast zullen patiënten die geïntoxiceerd zijn met stimulantia op zichzelf al relatief hoge dosering BZD's nodig hebben. Goede observatie van de effecten na een BZD testdosering kunnen de voorschrijver leiden in het omhoogtitreren tot het gewenste effect is bereikt. Indien bovenstaande medicamenteuze behandelopties onvoldoende blijken en de onrust van de patiënt noodzakelijke diagnostiek of behandeling in de weg staat, kan in overleg met de anesthesioloog worden overwogen om sederende middelen (bijvoorbeeld ketamine, propofol, clonidine en dexmedetomidine) toe te passen. Hierbij houdt men altijd rekening met de juridische principes proportionaliteit, subsidiariteit en doelmatigheid.

Gamma-hydroxyboterzuur (GHB) afhankelijkheid leidt bij onthouding van GHB binnen enkele uren tot agitatie en vervolgens een potentieel ernstig onttrekkingsdelier. [NISPA, 2013] De ervaring leert dat een dergelijk onttrekkingsbeeld niet tot nauwelijks reageert op conventionele behandeling met bijvoorbeeld benzodiazepinen. De farmacologische verklaring is relatief specifieke affiniteit van GHB voor de GABA-B-receptor terwijl de benzodiazepinen overwegend GABA-A-receptoragonisten zijn. De Wetenschappelijke Adviesraad GHB-monitor heeft om deze reden een behandelprotocol gepubliceerd met praktische adviezen voor de behandeling van acute GHB-onthouding in het ziekenhuis. [NISPA, 2013] Het kernadvies van dit protocol is in voorkomende gevallen zo snel als mogelijk te starten met medicinale GHB volgens een titratieschema waarbij de

startdosis afhankelijk is van het gerapporteerde gebruik en vervolgdoseringen iedere 2 à 3 uur worden toegediend en aangepast aan het klinisch effect. Bij GHB-onttrekking is behandeling met BZD over het algemeen niet effectief. Gezien de ernst van het ziektebeeld dient daarom al op de SEH gestart te worden met een titeratieschema op basis van medicinaal GHB. Wanneer geen medicinaal GHB voorhanden is en patiënten eigen GHB hebben meegenomen, valt – opnieuw op basis van de ernst van het ziektebeeld – te overwegen om patiënten eigen GHB in te laten nemen totdat medicinaal GHB beschikbaar is. Het beloop van een opiatenonthouding is afhankelijk van de farmacologische eigenschappen van het gestaakte opiaat en het behandelen daarvan vraagt om het herstarten van een opiaat of clonidine. De medicamenteuze behandeling van gedragsstoornissen door acute alcoholintoxicatie wordt voor zowel benzodiazepinen als haloperidol ondersteund door beperkt bewijs. Ook kunnen deze middelen in de acute situatie interacteren met metabole veranderingen (zoals hypoglycemie, acidose, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie en hypofosfatiëmie) als gevolg van een ernstige alcoholintoxicatie. Daarnaast is het onderscheid tussen alcoholintoxicatie en alcoholonttrekking tijdens een acute presentatie niet altijd goed te maken, waardoor het soms nodig zal zijn om beide middelen toe te passen. Hoewel een risico op ademhalingsonderdrukking is vermeld bij het gebruik van zowel benzodiazepinen als haloperidol, heeft haloperidol vanwege een matig sederend effect vergeleken met benzodiazepinen theoretisch een gunstiger farmacologisch profiel.

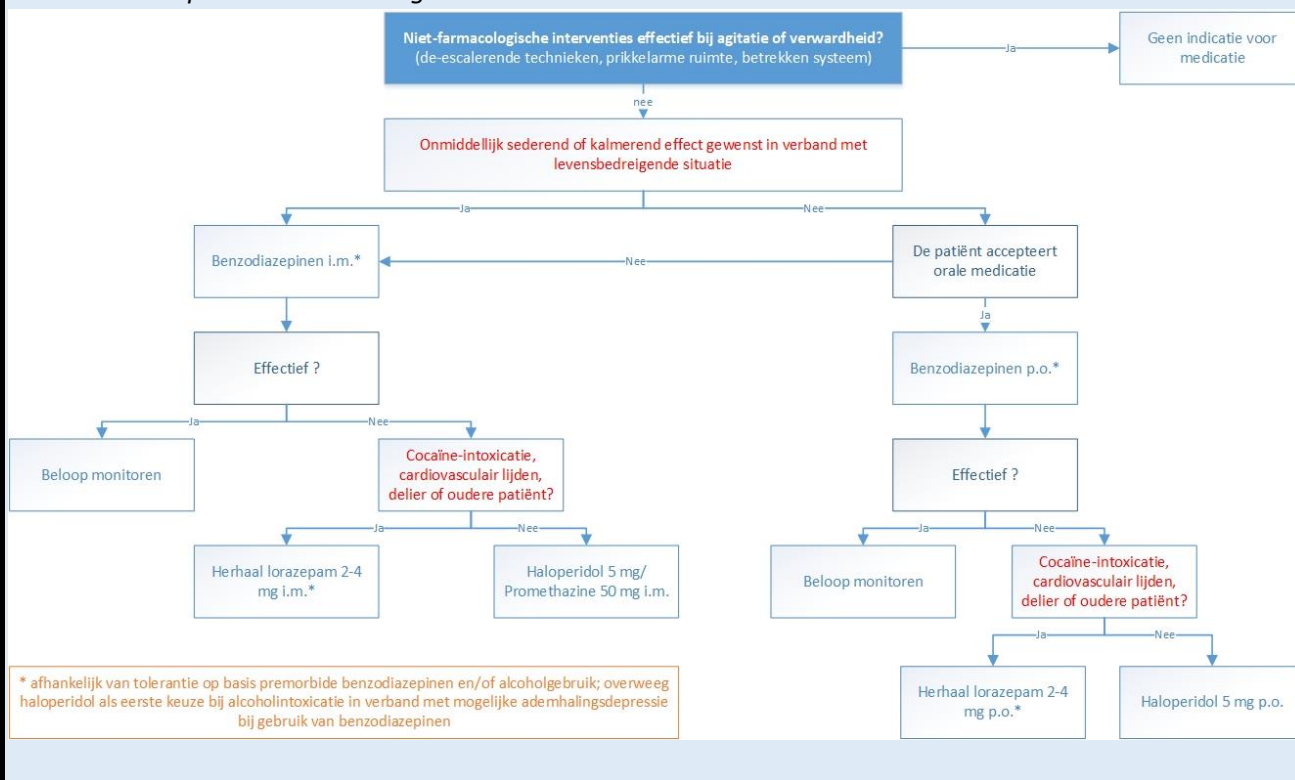
Er is geen gerandomiseerd onderzoek verricht naar de farmacologische behandeling van het Excited Delirium Syndrome (EDS). De risico's verbonden aan psychofarmaca moeten daarom op individuele basis worden afgewogen tegen de voordelen van acute sedatie. In verband met extreme agressie en autonome hyperactivatie kan het toepassen van VBI's zonder sederende middelen bij deze patiëntengroep mogelijk tot een verslechtering van de somatische toestand leiden. Zodra de patiënt met EDS tot bedaring is gebracht wordt deze somatisch ondersteund door middel van intraveneuze rehydratie en het corrigeren van eventuele metabole acidose en hyperthermie.

Aanbeveling

1. *Benzodiazepinen zijn in de acute fase het middel van eerste keuze, in het bijzonder bij (verdenking op) middelenmisbruik, intoxicatie met cocaïne, (geagiteerd) delier van onbekende origine of Excited Delirium Syndrome en cardiovasculaire aandoeningen of comedatie die geassocieerd is met QTc-verlenging. Houdt er rekening mee dat er bij patiënten met benzodiazepine/alcoholmisbruik sprake kan zijn van tolerantie, waardoor een hoge dosis nodig kan zijn voor effect.*
2. *Haloperidol 5 mg is het middel van tweede keuze indien lorazepam in een adequate dosering, en na herhaling, ineffectief blijkt. De beoogde gewenste effecten van haloperidol worden bij elke geïntoxiceerde patiënt gewogen tegen de ongewenste en potentieel gevaarlijke effecten daarvan. In verband met het risico op acute dystonie heeft haloperidol gecombineerd met promethazine (25-50 mg p.o./i.m.) de voorkeur. Het risico op QTc-tijdverlenging en torsade de pointes bij deze combinatie moet goed afgewogen worden.*
3. *Promethazine dient te worden vermeden bij ouderen en delirante patiënten in verband met sterke anticholinerge eigenschappen.*
3. *Droperidol kan als sneller alternatief antipsychoticum overwogen worden. Dit middel is in Nederland niet geregistreerd voor de behandeling van agitatie, maar is in de literatuur uitgebreid bekend voor deze patiëntengroep.*
4. *Het toepassen van ketamine, propofol, clonidine en dexmedetomidine dient te worden beperkt tot therapieresistente agitatie die gepaard gaat met (zeer) gevaarlijke gedragsontregeling en/of een (potentieel) levensbedreigende somatische toestand.*
5. *Het ECG dient in principe bij elke gedragsontregelde geïntoxiceerde patiënt te worden verricht en in ieder geval wanneer haloperidol i.m. of i.v. wordt toegediend of wordt toegepast bij (verdenking op) een intoxicatie met stimulantia of Excited Delirium Syndrome.*

Vrijheidsbeperkende interventies conform de WGBO dienen overwogen te worden indien het verrichten van een ECG onmogelijk is in verband met agitatie.

6. Bij GHB-onttrekking dient zo snel mogelijk gestart te worden met toediening van (medicinaal) GHB, waarbij de dosis vervolgens iedere 2 à 3 uur getitreerd dient te worden op geleide van het klinisch beeld.
7. Methadon en buprenorfine kunnen worden toegepast bij duidelijke opiatenonthouding terwijl clonidine kan worden overwogen als alternatief bij slechts lichte symptomen. De doseringen zullen afhankelijk zijn van het premorbide gebruik waardoor titratie naar een optimale dosering nodig zal zijn.
8. De behandeling van gedragsstoornissen als gevolg van een acute alcoholintoxicatie bestaat primair uit ondersteuning, de-escalatie, glucose en thiamine. Indien een medicamenteuze interventie desondanks noodzakelijk is, gaat de voorkeur uit naar haloperidol onder voorwaarde dat de vitale functies van de patiënt voldoende gemonitord worden.



Middel	Toedieningsweg	Dosering	Werkt na	T1/2	Herhalen na	Bijwerkingen
Lorazepam	i.m.	0,5-2 mg	15-30 min	10-20 uur	30-60 min	Hypoventilatie
	i.v.	0,5-2 mg	Binnen 10 min	10-20 uur	10-20 min	Hypoventilatie
	i.n.	0,1 mg/kg, max 4 mg	Binnen 10 min	10-20 uur	10-20 min	Hypoventilatie
Midazolam	i.m.	2,5-5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	3-5 min	Hypoventilatie
	i.v.	2,5-5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	3-5 min	Hypoventilatie
	i.n.	5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	3-5 min	Hypoventilatie
Haldol	i.m.	5 mg	30-60 min	15-25 uur	30 min	QT-tijd verlenging
	i.v.	5 mg	30-60 min	15-25 uur	30 min	QT-tijd verlenging
Droperidol	i.m.	2,5-5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	15 min	QT-tijd verlenging
	i.v.	2,5-5 mg	Binnen 10 min	1-1,5 uur	15 min	QT-tijd verlenging

i.m. = intramusculair, i.n. = intranasaal, i.v. = intravasculair, kg = kilogram, mg = milligram, min = minuten

Referenties

- Alexander J, Tharyan P, Adams C, John T, Mol C, Philip J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 63–9.
- American College of Emergency Physicians (ACEP). White Paper Report on Excited Delirium Syndrome ACEP Excited Delirium Task Force, 2009.
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, Januzzi JL, Huffman JC. QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics* 2013; 54: 1-13.
- Calver L, Drinkwater V, Isbister GK. A prospective study of high dose sedation for rapid tranquilisation of acute behavioural disturbance in an acute mental health unit. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 225.
- Chan EW, Taylor DM, Knott JC, Phillips GA, Castle DJ, Kong DC. Intravenous droperidol or olanzapine as an adjunct to midazolam for the acutely agitated patient: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Emerg Med* 2013; 61: 72–81.
- College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Summary of Product Characteristics (SmPC) haloperidol. www.cbg-meb.nl.
- Farmacotherapeutisch Kompas, www.farmacotherapeutischkompas.nl.
- Gillies D, Sampson S, Beck A, Rathbone J. Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9.
- Hopper AB, Vilke GM, MD, Castillo EM, Campillo A, Davie T, Wilson MP; Ketamine Use for Acute Agitation in the Emergency Department. *J Emerg Med* 2015; 48: 712-9.
- Huf G, Coutinho ES, Adams CE; TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in Brazil: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular haloperidol versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *Brit Med J* 2007; 335: 869.
- Isbister GK, Calver LA, Page CB, Stokes B, Bryant JL, Downes MA. Randomized controlled trial of intramuscular droperidol versus midazolam for violence and acute behavioral disturbance: the DORM study. *Ann Emerg Med* 2010; 56:392.
- Janicak PG, Marder SR, Pavuluri MN. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy 5th edition; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia 2011.
- Knott JC, Taylor DM, Castle DJ. Randomized clinical trial comparing intravenous midazolam and droperidol for sedation of the acutely agitated patient in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2006; 47:61.
- Korczak S, Kirby A, Gunja N. Chemical Agents for the Sedation of Agitated Patient in the ED: A Systematic Review. *Am Journal of Emerg Med* 2016. (34); 2426-2431
- National Institute for Health and Care Excellence. Violence and aggression: short-term management in mental health, health and community settings. NICE, 2015.
- NISPA (Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction). Protocolen GHB. <http://www.nispa.nl/onderzoek/ghb/protocolen>, 2013.
- Nobay F, Simon BC, Levitt MA, Dresden GM. A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med* 2004; 11:744.
- Noord C van, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70: 16-23.
- Powney MJ, Adams CE, Jones H. Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11.
- Raveendran NS, Tharyan P, Alexander J, Adams CE; TREC-India II Collaborative Group. Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *Brit Med J* 2007; 335: 865.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 12th edition; Wiley Blackwell; Oxford 2015.
- TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *Brit Med J* 2003; 327: 708–13.
- Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, Bertini M, Gasbarrini G, Addolorato G; Alcoholism Treatment Study Group. Acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med* 2008; 19: 561-7.

Airway en Breathing

Verlaagde GCS en intubatie

Uitgangsvraag

Moet een verlaagde EMV-score reden zijn voor intubatie bij patiënten met een acute intoxicatie?

Inleiding

Wanneer zijn de luchtweg en ventilatie bij intoxicaties bedreigd?

Verminderd bewustzijn en hypoventilatie zijn vaak voorkomende complicaties van intoxicaties. Verminderd bewustzijn is een risicofactor voor aspiratie. Acute pulmonale problemen komen veel voor bij geïntoxiceerde patiënten. [Wilson, 2004] Hierbij bestaat er een breed scala aan problemen waarbij ademhalingsdepressie en aspiratiepneumonie als gevolg van een verlaagde EMV-score op de voorgrond staan. [Mégarbane, 2013; Wilson, 2004] Alcoholintoxicatie speelt hierbij een grote rol. [Manini, 2015]

Bij (neuro)traumapatiënten wordt geadviseerd te intuberen bij een Glasgow Coma Score (GCS) van 8 of minder, niet alleen vanwege het aspiratierisico, maar ook en met name om de CO₂-concentratie te kunnen controleren. Bij patiënten met intoxicaties is hier minder duidelijkheid over.

De EMV-score (of GCS) is in 1974 ontwikkeld om de mate van bewustzijn te bepalen bij neurotraumapatiënten. [Teasdale, 1974] Het bewustzijn werd na 6 uur opname op een neurochirurgische unit bepaald, juist om de effecten van intoxicatie van alcohol en drugs uit te sluiten. Dit is een score die specifiek op de drie onderdelen gescoord moet worden (reactie op een bepaalde prikkel met het openen van de ogen, motoriek en reactie met spraak). De EMV-score is niet gevalideerd in andere situaties dan neurotrauma, echter de GCS wordt wijdverbreid gebruikt voor de geïntoxiceerde patiënt.

Huxley et al. laten met behulp van radioactief indium zien dat aspiratie bij normale personen in diepe slaap reeds bij meer dan de helft voorkomt, bij patiënten met een verlaagd bewustzijn is dit zelfs 70%. [Huxley, 1978] Literatuur is niet conclusief wanneer en bij welke hoeveelheden deze 'stille aspiratie' tot ventilatoire problemen leidt of wanneer dit bijvoorbeeld terug te zien is op een röntgenfoto. De incidentie van aspiratiepneumonie (AP) bij intoxicatie is tussen de 15% en 50% afhankelijk van definitie, vorm van intoxicatie en patiëntenpopulatie. [Eizadi-Mood, 2009; Jones, 1999] Indien er sprake is van een geregistreerde aspiratie zal circa 15% van de patiënten een 'acute lung injury' (ALI) ontwikkelen. [Ferguson, 2007]

Uit de jaarlijkse gegevens 2014 van de American Association of Poison Control Centres van de National poison data system (NPDS), blijkt dat van alle 2.165.142 humane toxische exposures gemeld, er bij 1% sprake was van een intubatie. [Mowry, 2015]

In een recent artikel is uit de data van de NPDS van 2000-2013 gevonden dat intubatie in geval van blootstelling aan 'een enkele toxische substantie' dit met name na inname van atypische antipsychotica was gedaan. In geval van 'meerdere toxische substanties' was dit met name na inname van benzodiazepinen in combinatie met andere middelen. [Beauchamp, 2016]

Larynx-, slikreflex en GCS zijn beschikbare klinische parameters die kunnen helpen bij de beslissing of intubatie noodzakelijk is om de luchtweg te beschermen. De slikreflex is echter niet altijd gecorreleerd aan de GCS-score en wordt niet standaard beoordeeld bij de geïntoxiceerde patiënt. Een GCS onder de 10 kan al een verminderde slikreflex geven en een verminderde slikreflex geeft onafhankelijk van GCS een hogere kans op aspiratiepneumonie. [Eizadi-Mood, 2009] De slikreflex kan worden gecheckt door middel van stimulatie van het zachte palatum (bijvoorbeeld door manipulatie of door wat water in te brengen).

Het verloop in de tijd van de GCS is van belang; indien deze achteruit gaat moet een eerdere beslissing om (nog) niet te intuberen worden heroverwogen.

Indien besloten wordt om niet te intuberen, maar er wel sprake is van een verlaagd bewustzijn, wordt over het algemeen stabiele zijligging geadviseerd. In de literatuur is hierover echter geen consensus. [Adnet, 1999]

Wetenschappelijke onderbouwing

Literatuursearch en -selectie

Op 3 juli 2015 is met een systematische zoekactie gezocht naar literatuur om deze uitgangsvraag te beantwoorden. Daarbij is gezocht naar bewijs bij patiënten met een intoxicatie en een verminderd bewustzijn, in combinatie met intubatie als interventie. Ook is een algemene search gedaan naar ‘emergencies’ bij intoxicaties, met als doel systematische reviews, randomised controlled trials en belangrijke observationele onderzoeken op dit gebied te vinden. De searchstrategie en de searchresultaten zijn te vinden in bijlage 1. Na de literatuursearch is de opbrengst daarvan bestudeerd, allereerst op basis van abstract. Dit proces is verantwoord in bijlage 2. De overgebleven 22 artikelen zijn fulltext bestudeerd. Daarvan zijn er 5 geschikt bevonden om deze uitgangsvraag te beantwoorden. [Eizadi-Mood, 2014; Duncan, 2009; Dietze, 2014; Sperry, 2006; Gueye, 2002]

Naar aanleiding van discussie binnen de richtlijnwerkgroep is aanvullend gezocht naar bewijs voor de ‘relatie tussen intubatie bij geïntoxiceerde patiënten en aspiratiepneumonie’. Deze literatuursearch vond plaats op 15 november 2015 (zie bijlage 1). Na de literatuursearch is de opbrengst daarvan bestudeerd, allereerst op basis van abstract. Dit proces is verantwoord in bijlage 2. De overgebleven 4 artikelen zijn fulltext bestudeerd. Daarvan zijn er 3 geschikt om deze uitgangsvraag te beantwoorden. [Christ, 2006; Isbister, 2004; Lisanantti, 2003]

Deze artikelen zijn onderstaand kort beschreven en samengevat in de bewijs tabel in bijlage 3.

Werkgroepleden leverden daarnaast nog aanvullende literatuur.

Eizadi-Mood et al. onderzochten de relatie tussen bispectral monitoring en de noodzaak tot intubatie bij patiënten met een opioïdenintoxicatie. [Eizadi-Mood, 2014] In dit transversale onderzoek werden 41 patiënten met een opioïdenintoxicatie, die verwezen waren naar het ziekenhuis, geïnccludeerd. Van deze patiënten hadden er 15 intubatie nodig; deze patiënten zijn vergeleken met de patiënten bij wie intubatie niet geïndiceerd was. Bij patiënten die geïntubeerd werden waren de systolische bloeddruk en ademfrequentie lager en ook scoorden deze patiënten lager op de electromyografie. De auteurs toonden een significant verschil aan op de bispectral monitoring score (67 versus 86, $p < 0,001$) en zij concludeerden dat bispectral monitoring als acceptabele maat kan dienen om de noodzaak van intubatie te bepalen. De optimale ‘cut-off point’ voor intubatie na een intoxicatie met opioïden (niet reagerend op naloxon) is ≤ 78 (sensitiviteit 87%, specificiteit 89%). De kans op vertekening van de gevonden resultaten is echter fors; er is sprake van onvergelykbare groepen en bovendien kan de oorzaak-gevolg relatie die de auteurs suggereren niet geconcludeerd worden op basis van het onderzoeksdesign.

Duncan et al. onderzochten de incidentie van klinisch relevante aspiratie en intubatie bij patiënten die vanwege een intoxicatie en verminderd bewustzijn verwezen waren naar een short-stay afdeling. [Duncan, 2009] In dit prospectieve observationele onderzoek werden 73 patiënten geïnccludeerd met een mediane GCS van 11 bij presentatie. Geen van de patiënten bleek bij ontslag tekenen te hebben van klinische aspiratie en alle patiënten hadden bij ontslag een GCS-score van 15. Bij één patiënt was intubatie en intensieve behandeling geïndiceerd. De auteurs suggereerden dat het veilig is om patiënten met een drugs- of alcoholintoxicatie te observeren op de SEH, zelfs als de GCS ≤ 8 is, als de assessment door een ervaren behandelend arts op de SEH is gedaan. Omdat er geen sprake is van vergelijkend onderzoek en er geen sprake is van follow-up moet deze conclusie met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Dietze et al. onderzochten of intubatie geassocieerd is met verminderde verblijfsduur op de SEH, bij patiënten met een GHB-intoxicatie. [Dietze, 2009] In dit retrospectieve onderzoek werden 335 patiënten met een

GHB-intoxicatie geïnccludeerd. Er zijn 2 verschillende ziekenhuizen met 2 verschillende protocollen voor de opvang van patiënten met een GHB-intoxicatie vergeleken. In ziekenhuis 1 werden patiënten in principe niet geïntubeerd tenzij er sprake was van een andere (niet gespecificeerde) indicatie dan alleen een verlaagde GCS. In ziekenhuis 2 werd iedereen met een GCS lager of gelijk dan 8 geïntubeerd. Zij redeneren dat indien intubatie een klinisch voordelige handeling is, dat ook zou moeten resulteren in een kortere opname. In ziekenhuis 1 blijken 12 van de 210 patiënten te zijn geïntubeerd en in ziekenhuis 2, 41 van de 125 patiënten. Uit hun resultaten blijkt dat patiënten die geïntubeerd waren gemiddeld langer op de SEH verbleven en dat die patiënten ook vaker werden opgenomen in het ziekenhuis, ook wanneer gecorrigeerd was voor GCS, ziekenhuis, bradycardie, leeftijd en geslacht. De auteurs concludeerden dat routinematige intubatie bij GHB-intoxicatie moet worden afgeraden en dat conservatieve behandeling (observatie en verzorging) eerder zijn aangewezen. Wat ons betreft is hier echter alleen aangetoond dat indien een patiënt wordt geïntubeerd, die patiënt dan inderdaad een langere opnameduur heeft. Daarnaast zijn additionele complicaties zoals aspiratie en hypoxie niet geregistreerd of gevolgd. Ook was het vooraf niet altijd duidelijk of het om een GHB-intoxicatie ging.

Sperry et al onderzochten of een alcoholintoxicatie de GCS beïnvloedt bij patiënten met hoofdletsel. [Sperry, 2006] In dit retrospectieve onderzoek werden 1.075 patiënten met hoofdletsel die verwezen werden naar een traumacentrum in de VS geïnccludeerd. Van deze patiënten hadden er 571 geen alcoholintoxicatie. Zij bleken vaker ernstiger hoofdletsel te hebben. Er werd geen significant verschil gevonden in de GCS wanneer patiënten met en zonder alcoholintoxicatie met elkaar vergeleken werden. De auteurs suggereerden dat een alcoholintoxicatie de GCS bij patiënten met traumatisch hersenletsel niet verlaagt en dat patiënten dus niet eerst 'hun roes moeten uitslapen'. Het is echter waarschijnlijk dat er sprake is van vertekening van de resultaten vanwege het retrospectieve karakter van het onderzoek en selectieve bepaling van het alcoholpromillage.

Het onderzoek van Gueye et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst niet aan te sluiten bij de uitgangsvraag. [Gueye, 2002]

In een kleine (n=26) prospectieve niet gerandomiseerde observationele studie van patiënten met een significante intoxicatie werden twee groepen vergeleken. [Donald, 2009] De eerste groep (n=12) bestond uit patiënten waarbij een ervaren arts bepaalde of snelle intubatie noodzakelijk was (er wordt echter niet aangegeven waarom), de andere groep (n=14) werd met een GCS ≤ 8 op een speciale unit geobserveerd zonder intubatie (meer dan de helft had een solitaire alcoholintoxicatie, er zijn in deze groep geen complicaties opgetreden). In hun conclusie gaven de auteurs aan dat GCS alleen geen goede indicator voor intubatie is. Voor de beslissing tot intubatie is klinische beoordeling door ervaren artsen is meer van belang dan alleen fysiologische parameters.

In een andere grote (n=393) prospectieve beschrijvende Australische studie werden patiënten bestudeerd die zich presenteerden met een intoxicatie op de SEH van een niet-universitair opleidingsziekenhuis. [Chan, 1993] Zij hebben specifiek gekeken of een GCS ≤ 8 een goede parameter is om de noodzaak van een intubatie te bepalen. Zij vonden dat een GCS ≤ 8 (14% van de studiegroep) inderdaad een goede parameter hiervoor bleek te zijn met een specificiteit van 95% en een sensitiviteit van 90%. Zij hebben ook naar de slikreflex gekeken welke nuttig bleek te zijn, maar niet extra bijdroeg naast de GCS. Indien bij een lage GCS nog wel een slikreflex aanwezig was, dan kon intubatie achterwege gelaten worden. Deze studie is goed uitgevoerd, maar gedateerd (1988 en 1989).

Intubatie en aspiratiepneumonie

Een kleine (n=72) prospectieve observationele studie in Frankrijk vond bij 6/25 patiënten (24%) met een GCS > 8 en bij 15/47 patiënten (32%) met een GCS ≤ 8 tekenen van een aspiratiepneumonie ongeacht hun intubatiestatus. In geval van uitgestelde intubatie zagen zij een significant verhoogd risico op aspiratiepneumonie. [Montassier, 2011]

Een grotere (n=224) prospectieve observationele studie verricht op een IC, onderzocht de relatie tussen de diepte van het coma en het risico op een aspiratiepneumonie. Bij patiënten met een GCS ≤ 8 hadden 55/122(45%) een aspiratiepneumonie terwijl dit bij patiënten met een GCS > 8 10/68(14,7%) was. Bij patiënten met een GCS van 15 werden geen pneumonieën gevonden. [Adnet, 1996]

Christ et al. onderzochten in een retrospectieve studie onder 273 patiënten opgenomen op een IC vanwege een intoxicatie, de verschillen in patiëntkarakteristieken en klinische uitkomsten tussen patiënten met en zonder pneumonie. [Christ, 2006] In dit onderzoek werd geconcludeerd dat aspiratiepneumonie een vaak voorkomende complicatie (17%) is bij patiënten die op de IC zijn opgenomen vanwege een intoxicatie. Patiënten met een pneumonie krijgen vaker een hartstilstand en zijn langer opgenomen. Er bleek geen verschil in mortaliteit. Risicofactoren voor het optreden van een pneumonie zijn een lage GCS bij binnenkomst, een opiatenintoxicatie en het leukocytengetal. Het betreft echter een geselecteerde groep patiënten die op de IC was opgenomen.

In het onderzoek van Isbister et al. werden 4.562 patiënten met een intoxicatie retrospectief bestudeerd. [Isbister, 2004] Daarbij werd gekeken naar risicofactoren voor, incidentie en klinische uitkomsten van pneumonieën bij patiënten met een intoxicatie. Uit dit onderzoek werd geconcludeerd dat patiënten met een intoxicatie, gecompliceerd door een pneumonie (71 patiënten), vaker overlijden en een langere opnameduur in het ziekenhuis kennen. Risicofactoren die geassocieerd zijn met het optreden van een pneumonie in dit onderzoek zijn leeftijd, geslacht, GCS, braken, insulten, TCA-intoxicatie en duur van de prehospitalale fase.

In het onderzoek van Liisanantti et al. werden 257 patiënten retrospectief bestudeerd. [Liisanantti, 2003] Van de bewusteloze patiënten bleek 32% een aspiratiepneumonie te hebben. Uitgestelde intubatie (OR 3,4), maaglavage (OR 2,7) en geactiveerde kool behandeling (OR 3,7) bij bewusteloze patiënten gaven allemaal een verhoging in incidentie van aspiratiepneumonie. De auteurs concludeerden dat bij bewusteloze intoxicatiepatiënten prehospitalair geïntubeerd moet worden. Opgemerkt dient te worden dat de aanrijtijden in Finland beduidend langer zijn dan in Nederland. In Nederlandse richtlijnen voor ambulancepersoneel staat dat zij niet intuberen bij verminderde GCS, maar alleen bij reanimaties. Tot slot bleek een aspiratiepneumonie geassocieerd te zijn met een langer verblijf op de IC en langduriger hospitalisatie. In dit onderzoek zijn geen kwantitatieve gegevens over de GCS bijgehouden (de 2 groepen zijn grof onderverdeeld in bewuste en bewusteloze patiënten) en er zijn veel missing data.

Conclusie

In de literatuur is onvoldoende bewijs dat het profylactisch intuberen van geïntoxiceerde patiënten bij een GCS < 8 complicaties kan voorkómen. Er zijn echter ook onvoldoende bewijzen dat niet intuberen bij een GCS < 8 veilig is.

Observatie van patiënten met een intoxicatie op de SEH kan, bij afwezigheid van andere indicaties, ook bij patiënten met een GCS < 8 , een alternatief voor intubatie zijn.

Van bewijs naar aanbeveling

Patiënten die zich met een intoxicatie op de eerste hulp presenteren en geïntubeerd moeten worden zijn gemiddeld langer opgenomen dan patiënten die niet geïntubeerd worden. Er zijn aanwijzingen dat het risico op aspiratiepneumonie en intubatie klein is voor patiënten met een intoxicatie die op een short-stay afdeling opgenomen zijn en worden gesuperviseerd door ervaren artsen op de SEH.

In het algemeen kan gesteld worden dat naarmate de duur van het coma langer is het risico op aspiratie groter wordt. Patiënten met ernstig schedelhersensletsel worden laagdrempelig geïntubeerd bij een verminderd bewustzijn, onder andere omdat hier structurele hersenschade aan ten grondslag ligt die niet snel reversibel is. Deze patiënten worden mede vanwege CO₂-controle (noodzakelijk om de hersendruk niet nog meer op te laten lopen) eerder geïntubeerd. Patiënten met een intoxicatie hebben geen structurele (zoals bij neuro-

trauma) maar functionele oorzaak van het verminderde bewustzijn. Deze is meestal reversibel of kan worden geantagoneerd. Derhalve kan gepostuleerd worden om patiënten profylactisch te intuberen indien er sprake is van een intoxicatie die niet kan worden geantagoneerd en bij intoxicatie met middelen met een lange halfwaardetijd (bijvoorbeeld diazepam) of slow-release preparaten waardoor de duur van het coma lang zal zijn. Uit de praktijk blijkt dat patiënten met een verlaagd bewustzijn door intoxicatie met atypische antipsychotica, morfinepreparaten en combinatie intoxicaties vaker geïntubeerd moeten worden. Andere redenen van intubatie bij een verlaagd bewustzijn zijn: overgeven, insulten, het ontbreken van slikreflex, aangetaste luchtweg, onrust, intentie tot maagspoelen of behandeling met geactiveerde kool. De GCS moet de gehele observatieperiode worden bepaald. Indien het bewustzijn van de patiënt achteruit gaat, dient de beslissing om eerder niet te intuberen te worden herzien. Patiënten met intoxicaties met middelen met een korte halfwaardetijd (bijvoorbeeld GHB) en geen andere intubatie-indicaties, kunnen alleen geobserveerd worden. Een hulpmiddelen (naast de gebruikelijke) om tot een beslissing te komen voor intubatie is het testen van slikreflex.

Aanbeveling

Bij patiënten die zich op een SEH presenteren zonder tekenen van hersenletsel met een verminderd bewustzijn ten gevolge van een intoxicatie wordt de noodzaak tot intuberen bepaald door de behandelend arts (eventueel in overleg met desbetreffende specialisten) en wordt de diepte van het coma meegenomen in deze beslissing.

Indien patiënten niet geïntubeerd worden is stabiele zijligging mogelijk de meest wenselijke positie.

Referenties

- Adnet F, Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia. Lancet 1996; 348: 123-4.
- Beauchamp GA, Giffin SL, Horowitz BZ, Laurie AL, Fu R, Hendrickson RG. Poisonings Associated with Intubation: US National Poison Data System Exposures 2000-2013. J Med Toxicol 2016; 12: 157-64.
- Chan B, Gaudry P, Grattan-Smith TM, McNeil R. The use of Glasgow Coma Scale in poisoning. J Emerg Med. 1993; 11: 579-82.
- Christ A, Arranto CA, Schindler C, Klima T, Hunziker PR, Siegemund M, et al. Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. Intensive Care Med 2006; 32: 1423-7.
- Dietze P, Horyniak D, Agius P, Munir V, Smit de V, Johnston J, et al. Effect of intubation for gamma-hydroxybutyric acid overdose on emergency department length of stay and hospital admission. Acad Emerg Med 2014; 21: 1226-31.
- Donald C, Duncan R, Thakore S. Predictors of the need for rapid sequence intubation in the poisoned patient with reduced Glasgow coma score. Emerg Med J 2009; 26: 510-2.
- Duncan R, Thakore S. Decreased Glasgow Coma Scale score does not mandate endotracheal intubation in the emergency department. J Emerg Med 2009; 37: 451-5.
- Eizadi-Mood N, Saghaei M, Alfred S, Zargarzadeh AH, Huynh C, Gheshlaghi F, et al. Comparative evaluation of Glasgow Coma Score and gag reflex in predicting aspiration pneumonitis in acute poisoning. J Crit Care 2009; 24: 470.e9-15.
- Eizadi-Mood N, Yaraghi A, Alikhasi M, Jabalameli M, Farsaei S, Sabzghabae AM. Prediction of endotracheal intubation outcome in opioid-poisoned patients: A clinical approach to bispectral monitoring. Can J Respir Ther 2014; 50: 83-6.
- Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Gordo F, Honrubia T, Penuelas O, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. Crit Care 2007; 11: R96.
- Gueye PN, Lofaso F, Borron SW, Mellerio F, Vicaut E, Harf A, et al. Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug-induced coma involving benzodiazepines. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 35-47.
- Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. Am J Med 1978; 64: 564-8.
- Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. Crit Care Med 2004; 32: 88-93.
- Jones AL, Volans G. Management of self poisoning. Brit Med J 1999; 319: 1414-7.
- Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. Resuscitation 2003; 56: 49-53.
- Manini AF, Hoffman RS, Stimmel B, Vlahov D. Clinical risk factors for in-hospital adverse cardiovascular events after acute drug overdose. Acad Emerg Med 2015; 22: 499-507.

- Mégarbane B, Chevillard L. The large spectrum of pulmonary complications following illicit drug use: features and mechanisms. *Chem Biol Interact* 2013; 206: 444-51.
- Montassier E, Le Conte P. Aspiration pneumonia and severe self-poisoning: about the necessity of early airway management. *J Emerg Med* 2012; 43: 122-3.
- Mowry JB, Spyker DA, Brooks DE, McMillan N, Schauben JL. 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53: 962-1147.
- Sperry JL, Gentilello LM, Minei JP, Diaz-Arrastia RR, Friese RS, Shafi S. Waiting for the patient to "sober up": Effect of alcohol intoxication on glasgow coma scale score of brain injured patients. *J Trauma* 2006; 61: 1305-11.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2: 81-4.
- Wilson KC, Saukkonen JJ. Acute respiratory failure from abused substances. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 183-93.

Vroegtijdige intubatie

Uitgangsvraag

Wat zijn redenen om vroegtijdig te intuberen bij patiënten met een acute intoxicatie?

Inleiding

Andere situaties dan alleen verlaagde GCS kunnen een intubatie noodzakelijk maken. Bijwerkingen zoals overgeven, insulten, onrust door hypoxie of hemodynamische instabiliteit kunnen ertoe leiden dat er eerder tot intubatie wordt overgegaan. Indien maaglavage wordt overwogen zal ook eerder besloten worden tot intubatie (zie betreffende hoofdstuk). [Eizadi-Mood, 2009; Liisanantti, 2003]

De aard van de intoxicatie, bijvoorbeeld ingestie van etsende middelen of inhalatie van hete rook waarbij een bedreigde luchtweg wordt verwacht, kan een reden zijn tot vervroegde intubatie. (Voor behandeling van auto-intoxicatie met etsende stoffen wordt verwezen naar het betreffende hoofdstuk.)

Brandwonden patiënten

Klinische aanwijzingen voor een mogelijk inhalatieletsel zijn aangezichtsverbranding en verbrande neusharen. Bij inspectie van de mond/keelholte kunnen een rode of gezwollen uvula en/of pharynxbogen zichtbaar zijn. De patiënt heeft een stemverandering, stridor, hoest of produceert sputum met roet. Daarnaast hebben patiënten met brandwonden met een verminderd bewustzijn een diagnose van CO-intoxicatie totdat het tegendeel bewezen is.

Bij een inhalatietrauma in een afgesloten ruimte is intoxicatie met cyanide mogelijk. Cyanide blokkeert de elektronentransportketen in het mitochondrion en daarmee de oxidatieve fosforylering, waardoor zowel intra- als extracellulair hyperoxie ontstaat. Hydroxycobalamine als behandelingsoptie heeft de voorkeur, omdat dit geen methemoglobinemie geeft in tegenstelling tot de nitriet houdende antidota. Hydroxycobalamine in combinatie met cyanide geeft cyanocobalamine, dat via de urine wordt uitgescheiden. Het dient in een vroeg stadium te worden gegeven. Als er geen ernstige intoxicatieverschijnselen (convulsies, coma, hemodynamische of respiratoire instabiliteit, etc.) zijn, wordt geadviseerd eerst de diagnostiek af te wachten. [Lawson-Smith, 2011] Het bepalen van de cyanideconcentratie in het bloed neemt echter wel tijd in beslag.

Daarnaast dienen patiënten met brandwonden afhankelijk van het verbrande oppervlak albumine verliezen en met veel vocht te worden behandeld, wat tot oedeem zal leiden. De luchtwegen en alveoli die al zijn beschadigd door inhalatietrauma en hitte zullen met name at risk zijn. Dit maakt positieve beademing met PEEP noodzakelijk en dus zal intubatie onvermijdelijk zijn.

De PSS (poisoning severity score) neemt alle systemen (gastro-intestinaal, respiratoir, cardiovasculair, zenuwstelsel, bloed, lever, nier, metabool, spier, etc.) mee in zijn schaal. De gradering is van 0 (geen toxisch effect) tot 4 (overlijden). [Persson 1990] Aangezien het besluit tot intubatie van een geïntoxiceerde patiënt van meer zaken afhangt dan alleen de GCS-score, kan gebruik van de PSS-score behulpzaam zijn. Bijvoorbeeld een patiënt met verlaagd bewustzijn en gastro-intestinale problemen zoals overgeven van bloed zal

eerder worden geïntubeerd. Vroegtijdige intubatie kan problemen met een bedreigde ademweg voorkomen. Om een juiste indicatie voor preventieve intubatie te bepalen werd een Pubmedsearch gedaan met de MESH headings <inhalation>, <burns>, <intubation>, <airway management>, <mechanical ventilation> en <randomised clinical trial>.

Wetenschappelijke onderbouwing

Gerandomiseerd onderzoek over de indicatie voor intubatie bij patiënten met een inhalatietrauma is nooit gepubliceerd. Wel zijn er verschillende richtlijnen verschenen. [Rehberg, 2009; Nederlandse Brandwonden Stichting, 2014] In een recent artikel werd beschreven: ‘A significant limitation for clinicians studying smoke inhalation has been the lack of uniform criteria for diagnosis of inhalation injury, scaling its severity and identifying a common terminology to describe outcomes’. [Dries, 2013] Er zijn verschillende artikelen met expert opinion verschenen. [Dries, 2013; Gorguner, 2010, Langford, 1989] De meest recente richtlijn is die van de Nederlandse brandwondenstichting uit 2014. [Nederlandse Brandwondenstichting, 2014] De aanbevelingen hieruit wat betreft luchtwegmanagement zijn hieronder samengevat.

Conclusie

In de literatuur is onvoldoende onderbouwing te vinden om hier met een conclusie te komen.

Aanbeveling

Er zijn meerdere factoren die van invloed zijn voor de overweging voor een vroegtijdige intubatie na een intoxicatie. Met name indien er naast verlaagd bewustzijn sprake is van overgeven, insulten, onrust door hypoxie of hemodynamische instabiliteit zal eerder tot intubatie worden overgegaan.

Er zal ook vroegtijdig geïntubeerd moeten worden indien luchtweg- en beademingsproblemen in het vervolgtraject zijn te verwachten. Deze beslissing zal in overleg met betrokken specialismen genomen moeten worden. Indien primair niet voor een intubatie is gekozen, zal de luchtweg van de patiënt frequent herbeoordeeld moeten worden en bij dreigende respiratoire obstructie dient direct endotracheale intubatie plaats te vinden. Stridor en een bemoeilijkte ademhaling zijn duidelijke indicaties voor intubatie.

Referenties

- Dries DJ, Endorf FW. Inhalation injury: epidemiology, pathology, treatment strategies. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2013; 21: 31.
- Eizadi-Mood N, Saghaei M, Alfred S, Zargarzadeh AH, Huynh C, Gheshlaghi F, et al. Comparative evaluation of Glasgow Coma Score and gag reflex in predicting aspiration pneumonitis in acute poisoning. J Crit Care 2009; 24: 470.e9-15.
- Gorguner M, Akgun M. Acute Inhalation Injury. Euras J Med 2010; 42: 28-35.
- Langford RM, Armstrong RF. Algorithm for managing injury from smoke inhalation. Brit Med J 1989; 299: 902-5.
- Lawson-Smith, P. Jansen EC, Hyldegaard O. Cyanide intoxication as part of smoke inhalation – a review on diagnosis and treatment from the emergency perspective. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2011; 19: 14.
- Liisanantti J, Kaukoranta P, Martikainen M, Ala-Kokko T. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning. Resuscitation 2003; 56: 49-53.
- Nederlandse Brandwonden Stichting. Richtlijn ‘Eerste opvang van brandwondpatiënten in de acute fase (1^{ste} 24 uur) van verbranding en verwijzing naar een brandwondencentrum’ © 2014.
- Persson H, Sjöberg G, Haines J, Pronczuk de Garbino J. Poisoning Severity Score: Grading of acute poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1998; 36:205-13.
- Rehberg S, Maybauer MO, Enkhbaatar P, Maybauer DM, Yamamoto Y, Traber DL. Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. Expert Rev Respir Med 2009; 3: 283–97.

Diagnostiek: indicatie bloedgasanalyse voor verifiëren oxygenatie en beoordelen ventilatie

Uitgangsvraag

Bij welke patiënten is bloedgasanalyse nodig voor het verifiëren van de oxygenatie (pO₂) en beoordelen van de ventilatie (PCO₂) bij patiënten met een acute intoxicatie?

Inleiding

Intoxicaties kunnen gepaard gaan met ademhalingdepressie of respiratoire insufficiëntie.

Middelen die o.a. leiden tot een verminderd bewustzijn, hypoventilatie en hypoxie bij de patiënt zijn benzodiazepinen, ethanol, opoïden, GHB, antidepressiva en antipsychotica. Pathofysiologisch zijn verschillende uitingen van hypoventilatie en hypoxie mogelijk. Zo verstoren sommige middelen het mitochondriële zuurstofmetabolisme. Als er sprake is van ademhalingsdepressie kan er een respiratoire acidose optreden.

Er kan sprake zijn van aspiratie vanwege een verminderd bewustzijn in combinatie met braken; hierdoor kan de patiënt dyspnoïsch zijn. In zeldzame gevallen is een perifere cyanose het enige teken van hypoxemie.

Overdosering van middelen die cardiogeen longoedeem kunnen geven zijn antiaritmica, bètablokkers, TCA's en verapamil. Daarnaast kunnen cocaïne, ethyleenglycol, opoïden, paraquat, salicylaten en azides (HN₃) non-cardiogeen longoedeem geven. [Mokhlesi, 2003]

Er zijn intoxicaties die gepaard gaan met een beperking van zuurstoftransporterend vermogen van het bloed. Dit zijn o.a. intoxicaties met koolmonoxide (verhoogd HbCO-percentage in het bloed) en intoxicatie met oxiderende stoffen (bijvoorbeeld nitrieten, lidocaïne en waterstofperoxide), die methemoglobinemie veroorzaken. Methemoglobine is een derivaat van hemoglobine (met Fe³⁺) en kan geen zuurstof afstaan aan de weefsels. Normaliter is het percentage methemoglobine niet hoger dan 1,5%. Vanaf 15% ontstaat cyanose, hierboven treden verschijnselen op door hypoxie (verwardheid e.d.). De pulsoxymeter geeft bij hogere methemoglobinewaarden geen betrouwbare meting; de weergegeven waarde zal ongeacht de echte waarde rond de 85% weergegeven worden. [Barash, 2015] Een arteriële bloedgasanalyse met HbCO- en MetHb-meting geeft inzicht in deze problematiek. Een discrepantie tussen zuurstoffractie en zuurstofsaturatie in het bloedgas kan de arts op het spoor brengen van een methemoglobinemie, echter er kan in ieder bloedgas een directe waarde van methemoglobinemie gegeven worden in procenten. Methyleenblauw is in dit geval het antidotum.

Bij de opvang van de patiënt met een insufficiënte ademhaling wordt de perifere zuurstofsaturatie gemeten en dient zonodig gestart te worden met toediening van zuurstof. Hierbij is het van groot belang te realiseren dat correctie van de oxygenatie door middel van zuurstoftoediening geen behandeling is in geval van hypoventilatie. Zeker in geval van intoxicaties dient hypoventilatie en daarmee gepaard gaande hypercapnie daarom laagdrempelig te worden uitgesloten met een arteriële bloedgasbepaling. Een alternatief is capnografie, dit is eenvoudig toe te passen en geeft informatie over de verandering van ademfrequentie.

Er zijn veel middelen die leiden tot een metabole verstoring van het zuur-base evenwicht. Intoxicaties met o.a. de volgende middelen kunnen leiden tot een metabole acidose: clozapine, di-nitro-phenol, cyanide, ethanol (verhoogde aniongap), ethyleenglycol (verhoogde aniongap, verhoogde osmolgap), GHB, haldol, isoniazide, methanol (verhoogde aniongap, verhoogde osmolgap), NSAID's, orale bloedglucoseverlagende middelen, salicylaten (verhoogde aniongap), theofylline, valproïnezuur, waterstoffluoride en ijzer (www.toxicologie.org en www.vergiftigen.info).

Intoxicaties met de volgende middelen kunnen leiden tot een metabole acidose door lactaatvorming: amfetaminen, calciumantagonisten (door verminderde perfusie, type-B-lactatacidose), colchicine, cyanide/cy-aanverbindingen, metformine en paracetamol (<http://www.toxicologie.org> en <http://www.vergiftigen.info>).

Daarnaast zijn er middelen die door hypotensie, nierfunctiestoornissen, gastro-intestinale symptomen, dehydratie, maligne antipsychotica syndroom of serotenerg syndroom een zuurbasestoornis kunnen geven.

Bij patiënten met een intoxicatie is het belangrijk om de aniongap en osmolgap te berekenen. Een verhoogde aniongap suggereert lactaatvorming, uremie, keto-acidose of intoxicatie met ethanol, methanol, ethyleenglycol (bestanddeel van antivries), propyleenglycol, paraldehyde, toluen (lijmsnuiven) of salicylaten (dit geeft tevens respiratoire acidose). Een normale aniongap sluit een intoxicatie niet uit, er kunnen factoren zijn die de aniongap verlagen. Eén van de belangrijkste factoren is hypoalbuminemie.

Middelen die een verhoogde osmolgap kunnen geven zijn o.a. ethanol, ethyleenglycol, glycolaldehyde, glycerol, glycine, immunoglobulinen IV, isopropanol, aceton, mannitol, methanol/formaldehyde, propyleenglycol en sorbitol. [Mokhlesi, 2003]

Wetenschappelijke onderbouwing

Een arteriële bloedgasbepaling is de gouden standaard voor het verifiëren van de oxygenatie en het zuurbas-evenwicht. De vergelijkbaarheid van arteriële bloedgasanalyse versus perifeer afgenomen veneuze bloedgasanalyse wordt al geruime tijd onderzocht. Er is een goede correlatie tussen arteriële en veneuze pH, echter voor pCO_2 , bicarbonaat en lactaat is deze correlatie lager. [Bloom, 2014] Er is robuust bewijs dat een veneus bloedgas als screening voor hypercapnie kan dienen, waarbij een veneuze pCO_2 onder de 45 mmHg (= 6 kPa) als afkappunt wordt gebruikt voor de afwezigheid van arteriële hypercapnie. Dit is echter alleen bij specifieke patiëntengroepen en bij relatief kleine aantallen onderzocht. Er is een slechte correlatie tussen veneuze en arteriële partiële zuurstofspanning. [Bloom, 2014; Awasthi, 2013] De gemiddelde arteriële bicarbonaatconcentratie ligt 1,03 mmol/L lager dan een veneuze bicarbonaatbepaling. [Bloom, 2014] Ondanks het significante verschil tussen de arteriële en veneuze bicarbonaatconcentratie is dit in de klinische praktijk vaak niet van belang. De veneuze aniongap wijkt klinisch significant af van de arteriële aniongap. Indien er dus een aniongap of mate van respiratoire compensatie uit een bloedgas bepaald moet worden dan blijft een arterieel bloedgas vereist. Wanneer een bloedgas wordt afgenomen om lactaat te bepalen als prognostische factor dan volstaat een veneus bloedgas. [Barfod, 2015]

Een prospectieve studie (n=50) van Eizadi-Mood et al. heeft gekeken naar de vergelijkbaarheid van het gebruik van de veneuze versus de arteriële pH bij de monitoring van de behandeling met natriumbicarbonaat bij TCA-intoxicaties. [Eizadi-Mood, 2005] Hierbij bleek de veneuze pH goed te correleren met de arteriële pH en een veilige vervanging ter monitoring. Er is een meta-analyse verricht naar de correlatie tussen arterieel bloedgas en capillair bloedgas (verkregen uit vinger of oorlel). Deze meta-analyse uit 2007 laat zien dat er voor pH en pCO_2 een goede correlatie bestaat tussen capillair bloedgas (verkregen uit oorlel) en arterieel bloedgas. In deze studie is niet gekeken naar bicarbonaat. [Zavorsky, 2006]

Het afnemen van arterieel bloedgas geeft in zeldzame gevallen complicaties. [Barker, 1998] De pijn die veroorzaakt wordt door de arteriële punctie is mild en kan verminderd worden met lokale anesthesie. [Giner, 1996] Er zijn met name studies verricht naar complicaties rondom of na arteriële cannulatie; deze bedragen minder dan 1%. [Scheer, 2002] De meest voorkomende complicatie bij een arteriële punctie is hematoomvorming. [Scheer, 2002]

Conclusie

- *Intoxicaties met o.a. benzodiazepinen, ethanol, opioïden, GHB, antidepressiva en antipsychotica leiden tot een verminderd bewustzijn en ademhalingsdepressie.*
- *Intoxicaties geven in veel gevallen verstoring van het zuurbas evenwicht (metabole acidose, aniongap, lactaatvorming).*
- *Bij koolmonoxidevergiftiging en methemoglobinemie is de zuurstofsaturatiemeting middels standaard pulsoximetrie onbetrouwbaar.*

- *Er bestaat een goede correlatie tussen veneuze en arteriële pH, echter voor pO_2 is deze er niet en voor pCO_2 is deze onvoldoende.*
- *Ter beoordeling van pH en pCO_2 is het capillaire bloedgas een goed alternatief voor een arterieel bloedgas.*

Aanbeveling

Bij de opvang van een patiënt met een insufficiënte ademhaling wordt de perifere zuurstofsaturatie gemeten en dient zonodig gestart te worden met toediening van zuurstof. Hierbij is het van groot belang te realiseren dat correctie van de oxygenatie door middel van zuurstoftoediening geen behandeling is in geval van hypoventilatie. Zeker in geval van intoxicaties dient hypoventilatie en daarmee gepaard gaande hypercapnie daarom laagdrempelig te worden uitgesloten met een arteriële bloedgasanalyse. Als alternatief kan een neusbril met geïntegreerde CO_2 -meter worden gebruikt.

Bij patiënten bij wie een klinische verdenking op een metabole acidose bestaat dient een veneuze bloedgasanalyse verricht te worden, waarbij pH, bicarbonaat en lactaat een acceptabele klinische correlatie hebben met een arteriële bloedgasanalyse. Voor de berekening van de aniongap dient een arteriële bloedgasanalyse gedaan te worden. Voor beoordeling van de ventilatie kan met de veneuze bloedgas enkel een hypercapnie worden uitgesloten bij $pCO_2 \leq 6kPa$. Bij vermoeden van respiratoir falen dient men een arterieel bloedgas af te nemen.

De ademfrequentie is een belangrijke vitale parameter! Bij een ademfrequentie < 10 of > 30 en/of bij toegenomen ademerarbeid is er een indicatie voor een bloedgasanalyse.

Bij patiënten met dyspnoe, een verminderde perifere circulatie, brady- of tachypnoe, een zuurstofsaturatie $< 95\%$ of een verhoogde osmolgap dient een arteriële bloedgasanalyse verricht te worden.

Bij iedere bloedgasanalyse in het kader van een intoxicatie dient standaard een methHb en HbCO meegenomen te worden.

Ter beoordeling van pH en pCO_2 is het capillaire bloedgas een goed alternatief voor een arterieel bloedgas.

Referenties

- Awasthi S, Rani R, Malviya D. Peripheral venous blood gas analysis: An alternative to arterial blood gas analysis for initial assessment and resuscitation in emergency and intensive care unit patients. *Anesth Essays Res* 2013; 7: 355–8.
- Barash M, Reich KA, Rademaker D. Lidocaine-induced methemoglobinemia: a clinical reminder. *J Am Osteopathic Ass* 2015; 115: 94-8.
- Barfod C, Lundstrom LH, Lauritzen MM, Danker JK, Soletormos G, Forberg JL, et al. Peripheral venous lactate at admission is associated with in-hospital mortality, a prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 514-23.
- Barker WJ. Arterial puncture and cannulation. In: Roberts JR, Hedges JR, editors. *Clinical Procedure in Emergency Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. pp. 308–22.
- Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2014; 21: 81-8.
- Eizadi-Mood N, Moein N, Saghaei M. Evaluation of Relationship Between Arterial and Venous Blood Gas Values in the Patients with Tricyclic Antidepressant Poisoning. *Clinical Toxicology* 2005; 43: 357-60.
- Giner J, Casan P, Belda J, Gonzalez M, Miralda RM, Sanchis J. Pain during arterial puncture. *Chest* 1996; 110: 1443–5.
- Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest* 2003; 123: 577-92.
- Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6: 199–204.
- Zavorsky GS, Cao J, Mayo NE, Gabbay R, Murias JM. Arterial versus capillary blood gases: a meta-analysis. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 155: 268-79.

Gebruik / gevaren van naloxon

Uitgangsvraag

Wat is de optimale opvang van patiënten met een acute opiatenintoxicatie?

Inleiding

Naloxon is een veel gebruikt intraveneus geneesmiddel om intoxicaties met opiaten te antagoneren. Daarnaast bestaat er naltrexon, dat een orale opiaatantagonist is. De belangrijkste indicaties voor het toepassen van naloxon zijn ademhalingsdepressie en verlaagd bewustzijn waarbij er sprake is van een bedreigde luchtweg. Hierbij zal voorkomen moeten worden dat zich bij patiënten met chronisch gebruik van opiaten acute onttrekkingsverschijnselen ontwikkelen. Het is vanuit de verschillende bestaande richtlijnen echter onduidelijk bij welke patiëntengroepen welke dosering zowel effectief als veilig is.

Wetenschappelijke onderbouwing

Op 3 juli 2015 is met een systematische zoekactie gezocht naar literatuur om deze uitgangsvraag te beantwoorden. Daarbij is gezocht naar evidence bij patiënten met een opiaatintoxicatie en naar de interventies naloxon, naltrexon en opiaatantagonisten. Daarbij is vergeleken met intubatie en ventilatoire ondersteuning. Ook is een algemene search gedaan naar 'emergencies' bij intoxicaties, met als doel systematische reviews, randomised controlled trials en belangrijke observationele onderzoeken op dit gebied te vinden. De searchstrategie en de searchresultaten zijn te vinden in bijlage 1. Na de literatuursearch is de opbrengst daarvan bestudeerd, allereerst op basis van abstract. Dit proces is verantwoord in bijlage 2. De overgebleven 22 artikelen zijn fulltext bestudeerd. Daarvan zijn er 5 geschikt bevonden om deze uitgangsvraag te beantwoorden. [Aghabiklooei, 2013; Barrie, 2006; Boyer, 2012; Etherington, 2000; Kim, 2015] Deze artikelen zijn onderstaand kort beschreven en samengevat in de evidence tabel in bijlage 3.

Aghabiklooei et al. beschreven de effectiviteit van een enkele dosis orale naltrexon ter preventie van ademdepressie en bewustzijnsverlies bij patiënten met een acute methadonintoxicatie. [Aghabiklooei, 2013] In dit dubbelblind placebogecontroleerde onderzoek werden 60 patiënten geïncludeerd die vanwege een acute methadonintoxicatie naar het ziekenhuis waren verwezen. Beide patiëntengroepen kregen een spoedbehandeling, inclusief toediening van naloxon. In de interventiegroep kregen de patiënten vervolgens 50 mg naltrexon oraal; in de controlegroep was dit een placebo. Met naltrexon werden betere resultaten verkregen dan zonder toediening van naltrexon voor wat betreft bewustzijnsverlies (0 versus 37%, $p < 0,01$), bradypneu (0 versus 41%, $p < 0,01$), apneu (0 versus 19%, $p = 0,02$), respiratoire acidose/hypercapnie (4 versus 26%, $p = 0,05$), opname op een intensive-care (0 versus 52%, $p < 0,01$) en opnameduur (gemiddeld 26 uur versus 38 uur, $p < 0,01$). Beperkingen bij dit onderzoek zijn de behoorlijk geselecteerde patiëntenpopulatie en de twijfelachtige toepasbaarheid van de resultaten van dit onderzoek in de Nederlandse situatie.

Barrie et al. rapporteerden in een korte review van literatuur de effectiviteit van naloxon in relatie tot het ontwaken van patiënten die geen opiaten hebben gebruikt. [Barrie, 2006] Zij hebben hierbij drie studies gevonden, die niet nader zijn omschreven. De auteurs concludeerden dat een deel van de patiënten in de geïncludeerde studies wel een respons gaf op naloxon, terwijl zij geen opiaten zouden hebben gebruikt (maar een toxicologische analyse ontbreekt). De auteurs suggereerden een beperkte diagnostische waarde van naloxon. De betrouwbaarheid van dit onderzoek is echter zeer laag; er is geen beschrijving van patiënten en interventies, de kans op vertekening is groot en de diagnosestelling lijkt onbetrouwbaar.

De studies van Boyer et al. en Kim et al. bleken narratieve reviews te zijn die niet gebruikt kunnen worden bij de beantwoording van deze uitgangsvraag. [Boyer, 2012; Etherington, 2000]

Etherington et al. onderzochten de frequentie van adverse events bij naloxontoediening aan patiënten met een vermeende opioïdenoverdosis en het vermogen van artsen tot risicostratificatie en de daarmee samenhangende veiligheid voor vroeg ontslag. [Etherington, 2000] In dit prospectieve observationele onderzoek werden 573 patiënten opgenomen die veelal opioïden hadden gebruikt. 16% van de patiënten werd na

vroeg ontslag opnieuw opgenomen, doorgaans vanwege zuurstofbehoefte of herhalingsindicatie voor naloxon vanwege bradypneu. Geen van de patiënten overleed. De positief voorspellende waarde (van inschatting van een arts voor vroeg ontslag, een uur na naloxontoediening) was 31%, de negatief voorspellende waarde was 98%. De auteurs concludeerden dat ernstige adverse events na naloxontoediening vanwege vermeende opioïdenoverdosis weinig voorkomen. Hoogrisicopatiënten kunnen volgens de auteurs op basis van klinische kenmerken worden geïdentificeerd, zodat selectief vroeg ontslag veilig is en langdurige observatie onnodig.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat toevoeging van naltrexon aan naloxon leidt tot verbeterde uitkomsten bij patiënten met een opioïdenoverdosis bij niet chronisch gebruikers. [Aghabiklooei, 2013]

Er zijn aanwijzingen dat het optreden van adverse events na toediening van naloxon aan patiënten met een opioïdenoverdosis voorspeld kan worden op basis van klinische kenmerken kort na de toediening van naloxon. [Etherington, 2000]

Van bewijs naar aanbeveling

In een overzichtsartikel van Sivilotti is aangegeven dat startdoses naloxon van 40 µg gebruikelijk zijn, waarbij geëscaleerd kan worden, gebaseerd op effecten op de ademhaling. [Sivilotti, 2015]

De farmacologische review van Kim et al. beschrijft dat bij patiënten met apneu ventilatie voorafgaand aan naloxontoediening de voorkeur geniet. [Kim, 2015] Het beoogde effect daarvan is tweeledig. Ten eerste zal de pO₂ stijgen, hetgeen de schade op eindorgaaniveau beperkt. Ten tweede bewerkstelligt dit een daling van de pCO₂. Hypercapnie in deze situatie is geassocieerd met het ontstaan van acute onttrekkingsverschijnselen (Acute Opioid Withdrawal Syndrome (OWS)) bij toedienen van naloxon als gevolg van een sterke catecholaminerelease. Ook in de review van Kim et al. wordt een startdosering van 40 µg aanbevolen. [Kim, 2015]

Bij de behandeling van opiaat geïntoxiceerde patiënten zal de respiratoire status, en niet het bewustzijnsniveau, leidend moeten zijn. Naloxon is geen vervanging van basaal luchtwegmanagement zoals masker-ballon ventilatie. Als er sprake is van minder dan 8 ademhalingen per minuut of een oppervlakkige ademhaling dient middels bloedgasanalyse te worden vastgesteld of er sprake is van hypercapnie (capnometrie, bloedgasanalyse). De patiënt zal in dat geval als eerste met een ferme stimulus moeten worden aangemoedigd te blijven ademen. Bij geen of onvoldoende respons wordt overgegaan op handmatige ventilatoire support (masker-ballonbeademing). Toediening van naloxon kan in zeldzame gevallen acute opioid withdrawal syndrome uitlokken. De symptomen bestaan uit braken, agitatie, ritmestoornissen, een hypertensief noodgeval en acute respiratory distress syndrome. Dit kan levensbedreigend zijn.

In dit kader wordt ook geadviseerd om bij de volgende stap, het antagoneeren met naloxon, te starten met een lage dosis; 40 µg en per 2-3 minuten te titreren tot het gewenste effect op de ademhaling bereikt is. Als er meer dan 2 mg gegeven moet worden, moet men er rekening mee houden dat er een andere reden is dan opiatenintoxicatie als verklaring van het klinische beeld. De kans op acuut OWS bij opiaatafhankelijke patiënten is bij hogere doseringen groot. Daarnaast kan bij een mengintoxicatie de situatie ontstaan waarbij de patiënt braakt door acuut OWS en een verminderd bewustzijn heeft door een begeleidende intoxicatie. Bij een te snelle behandeling kan de (al dan niet geagiteerde) patiënt besluiten om af te zien van verdere medische behandeling met het risico dat de halfwaardetijd van de opiaatintoxicatie langer blijkt dan de halfwaardetijd van naloxon. Bovendien kan in deze situatie een acuut onttrekkingsyndroom levensgevaarlijk worden door eventueel aanwezige co-intoxicatie met een stimulerend middel (zoals cocaïne).

Na de initiële dosis naloxon kan een continu infuus aangelegd worden waarbij er per uur 2/3 van de totale initiële getitreerde responsdosis naloxon wordt gegeven. Na staken van naloxontoediening (hetzij na een

bolus, hetzij na een onderhoudsbehandeling) dient een patiënt tenminste 2 tot 3 uur te worden geobserveerd, vanwege mogelijke terugkeer van symptomen, omdat de halfwaarde tijd van naloxon meestal korter is dan de halfwaardetijd van het ingenomen opiaat.

Aanbeveling

De primaire behandeling van de opiaat geïntoxiceerde patiënt met ademhalingsdepressie is manueel luchtwegmanagement. Daarnaast kan naloxon gegeven worden met een startdosering van 40 µg i.v., titreren om de 2-3 minuten tot gewenst effect (ademhalingsfrequentie > 8, normocapnie). Start vervolgens een onderhoudsdosering naloxon (pomp) met 2/3 van de totale initiële dosis per uur. Na een initiële dosis of staken van continue naloxontoediening dient een patiënt 2-3 uur geobserveerd te worden met betrekking tot de ademhaling. Verder beleid wordt gemaakt op basis van de farmacologische eigenschappen van het ingenomen opiaat.

Referenties

- Aghabiklooei A, Hassanian-Moghaddam H, Zamani N, Shadnia S, Mashayekhian M, Rahimi M, et al. Effectiveness of naltrexone in the prevention of delayed respiratory arrest in opioid-naive methadone-intoxicated patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 903172.
- Barrie J, May G. Towards evidence-based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Diagnosis of drug overdose by rapid reversal with naloxone. *Emerg Med J* 2006; 23: 874-5.
- Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med* 2012; 367: 146-55.
- Etherington J, Christenson J, Innes G, Grafstein E, Pennington S, Spinelli JJ, et al. Is early discharge safe after naloxone reversal of presumed opioid overdose? *Can J Emerg Med* 2000; 2: 156-62.
- Kim HK, Nelson LS. Reducing the harm of opioid overdose with the safe use of naloxone : a pharmacologic review. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1137-46.
- Sivilotti ML. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 81: 428-36.

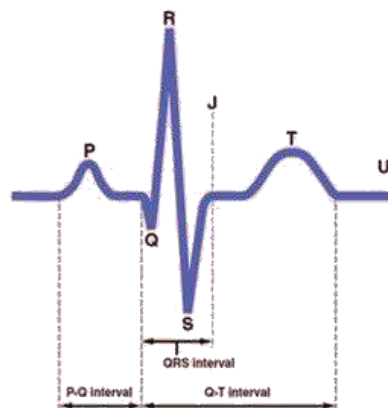
Circulation

Diagnostiek, inzet van ECG en Telemetrie (TM) bij intoxicaties

Een ECG kan snel, makkelijk en goedkoop gemaakt worden. Bij iedere met een cardiotoxisch middel geïntoxiceerde patiënt zal een ECG verricht moeten worden. Bij sommigen zal daarna een ECG herhaald moeten worden en anderen zullen aan een continue ECG-bewaking gekoppeld moeten worden. Het ECG kan ook van diagnostische waarde zijn indien er een onbekend middel is genomen. Daarom zal ook bij deze mensen een ECG verricht moeten worden. Echter een goede interpretatie van het ECG is evenzeer van belang. [Yates, 2012] Het meten van de verschillende geleidingstijden zal handmatig gedaan moeten worden. Een ECG-apparaat kan de geleidingstijden fout weergeven/meten.

Interpretatie van het ECG bij een geïntoxiceerde patiënt omvat in ieder geval:

1. Ritme en hartslag
 - a. Origine van de hartslag: supraventriculair of ventriculair
 - b. Ectopie
 - c. Tachycardie of bradycardie
 - d. Herkennen van ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren en totaal AV-blok
2. PR-interval
 - a. Verlengd PR-interval
 - b. Eerstegraads, tweedegraads en derdegraads blok
3. QRS-interval
 - a. Duur QRS-complex
 - b. As QRS-complex
4. J-wave (osborne wave)
5. QT-interval
 - a. Middels de Bazett's correctie/diagram
6. ST-segment
7. T-golf
8. Conclusie



Hiernaast een overzicht van de definitie van de geleidingstijden: [ECGpedia]

Herhalen ECG

Er is in de literatuur geen duidelijk advies te vinden over het herhalen van het ECG, echter de werkgroep is van mening dat de C_{max} na 6 uur bij iedereen wel bereikt zou moeten zijn; dan zou een 2^e ECG gemaakt moeten worden. Daarna kan het beleid bepaald worden. Wel moet men erop bedacht zijn dat de cardiotoxiciteit bij bijvoorbeeld inname van slow-release preparaten ook na 6 uur nog kan optreden. In dat geval moeten ook na 6 uur nog ECG's gemaakt worden. Bij intoxicaties met tricyclische middelen hoeft men niet te wachten tot 6 uur voor een tweede ECG.

Continue ECG-bewaking

Voor het monitoren van een patiënt middels telemetrie (TM), kunnen patiënten in 2 categorieën verdeeld worden:

A. TM geïndiceerd

1. Mobitz-type-II-blok of hoger, zeker diegenen met een verbreed QRS-complex
2. Acuut coronair syndroom
3. Patiënten met een indicatie voor IC
4. Verlengd QT-interval (QTc mannen > 450-470 ms, Vrouwen QTc > 470-480 ms of QT normogram)
5. Verbreed QRS-complex (> 100 ms) na een intoxicatie

6. Hemodynamisch instabiele ritmes (ritmes waarbij de hemodynamiek gecompromitteerd is, zich meestal uitend in een te lage bloeddruk)
7. Tijdelijke pacemakerdraad, transcutaan pacen, of pacemaker afhankelijke patiënten
8. Acut hartfalen of longoedeem
9. (Sinus)bradycardie of sinusarrest

B. TM overwegen

1. Patiënten die negatief inotrope of chronotrope medicatie krijgen, met name bij patiënten die een verminderde linkerventrikelfunctie (< 40%) hebben
2. Syncope die na zorgvuldige anamnese onverklaarbaar is of een mogelijke cardiale origine heeft

Aanbeveling

- *Beoordeel het ECG structureel op 8 punten*
- *Meet geleidingstijden handmatig*
- *Verricht altijd een ECG bij intoxicaties van onbekende origine*
- *Verricht altijd een ECG bij gebruik van cardiotoxische medicatie*
- *Herhaal een ECG minimaal 6 uur na het eerste ECG*
- *Zorg bij een categorie A indicatie (zie bovenstaand) altijd voor telemetrische bewaking*

Referenties

- Yates C, Manini AF. Utility of the Electrocardiogram in Drug Overdose and Poisoning. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8: 137-51.

Behandeling verbreed QRS-complex

Voordat men kan spreken van een verbreed QRS-complex moet deze eerst afgelezen worden van het ECG. De QRS-breedte dient handmatig gemeten te worden (zie Diagnostiek, inzet van ECG en Telemetrie (TM) bij intoxicaties).

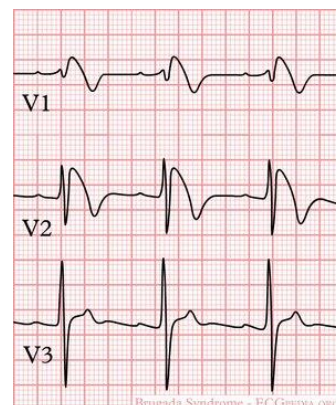
Als er sprake is van of verdenking op een intoxicatie dan wordt een QRS-breedte van > 100 ms als indicatie gezien voor telemetrische bewaking. Als een patiënt na een intoxicatie met QRS-verbredende middelen een QRS-breedte heeft van < 100 ms wordt geadviseerd om het ECG laagdrempelig te herhalen (binnen een tijdsbestek van 30-60 minuten).

Bekende middelen die een QRS-verbreding kunnen veroorzaken zijn tricyclische antidepressiva (voorbeelden hiervan zijn amitriptyline, clomipramine, nortriptyline) en klasse 1 antiaritmica (bijvoorbeeld flecaïnide).

Indien er sprake is van een intoxicatie met bovengenoemde middelen kan er een specifiek ECG-patroon bestaan. Het uitblijven van dit patroon betekent niet automatisch dat er geen intoxicatie kan bestaan. De specifieke afwijkingen kunnen helpen bij de diagnose. Het rechter geleidingssysteem van de linkerventrikel is gevoeliger voor natriumkanalblockers. Hierdoor kan er een specifiek ECG-patroon ontstaan. [Yates, 2012]

ECG-veranderingen bij breed QRS-complex die kunnen wijzen op een natriumkanalblockerintoxicatie zijn: [Yates, 2012]

1. QRS > 100ms
2. Hoge R in AVR (R > 3 mm)
3. Rechteras
4. Soms Brugada patroon (zie figuur hiernaast, ECG-pedia) of rechterbundel-takblok



De cut-off van > 100ms bij een patiënt met een intoxicatie o.b.v. QRS-verbredende medicatie heeft een prognostische waarde. In de studie van Boehnert et al. is gevonden dat patiënten met

een QRS < 100 ms in vergelijking met patiënten met een QRS > 100 ms 0% vs. 14% kans hebben op het krijgen van ventriculaire aritmieën. [Boehnert, 1985]

Behandeling [Albertson, 2001]:

1. Natriumbicarbonaat is de eerste keus bij patiënten met een natriumblokkeroverdosis met breedcomplex tachycardie en hypotensie (HCO_3^- , 1-2 mmol/kg lichaamsgewicht, NaHCO_3 8,4% (HCO_3^- 1 mmol/ml) i.v. in 5 min; zo nodig te herhalen (50 ml in 10 min) afhankelijk van lichaamsgewicht en effect op arteriële pH gevolgd door NaHCO_3 1,4% 2000 ml/24 uur of tot herstel van het ECG). Er moet aandacht zijn voor voldoende ventilatie om de toegenomen CO_2 -productie af te blazen en gecontroleerd beademde patiënten dienen gehyperventileerd te worden.
2. Bij patiënten met een QRS-breedte van > 100ms kan een proefdosis natriumbicarbonaat gegeven worden mits de patiënt aan monitor ligt. Indien er geen effect te zien is kan men het herhalen (dosis 1-2 mmol/kg lichaamsgewicht).
3. Monitoren van de pH (streefwaarde 7,45-7,55) en kalium is noodzakelijk.
4. Indien geïndiceerd moet kaliumsuppletie gegeven worden (mogelijk torsade de pointes) (streef K 4,5-5 mMol/L).
5. Bij ventriculaire tachycardie, hemodynamische instabiliteit en resistentie voor natriumbicarbonaat of andere therapie kan lidocaïne (1,5 mg/kg lichaamsgewicht, gebruikelijke dosering 100 mg) overwogen worden. [Foianini, 2010]
6. Voor patiënten die in een reanimatiesituatie komen zal de normale ALS gevolgd worden.

Aanbeveling

- *Patiënten met een QRS-breedte van 100 ms of meer ontstaan na een intoxicatie moeten telemetrisch bewaakt worden.*
- *De eerste keus voor behandeling van breedcomplex ventriculaire tachycardieën is natriumbicarbonaat.*
- *Bij patiënten met een QRS-breedte > 100 ms kan een proefdosis natriumbicarbonaat gegeven worden mits de patiënt hemodynamisch bewaakt wordt.*
- *Bij breedcomplex tachycardieën resistent voor natriumbicarbonaat kan lidocaïne overwogen worden.*
- *Volg het geldende ALS-protocol bij reanimatie van patiënten met een intoxicatie.*

Referenties

- Albertson TE, Dawson A, de Latorre F, Hoffman RS, Hollander JE, Jaeger A, et al. TOX-ACLS: toxicologic-oriented advanced cardiac life support. *Ann Emerg Med* 2001; 37: S78-9.
- Boehnert MT, Lovejoy FH jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 1985; 313: 474-9.
- Foianini A, Joseph Wiegand T, Benowitz N. What is the role of lidocaine or phenytoin in tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity? *Clin toxicol (phila)* 2010; 48: 325-30.
- Yates C, Manini AF. Utility of the Electrocardiogram in Drug Overdose and Poisoning: Theoretical Considerations and Clinical Implications. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8: 137-51.

Behandeling verlengde QT-tijd

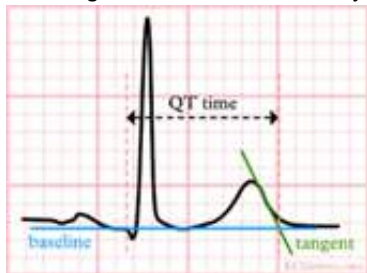
Algemeen

Het QT-interval geeft de ventriculaire depolarisatie en repolarisatie weer. Een verlengde QT-tijd kan aanleiding geven tot torsade de pointes, een ventriculaire tachycardie. Het QTc-interval is het QT-interval gecorrigeerd voor de hartfrequentie (zie kader). Men spreekt van een QT-verlenging bij een QTc boven de 470 ms. In de praktijk treedt torsade de pointes vaak pas op bij QTc boven de 500 ms. [Drew, 2010] Als alternatief kan gebruik worden gemaakt van het QT-nomogram om te zien of er op basis van QT-tijd en hartfrequentie sprake is van verlengde QT-tijd (zie kader, [Isbister, 2015]). Met name bij een lage hartfrequentie is deze accurater (ondercorrectie bij Bazett).

Bepalen QT en QTc

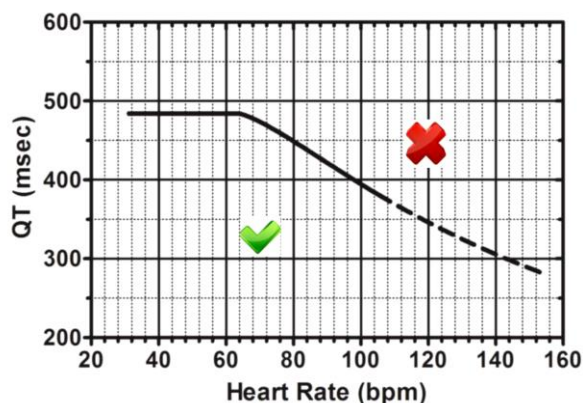
QT handmatig bepalen. Op automatisch regeneerde QTc waarden kan niet worden vertrouwd.

Aflezin in: afleiding II, alternatief: V5. Indien QRS > 120ms de QRS duur langer dan 120ms van de QT tijd aftrekken.



Bereken de gecorrigeerde QT-tijd (QTc) volgens Bazett:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR \text{ interval (sec)}}}$$

QT Nomogram**Oorzaken: [Geneesmiddelenbulletin, 2014]**

Zeer veel medicijnen kunnen QT-verlenging veroorzaken, bijvoorbeeld:

- Bepaalde antiaritmica, zoals: sotalol, amiodaron, disopyramide en flecaïnide;
- Alle antipsychotica en antidepressiva behalve MAO-remmers;
- Bepaalde antibiotica bijvoorbeeld clarithromycine, erythromycine, azithromycine, moxifloxacin en sulfamethoxazol (co-trimoxazol);
- Anti-emetica bijvoorbeeld ondansetron, metoclopramide, domperidon en droperidol;
- Overige middelen, bijvoorbeeld methadon en chloroquine.

Het risico op torsade de pointes in geval van QT-verlenging verschilt per middel (bijvoorbeeld hoog risico: amiodaron, sotalol, chloorpromazine en erythromycine). [Miranda, 2011] Door nierfunctiestoornissen of interacties kan het QT-verlengend effect versterkt worden. Bij vrouwen, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, bradycardie, digitalis en patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom kan eerder een torsade de pointes optreden. Voor een compleet overzicht en risicocategorieën van QT-verlenging, zie <https://crediblemeds.org/>. Let op: Bij intoxicaties kunnen middelen die normaal maar minimaal invloed op de QT-tijd hebben wel significante QT-verlenging geven.

Differentiaal Diagnose

Niet-toxicologische oorzaken van QT-verlenging:

- Elektrolytstoornissen: hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie
- Congenitaal verlengd QT-syndroom
- Post myocardinfarct, 2^e en 3^e graads AV-blok, linkerventrikelhypertrofie, bradycardie
- Cerebraal (subarachnoïdale bloeding, CVA, trauma)
- Hypothermie

Symptomen

QT-verlenging geeft geen symptomen. Het is een pseudomarker voor de kans op het krijgen van torsade de pointes (polymorfe ventriculaire aritmie). Torsade de pointes uit zich als: recidiverende episodes van palpitations, duizeligheid, tachycardie (150-250/min) en syncope. Torsade de pointes kan overgaan in ventrikelfibrilleren en lijden tot acute hartdood. [Kan, 2014] Tevens kan er sprake zijn van een ernstige bradycardie of hartblok. Bij een bradycardie is de kans op het ontstaan van torsades de pointes groter.

Anamnese

- Blootstelling QT-verlengende middelen: aantal, dosis, interval, toedieningsvorm, interacties.
- Bekend met congenitaal verlengd QT-syndroom?

- Risicofactoren torsade de pointes: bradycardie, elektrolytstoornissen (diureticagebruik, verminderde nierfunctie, diarree), onderliggende hartziekte (myocardinfarct, atriumfibrilleren), digoxinegebruik, aanwijzingen voor CVA of cerebraal trauma.

Lichamelijk onderzoek

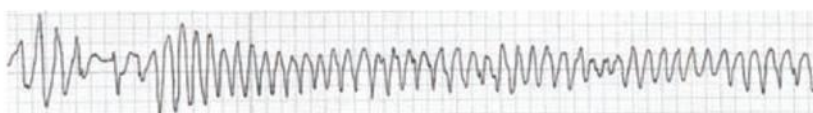
ABCDE-opvang. Speciaal aandacht voor: temperatuur (hypothermie) en polsfrequentie (bradycardie).

Laboratoriumonderzoek

Elektrolyten (met name kalium, magnesium, calcium), creatinine.

Aanvullend onderzoek

ECG: QT-tijd. Aanwijzingen torsade de pointes, ectopieën of coupletten. Let op bradycardie.



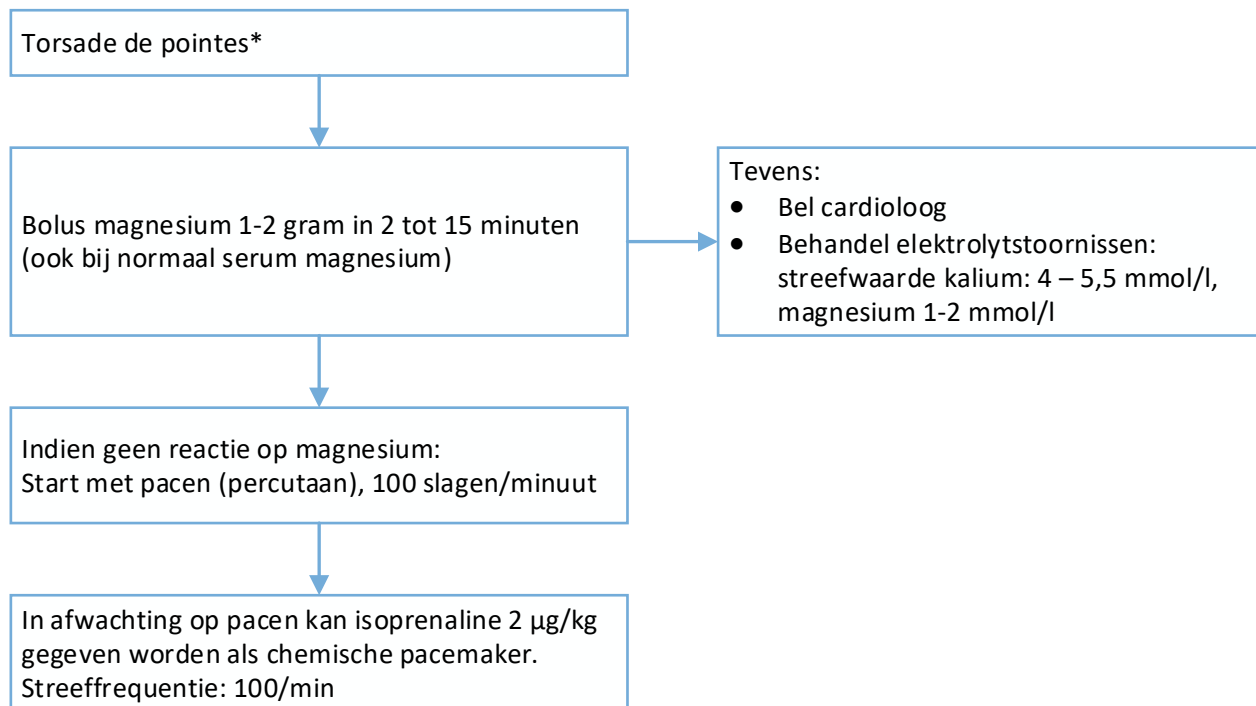
Ritmestroom met torsade de pointes: snelle polymorfe tachycardie met draaien van QRS om de basislijn. [Yates, 2012]

Beleid: [Isbister, 2015; Yates, 2012; Kan, 2014, aangepast]

Aanbevolen benadering van geïntoxiceerde patiënten met risico op QT-verlenging en torsades de pointes

Stap 1	<ul style="list-style-type: none"> • Identificeer ingenomen geneesmiddelen • Bekend als QT-verlenger?
Stap 2	<p>Additionele risicofactoren aanwezig?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elektrolytstoornissen • Bradycardie • Geneesmiddeleninteracties • Vrouwelijk geslacht • Hersenschade • Congenitaal verlengd QT-syndroom
Stap 3	<p>Bepaal de QT of QTc</p> <ul style="list-style-type: none"> • Handmatig bepalen • Correctie voor hartfrequentie: Formule Bazett of nomogram
Stap 4	<p>Monitoring: bij QTc > 470 ms of > nomogram</p>
Stap 5	<ul style="list-style-type: none"> • Corrigeer metabole afwijkingen en streef naar supra-normaal elektrolyten niveau: Mg²⁺ 1-2 mmol/L; K⁺ 4,5-5 mmol/l • Vermijd: klasse 1A, klasse 1B antiaritmica, bèta-adrenerge antagonisten, Ca²⁺-blokkers. • Bij intoxicatie met TCA, 1A- en 1C-antiaritmica, cocaïne of antipsychotica: overleg met de cardioloog: overweeg behandeling met bicarbonaat. Overweeg behandeling met lidocaïne als tweedelijns antiaritmicum (tevens bij sotalol-intoxicatie).

Aanbevolen behandeling van torsade de pointes



* als een patiënt geen output heeft in het kader van een torsade, dient reanimatie te worden gestart en defibrillatie plaats te vinden.

Referenties

- Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Card* 2010; 55: 934-47.
- Geneesmiddelenbulletin. <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/geneesmiddelen-en-qtintervalverlenging/> Jaargang 48, Nr. 3, 27 maart 2014, Pagina's 27-33.
- Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in the clinical practice. *Br J Pharmacol* 2013; 76: 48-57.
- Kan AA, Lange DW de, Donker DW, Meulenbelt J. Management of prolonged QT and torsades de pointes in the intoxicated patient. *Neth J Med* 2014; 72: 119-26.
- Miranda DG, McMains CL, Smith AJ. Medication-Induced QT-Interval Prolongation and Torsades de Pointes. *US Pharm* 2011; 36: HS-2-HS-8.
- Yates C, Manini AF. Utility of the Electrocardiogram in Drug Overdose and Poisoning: Theoretical Considerations and Clinical Implications. *Curr Cardiol Rev* 2012; 8: 137-51.

Intitueel beleid bij ritmestoornissen

Tachyritmie

Bij een tachycardie is de hartslag meer dan 100 slagen per minuut. Daarbij kan onderscheid gemaakt worden in smal QRS-complex (< 120 ms) en breed QRS-complex tachycardie. Smal complex tachycardiën hebben over het algemeen een supraventriculaire (SVT) herkomst. De meeste smal complex tachycardiën geven niet vaak hemodynamische instabiliteit. Bij breed complex tachycardie moet altijd worden gedacht aan een ventriculaire tachycardie. Maar ook andere meer benigne tachycardiën kunnen een breed-complex tachycardie veroorzaken. Denk hierbij aan een supraventriculaire tachycardie met aberrantie. [ESC, 2015; NVVC, 2003]

Specifieke diagnostiek t.a.v. tachycardiën valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Smal complex tachycardie (QRS < 120 ms)

De diagnose hangt af van het mechanisme van de ritmestoornis.

Breed complex tachycardie (QRS > 120 ms)

Patiënten met een ventriculaire tachycardie en hemodynamische instabiliteit moeten in principe een cardioversie ondergaan.

Bij patiënten die o.b.v. een intoxicatie in een reanimatiesituatierecht komen, dient gestart te worden met de normale BLS- en ALS-procedures. [AHA, 2010]

Voor alle aritmieën (met uitzondering van milde sinustachycardie of milde sinusbradycardie) wordt geadviseerd om te overleggen met de cardioloog omdat een diagnose middels ECG van belang kan zijn voor de keuzes die gemaakt moeten worden.

Onderstaand is een lijst opgesomd van veel voorkomende intoxicaties met mogelijke ECG-veranderingen. Voor de behandeling van dergelijke intoxicaties wordt verwezen naar www.toxicologie.org of www.vergiftigingen.info.

Intoxicatie	ECG-veranderingen
Amfetamines en ecstasy	Sinustachycardie, SVT, myocardischemie/infarct, PVC
Cannabis	Tachycardie, niet specifieke ST/T-veranderingen, PVC
GHB	Bradycardie, RBTB, P-top inversie, U golf, 1 ^e graads AV blok, AF
Cocaïne	Sinusbradycardie, compleet hartblok, bundeltakblok, QT- en QRS-verlenging, SVT, VT of VF, myocardinfarct, tachycardie
Hallucinogenen	Tachycardie
Opiaten en opioïden	Bradycardie, geleidingsstoornissen (heroïne), verlengd QT en torsade de pointes (methadon), QRS-verlenging, tachycardie
Natriumkanaalblokkers (flecainide, tricyclische antidepressiva, cocaïne)	QRS-verbreding, RBTB-patroon, R-golf elevatie in AVR, rechteras, VT en VF, bradycardie, asystolie, ischemie (AT-veranderingen)
Kaliumkanaalblokkers (flecainide, amiodarone, sotalol, tricyclische antidepressiva, ciprofloxacin)	QT-verlenging, T/U-golf veranderingen, PVC met torsade de pointes, sinustachycardie
Calciumkanaalblokkers (langzaam) (amlodipine, nicardipine, verpamil, diltiazem, nifedipine)	Bradycardie, reflex tachycardie (nifedipine), AV-blok, sinusarrest met AV-knoop escape ritme, asystolie, breed QRS-complex
Na/K-ATP-ase blokkers (digoxine)	PAC, atriale tachycardie, flutter, versneld junctioneel ritme, PVC, bigeminie, VT, bifasculaire VT, vasculaire VT, sinusbradycardie, SA-blok, compleet AV-blok, BTB, type-2-blok. Combinatie van reeds genoemde.
Bètablokkers (metoprolol, carvedilol)	Bradycardie, AV-blok, Verlengd PR, QT en QRS, multifocale extra systole VT, VF (sotalol), asystolie
Sympathicometa (MOA, dobutamine, cocaïne, ethanol)	Sinustachycardie, atriale tachycardie, PVC, VT, VF, myocardischemie (cocaïne)
Anticholinergica (atropine, tricyclische antidepressiva, antipsychotica)	Sinus/atriale tachycardie, PVC

Aanbeveling

- *Differentieer bij elke tachycardie tussen breed en smal complex.*
- *Bij breed complex tachycardie of smal complex tachycardie die hemodynamisch niet verdragen wordt: start ALS/ALCS.*

- *Eerste keus bij hemodynamisch instabiele patiënten met een ventrikeltachycardie is elektrische cardioversie.*
- *Bij elke patiënt met een intoxicatie die in een reanimatie terecht komt kan het normale ALS en BLS protocol gevolgd worden.*

Referenties

- American Heart Association. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 12: Cardiac Arrest in Special Situations 2010. www.aha.org.
- European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015.
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie. NVVC richtlijn voor de behandeling van patiënten met supraventriculaire ritme stoornissen. NVVC, 2003. www.nvvc.nl.

Bradycardie

Ook voor bradycardie geldt dat er voldoende kennis moet zijn van het ECG om een diagnose te kunnen stellen. Zo moet er onderscheid gemaakt worden tussen sinusbradycardie, verschillende soorten bloks en ventriculaire escape ritmes. Voor elke patiënt die binnen komt met een bradycardie zal een 12-kanaals-ECG gemaakt moeten worden en de bloeddruk gemeten moeten worden. [AHA, 2005]

Referenties

- American Heart Association. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2005; 112: IV-67-IV-77

Hypertensie in het kader van sympathicomimetisch syndroom

Inleiding

Het sympathicomimetisch syndroom wordt vaak veroorzaakt door stimulantia zoals cocaïne of amfetamines, zoals MDMA. Ook stoffen zoals cafeïne en medicatie voor de behandeling van ADHD (methylfenidaat) kunnen dit probleem veroorzaken.

Deze zogenaamde sympathicomimetica verhogen de sympathische tonus met bloeddrukstijging als een van de gevolgen. Deze bloeddrukstijging kan zo ernstig zijn dat ze kan leiden tot intracranieële bloedingen en/of convulsies.

Wetenschappelijke onderbouwing

De behandeling van hypertensie in het kader van intoxicaties valt in drie pijlers uiteen: [Slaughter, 2010]

1. Sedativa. Voorkeursbehandeling: [Baumann, 2000; Honderick, 2003; Tobias, 2010]
 - Diazepam
 - Midazolam
 - Dexmedetomidine of clonidine (deze middelen kunnen toegediend worden door artsen met expertise op dit gebied)
2. Alfareceptorantagonist
 - Fentolamine 2-5 mg i.v., eventueel te herhalen.
3. Gecombineerde alfa- en bèta-antagonist
 - Labetolol
4. Vasodilatoren
 - Nitroglycerine
 - Nitroprusside, pomp 0,5-1,5 µg/kg/min, verhogen in stappen van 0,5 µg/kg/min elke 5 minuten

Ook voor de behandeling van aortadissectie in het kader van een sympathicomimetisch toxidroom kan labetalol gebruikt worden. [Wako, 2007]

Andere bètablokkers worden afgeraden i.v.m. het 'unopposed alfa-effect' met als gevolg vasoconstrictie en verdere bloeddrukstijging.

Conclusie

Benzodiazepinen zijn de hoeksteen in de behandeling van hypertensie geïnduceerd door intoxicatie.

Van bewijs naar aanbeveling

Opvang en behandeling van de geïntoxiceerde patiënt met hypertensie (vaak in het kader van sympathicomimetisch toxidroom) zal starten op de spoedeisendehulpafdeling en vervolg moeten krijgen op de Intensive Care (of Medium Care of Coronary Care) voor intravasale bloeddrukmeting en medicatietoediening.

Aanbeveling

Hypertensie in de context van een sympathicomimetisch syndroom reageert over het algemeen goed op behandeling van de vaak eveneens aanwezige agitatie met benzodiazepinen. Sedativa (in eerste instantie benzodiazepinen, bijvoorbeeld lorazepam 2-4 mg i.m. of i.v., zo nodig te herhalen) vormen dan ook de eerste behandeling. Eventueel aanwezige agitatie dient daarbij volledig te worden gecoupeerd, waarbij soms relatief hoge doses benzodiazepinen noodzakelijk zijn.

Bij persisterende ernstige hypertensie ondanks adequate sedatie kan worden gekozen voor toediening van een alfareceptorantagonist (fentolamine) of een gecombineerde alfa- en bèta-antagonist (labetalol). Hemodynamische monitoring is dan aangewezen. Andere bèta-antagonisten worden afgeraden in verband met het theoretische risico op een 'unopposed alfa-effect' met vasoconstrictie van de coronaire vaten en toename van de hypertensie. Tot slot kan, zeker bij tekenen van ernstige perifere vasoconstrictie, worden gekozen voor een aanvullende behandeling met vasodilatoren als nitroglycerine en nitroprusside.

Referenties

- Baumann BM, Perrone J, Hornig SE, Shofer FS, Hollander JE. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of diazepam, nitroglycerin, or both for treatment of patients with potential cocaine-associated acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 878-85.
- Honderick T, Williams D, Seaberg D, Wears R. A prospective, randomized, controlled trial of benzodiazepines and nitroglycerine or nitroglycerine alone in the treatment of cocaine-associated acute coronary syndromes. *Am J Emerg Med* 2003; 21: 39-42.
- Slaughter RJ, Beasley DM. The clinical toxicology of metamfetamine. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 675-94.
- Tobias JD. Dexmedetomidine to control agitation and delirium from toxic ingestions in adolescents. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010; 15: 43-8.
- Wako E, LeDoux D, Mitsumori L, Aldea GS. The emerging epidemic of methamphetamine-induced aortic dissections. *J Card Surg* 2007; 22: 390-3.

Specifieke adviezen bij intoxicaties met calciumantagonisten en bètablokkers en TCA's

Behandeling van calciumantagonist- en bètablokkerintoxicatie

De behandeling van een intoxicatie met bètablokkers en calciumantagonisten komt in grote lijnen overeen. Differentiatie tussen deze twee intoxicaties is in de klinische praktijk niet eenvoudig gezien het overeenkomstige klinisch beeld.

Op dit moment is de behandeling gebaseerd op expert opinions en ziet deze er als volgt uit: [Arbouw, 2013; Grouls, 2011]

Geneesmiddel	Symptomen	Diagnostiek	Behandeling
Bètablokker	<ul style="list-style-type: none"> - Hypotensie, bradycardie, cardiogene shock - Hypoglycemie - Insulten 	Vitale parameters ECG Glucose, elektrolyten, kreatinine, ureum Spiegelbepaling (incl. digoxine)	<ul style="list-style-type: none"> - Opname IC bij hemodynamische (HD)/ventilatoire instabiliteit - Maagspoeling (< 1-2 uur) - Herhaald geactiveerde kool/darmlavage (bij preparaat met vertraagde afgifte) Bij hypotensie: <ul style="list-style-type: none"> - Isotone vloeistoffen - Calcium i.v. - Glucagon 5 mg bolus i.v., evt. herhalen - Insuline (1U/kg bolus, 0,5U/kg/u)/Glucose (25 gr bolus, 0,5-1 g/kg/u) i.v. - Toevoegen catecholamines - Overweeg lipidenemulsies - Bij falende pompfunctie: ECMO
Calcium antagonist: Fenylalkylamines (verapamil), dihydropyridines, diltiazem	<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie, AV-blok - Hypotensie, hartfalen, cardiogene shock - Longoedeem - Coma, insulten 	Vitale parameters ECG Glucose, elektrolyten, Nierfunctie, bloedgas Spiegelbepaling op indicatie (incl. digoxine)	<ul style="list-style-type: none"> - Opname IC bij HD/ventilatoire instabiliteit - Maagspoeling (< 1-2 uur) - Geactiveerde kool/lavage (bij preparaat met vertraagde afgifte) Bij hypotensie: <ul style="list-style-type: none"> - Isotone vloeistoffen - Insuline (1 U/kg bolus, 0,5 U/kg/u)/Glucose (25 gr bolus, 0,5-1 g/kg/u) i.v. - Calcium i.v. bolus 10-20 ml 10% calciumchloride of 30-60 ml 10% calciumgluconaat, gevolgd door continue infusie 0,2-0,4 ml/kg/u 10% calciumchloride of 0,6-1,2 ml/kg/u 10% calciumgluconaat - Inotropica, vasopressie - Overweeg lipidenemulsie - Bij falende pompfunctie: ECMO

Wetenschappelijke onderbouwing: calciumantagonistintoxicatie

- Calciumantagonistintoxicatie kan leiden tot hypotensie, bradycardie en aritmieën; in ernstigere gevallen ontstaat cardiogene shock. [Grouls, 2011]
- Maagspoelen (< 1 uur) en geactiveerde kool kan overwogen worden bij patiënten die zich < 1-2 uur na intoxicatie melden. Darmlavage en geactiveerde kool zijn aangewezen in geval van intoxicatie met preparaten met vertraagde afgifte. [Grouls, 2011]
- Bij hypotensie/shock zijn er verschillende therapeutische opties beschikbaar:
 - Toedienen van **isotone vloeistoffen** is eerste keus bij hypotensie. [Graudins, 2016] Gezien doorgaans euvolemische patiënt: volume \geq 1 L (max 2 L gezien het risico op overvulling). [Grouls, 2011]

- **Glucagon**

In case reports zijn de resultaten tegenvallend en glucagon heeft daarom geen plaats in de behandeling van een calciumantagonistintoxicatie. [Grouls, 2011; Graudins, 2016; St-Onge, 2014]

- **Calcium**

Intoxicatie met een calciumantagonist leidt tot intracellulaire hypocalciëmie. Toediening van calcium i.v. kan de cardiale geleiding verbeteren, heeft een positief inotropoep effect en kan leiden tot bloeddrukstijging. [Newton, 2002]

In ernstige intoxicaties die zich presenteren met hypotensie is calcium monotherapie onvoldoende effectief. [Graudins, 2016; St-Onge, 2014]

- **Insuline/glucose**

Ten tijde van shock prefereren myocyten koolhydraten boven vrije vetzuren als energiebron. Insulinetherapie verhoogt het intracellulaire transport van glucose in de myocyt. Verder leidt insuline tot toename van de plasmaconcentratie van calcium wat een positief inotropoep effect heeft. [Graudins, 2016]

Een systematische review naar gebruik van insuline/glucosetherapie bij calciumantagonistintoxicatie laat het volgende zien: [St-Onge, 2014]

Interventie	Uitkomst	Bijwerkingen	Opmerkingen
Glucose/insuline i.v.	HD verbetering in 1 van 2 observationele studies	- Hypoglycemie - Hypokaliëmie	- 5 case reports positieve uitkomst

Dosering van insuline/glucosetherapie is niet goed onderzocht.

Bij de behandeling wordt een bolus van 1 U/kg aangehouden, om vervolgens een onderhoudsdosering van 0,5 U/kg/u te starten welke na 30 minuten opgetitreerd kan worden.

- **Catecholamines**

Van geen enkele catecholamine is er bewijs voor consistente effectiviteit bij een calciumantagonistintoxicatie. [Graudins, 2016; St-Onge, 2014]

Een systematische review vermeldt het volgende: [Newton, 2002]

Interventie	Uitkomst	Bijwerkingen	Opmerkingen
Fenylephrine	Geen effect		
Vasopressine	3 patiënten toename RR indien toegevoegd aan andere vasopressor		
Adrenaline		Hyperglycemie Toename lactaat	
Dopamine		Tegenstrijdige resultaten	
Noradrenaline		Idem	
Atropine			
Isoprenaline	Verbetering RR en PR in 4 patiënten		
Levosimendan			Positief inotropoep, toename respons myocyt op calcium en contractiliteit

Gebaseerd op ervaring wordt bij een calciumantagonistintoxicatie het volgende aangehouden: [Graudins, 2016]

- Adrenaline → eerste keus
- Vasopressine, Isoprenaline → tweede keus

- Atropine bij ernstige bradycardie
- Amrinone, levosimendan → derde keus

– **Lipidenemulsie**

Lipidenemulsie zou positieve effecten op de hemodynamiek kunnen hebben door het versnellen van de klaring/distributie van lipofiele geneesmiddelen.[Fettiplace, 2015] Dit effect is het grootst bij lipofiele medicatie. [Graudins, 2016; Grouls, 2016; St-Onge, 2014; Sebe, 2015]

Geneesmiddel	Vd (L/kg)
Amlodipine	12-21
Diltiazem	1,9-4,4
Nifedipine	0,8-1,6
Verapamil	4-8,6

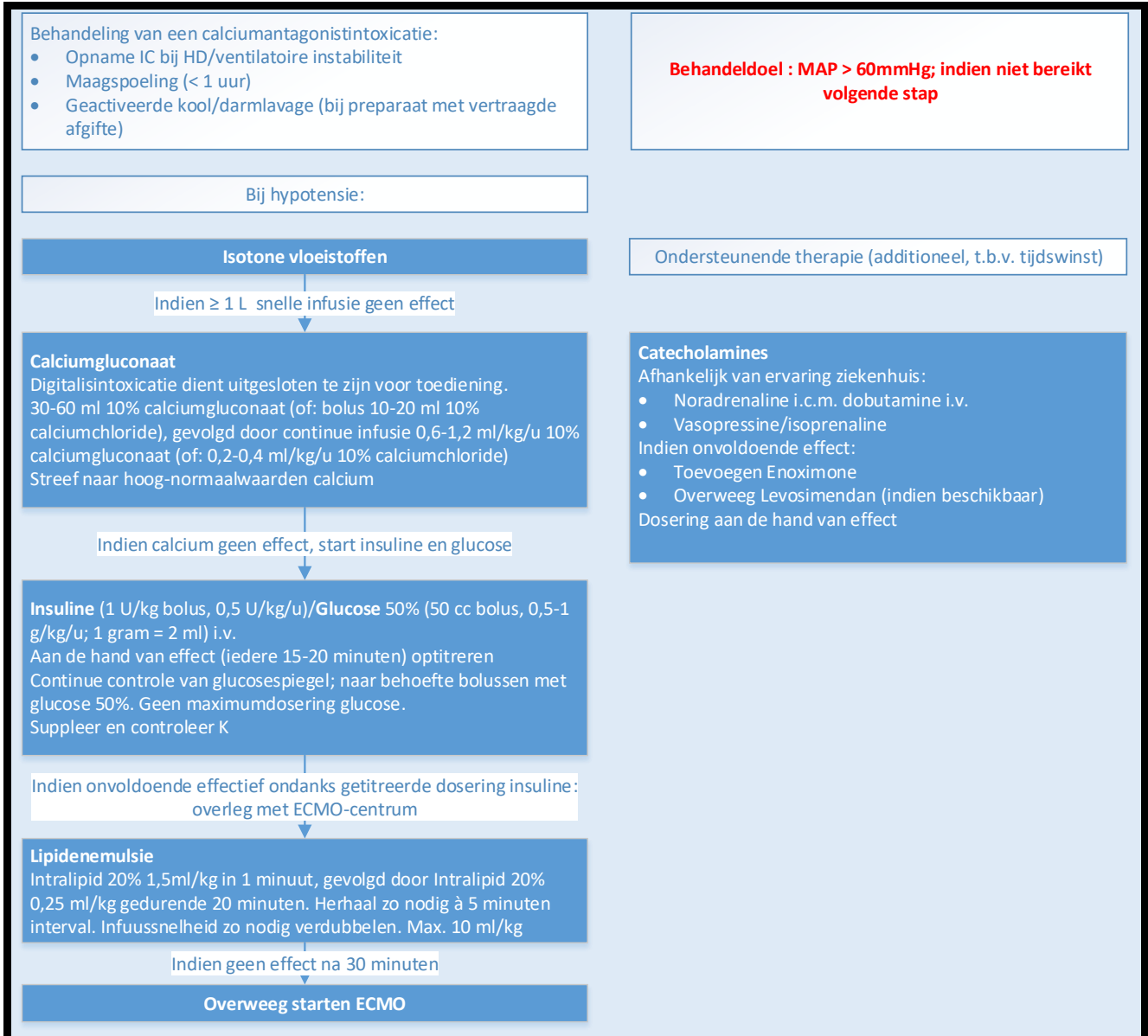
Na falen van insuline/glucosetherapie (refractaire hypotensie) is lipidenemulsie effectief gebleken bij intoxicaties met diltiazem, amlodipine en verapamil. [Sebe, 2015]

– **ECMO (extra corporele membraan oxygenatie)**

Indien cardiogene shock niet reageert op bovenstaande middelen, kan ECMO toegepast worden. Enkele case reports laten positieve resultaten zien al dan niet in combinatie met Total Plasma Exchange. [Kolcz, 2007; Masson, 2012]

- ECMO in het kader van een hartstilstand ten gevolge van intoxicatie leidt tot significant betere uitkomsten dan conservatieve behandeling. Deze significantie verdwijnt in het geval van cardiogene shock. [Masson, 2012]
- ECMO is niet in ieder ziekenhuis beschikbaar. Verwijzing naar een centrum met ECMO zou vroegtijdig overwogen moeten worden.

Aanbeveling



Wetenschappelijke onderbouwing: bètablokkerintoxicatie

- Bètablokkerintoxicatie kan leiden tot hypotensie en bradycardie; in ernstigere gevallen ontstaat cardiogene shock. [Arbouw, 2013]
- Darmlavage in combinatie met geactiveerde kool kan overwogen worden bij patiënten die zich < 2 uur na intoxicatie melden. Bij een kortere tijd tot melden na intoxicatie, kan overwogen worden hier voorafgaand maaglavage toe te passen. Volledige darmlavage en actieve kool zijn ook nadien aangewezen in geval van intoxicatie met preparaten met vertraagde afgifte. [Arbouw, 2013] Bij hypotensie/shock zijn er verschillende therapeutische opties beschikbaar:
 - **Toedienen van isotone vloeistoffen is eerste keus bij hypotensie.** [Arbouw, 2013]
 - **Glucagon**
 Glucagon heeft positieve inotrope en chronotrope effecten door stimulatie van adenylcyclase. [Harvey, 2011]
 - Monotherapie met glucagon heeft geen effect in verschillende case series [Harvey, 2011]
 - Onderhoudsdosering glucagon is beperkt beschikbaar in de acute setting.

– **Calcium**

Intoxicatie met een bètablokker leidt tot intracellulaire hypocalciëmie. Toediening van calcium i.v. kan de cardiale geleiding verbeteren, heeft een positief inotropoep effect en kan leiden tot bloeddrukstijging. [Newton, 2002]

In ernstige intoxicaties die zich presenteren met hypotensie is calcium monotherapie onvoldoende effectief. [Newton, 2002]

– **Insuline/glucose**

Ten tijde van shock prefereren myocyten koolhydraten boven vrije vetzuren als energiebron. Bètablokkers zorgen voor een verlaagde glucose-uptake ten gevolge van toegenomen insuline-resistentie en hypo-insulinemie. Insulinetherapie is daarom een logische keus in geval van bètablokkerintoxicatie. Verder leidt insuline tot toename van de plasmaconcentratie calcium wat een positief inotropoep effect heeft. [Harvey, 2011]

Dosering van insuline/glucosetherapie is niet goed onderzocht.

In de behandeling wordt een bolus van 1 U/kg aangehouden, om vervolgens een onderhoudsdosering van 0,5 U/kg/u te starten welke na 30 minuten opgetitreerd kan worden onder strikte, frequente glucose- en K-monitoring.

– **Catecholamines**

Op basis van de eigenschappen van de verschillende bètablokkers zouden catecholamines effectief kunnen zijn. Gezien de verschillende receptorselectiviteit kan de respons afhankelijk van het type bètablokker verschillen. [Newton, 2002]

Tabel. Farmacologische eigenschappen van bètablokkers [Newton, 2002]

Betablokker	Receptor selectiviteit	Proteïne-binding (%)	T _{1/2} (uren)	Biobeschikbaarheid (%)	Distributievolume (l/kg)	Vetoplosbaarheid	Primair metabo-lisme	Mem-braan stabilisatie
Acebutolol	Beta ₁	25	3-4	70	1,2	Laag	Hepatisch	+
Atenolol	Beta ₁	5-10	6-9	50-60	1	Laag	Renaal	-
Betaxolol	Beta ₁	50	14-22	90	5-13	Laag	Hepatisch	+
Bisoprolol	Beta ₁	30	9-12	80	3	Laag	Renaal	-
Carteolol	Beta ₁ , Beta ₂	30	6	85		Laag	Renaal	+
Carvedilol	Alfa ₁ , Beta ₁ , Beta ₂	25-35	6-8	20	1-2	Hoog	Hepatisch	+
Esmolol	Beta ₁	55	9 min	Niet beschikbaar	2	Laag	Erythrocyt esterase	-
Labetalol	Alfa ₁ , Beta ₁ , Beta ₂	50	6-8	90	9	Matig	Renaal	-
Metoprolol	Beta ₁	10	3-4	90	4	Matig	Hepatisch	-
Nadolol	Beta ₁ , Beta ₂	25-30	20-24	30	2	Laag	Renaal	-
Penbutanol	Beta ₁ , Beta ₂	80-98	5	100	0,5	Hoog	Hepatisch	-
Pindolol	Beta ₁ , Beta ₂	50	3-4	95	2	Matig	Hepatisch	+
Propranolol	Beta ₁ , Beta ₂	90	3-5	90	4	Hoog	Hepatisch	+
Sotalol	Beta ₁ , Beta ₂	0	7-15	80	2	Laag	Renaal	-
Timolol	Beta ₁ , Beta ₂	10	4	90	2	Matig	Hepatisch	-

Van geen enkele catecholamine is er bewijs voor consistente effectiviteit: [Newton, 2002]

- Dobutamine blijkt vaak niet effectief.
- Dopamine laat in enkele case studies een positief effect zien.
- Isoproterenol zou als bèta-adrenerge agonist theoretisch effectief kunnen zijn, maar heeft ook hoge doseringen wat leidt tot dysritmie en vasodilatatie.
- Stimulatie van alfareceptoren verhoogt de kans op hartfalen.

- Fosfodiësteraseremmers (amrinone, milrinone) hebben positieve effecten laten zien. Echter, gezien het vasodilatatoire effect moet gelijktijdig gestart worden met een vasopressor. Ook is de $T_{1/2}$ lang en wordt titratie daardoor bemoeilijkt.
- **Lipidenemulsie**

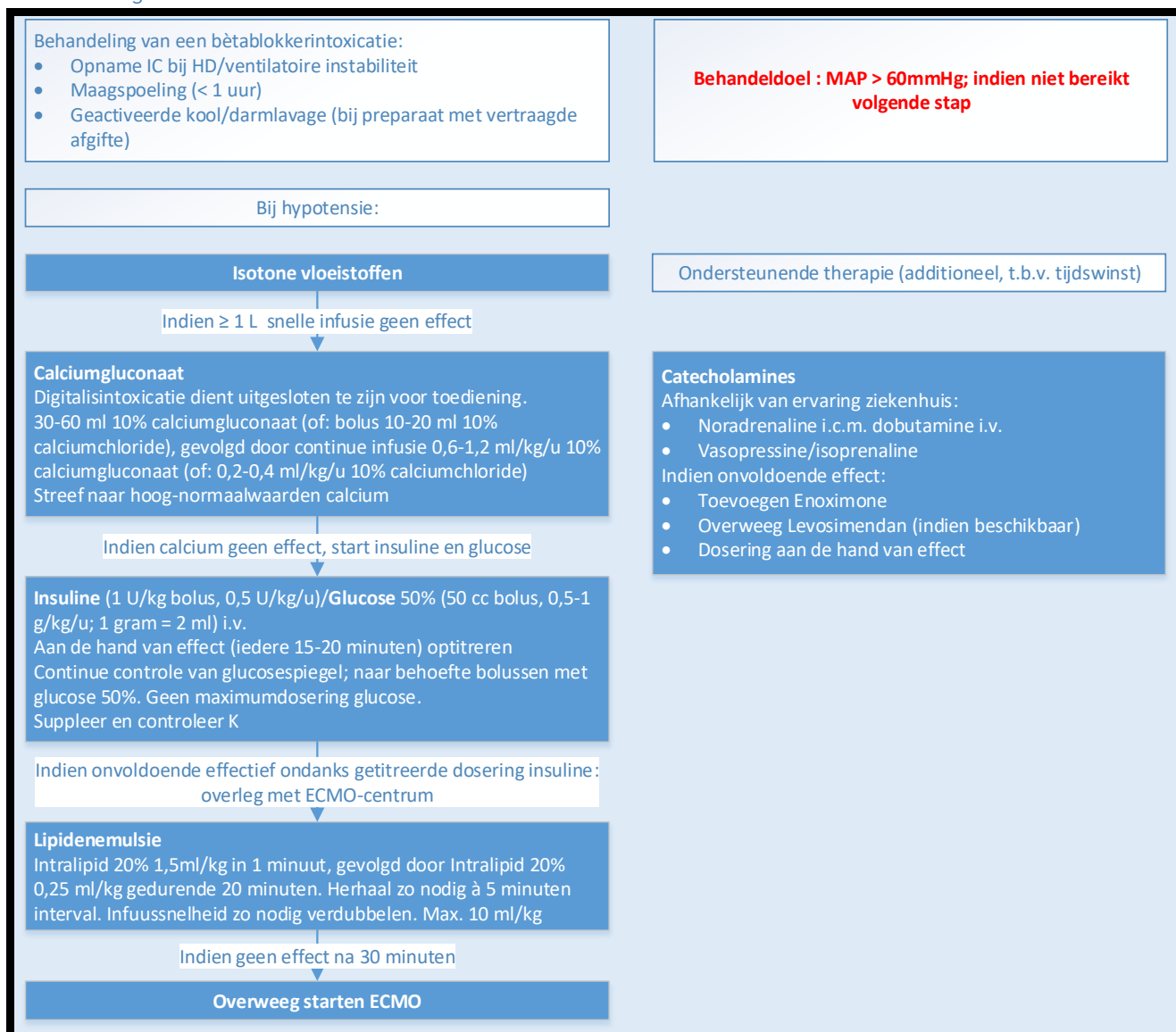
Lipidenemulsie zou positieve effecten op de hemodynamiek kunnen hebben door het laten ontstaan van zogenaamde ‘lipid sink’. Dit effect is het grootst bij lipofiele medicatie. Deze eigenschappen staan in bovenstaande tabel vermeld.

 - Na falen van insuline/glucosetherapie is lipidenemulsie effectief gebleken bij intoxicaties met carvedilol, propranolol en penbutanol. [Harvey, 2011; Cao, 2015]
 - Verschillende case reports tonen aan dan lipidenemulsie niet effectief is bij intoxicaties met metoprolol. [Sebe, 2015; Cao, 2015]
- **ECMO**

Indien cardiogene shock niet reageert op bovenstaande middelen, kan ECMO toegepast worden. Enkele case reports laten positieve resultaten zien al dan niet in combinatie met Total Plasma Exchange. [Kolcz, 2007; Masson, 2012]

 - ECMO in het kader van een hartstilstand ten gevolge van intoxicatie leidt tot significant betere uitkomsten dan conservatieve behandeling. Deze significantie verdwijnt in het geval van cardiogene shock. [Masson, 2012]
 - ECMO is niet in ieder ziekenhuis beschikbaar. Verwijzing naar een centrum met ECMO zou vroegtijdig overwogen moeten worden.

Aanbeveling



Referenties

- Arbouw MEL, Jansman FGA, Kieft H. Monografie bètablokkers. www.toxicologie.org; versie 4; aug 2013.
- Cao D, Heard K, Foran M, Koymann A. Intravenous lipid emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. *J Emerg Med* 2015; 48: 387-97.
- Fettiplace MR, Lis K, Ripper R, Kowal K, Pichurko A, Vitello D, et al. Multi-modal contributions to detoxification of acute pharmacotoxicity by a triglyceride micro-emulsion. *J Control Release* 2015; 198: 62-70.
- Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 453-61.
- Grouls RJE, Bindels AJGH, Roos AN. Monografie calciumantagonisten. www.toxicologie.org; Versie 4, juni 2011.
- Harvey M, Cave G, Lahner D, Desmet J, Prince G, Hopgood G. Insulin versus lipid emulsion in a rabbit model of severe propranolol toxicity: a pilot study. *Crit Care Res Pract* 2011; 361739.
- Kolcz J, Pietrzyk J, Januszewska K, Procelewska M, Mroczek T, Malec E. Extracorporeal life support in severe propranolol and verapamil intoxication. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 381-5.
- Masson R, Colas V, Parienti JJ, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P, et al. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation* 2012; 83: 1413-7.
- Newton CR, Delgado JH, Gomez HF. Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 19-25.

- Sebe A, Disel NR, Acikalin Akpınar A, Karakoc E. Role of intravenous lipid emulsions in the management of calcium channel blocker and B-blocker overdose: 3 years experience of a university hospital. *Postgrad Med* 2015; 127: 119-24.
- St-Onge M, Dubé PA, Gosselin S, Guimont C, Godwin J, Archambault PM, et al. Treatment for calcium channel blocker poisoning: a systematic review. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 926-44.

Behandeling van intoxicatie met tricyclische antidepressiva

Intoxicaties met tricyclische antidepressiva uiten zich in centrale effecten gekenmerkt door verwardheid, slaperigheid en in ernstige insulten en coma; anticholinerge effecten en cardiovasculaire effecten leiden tot tachycardie, hypertensie en in een later stadium bradycardie, aritmieën, hypotensie en in ernstige gevallen cardiogene shock. [Jansman, 2015]

Adviezen ten aanzien van de huidige behandeling, zien er zo uit: [Jansman, 2015]

Genees- middel	Symptomen	Diagnostiek	Behandeling
TCA	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsies, coma - Ritme-/geleidingsstoornissen, cardiogene shock - Acute Respiratory Distress Syndrome 	Vitale parameters ECG Glucose, elektrolyten, nierfunctie Spiegelbepaling	<ul style="list-style-type: none"> - Maagspoelen < 1-2 uur ingestie - Geactiveerde kool + natriumsulfaat - Natriumbicarbonaat Bij hypotensie/shock: <ul style="list-style-type: none"> - Overweeg lipidenemulsie - Inotropica/vasopressie

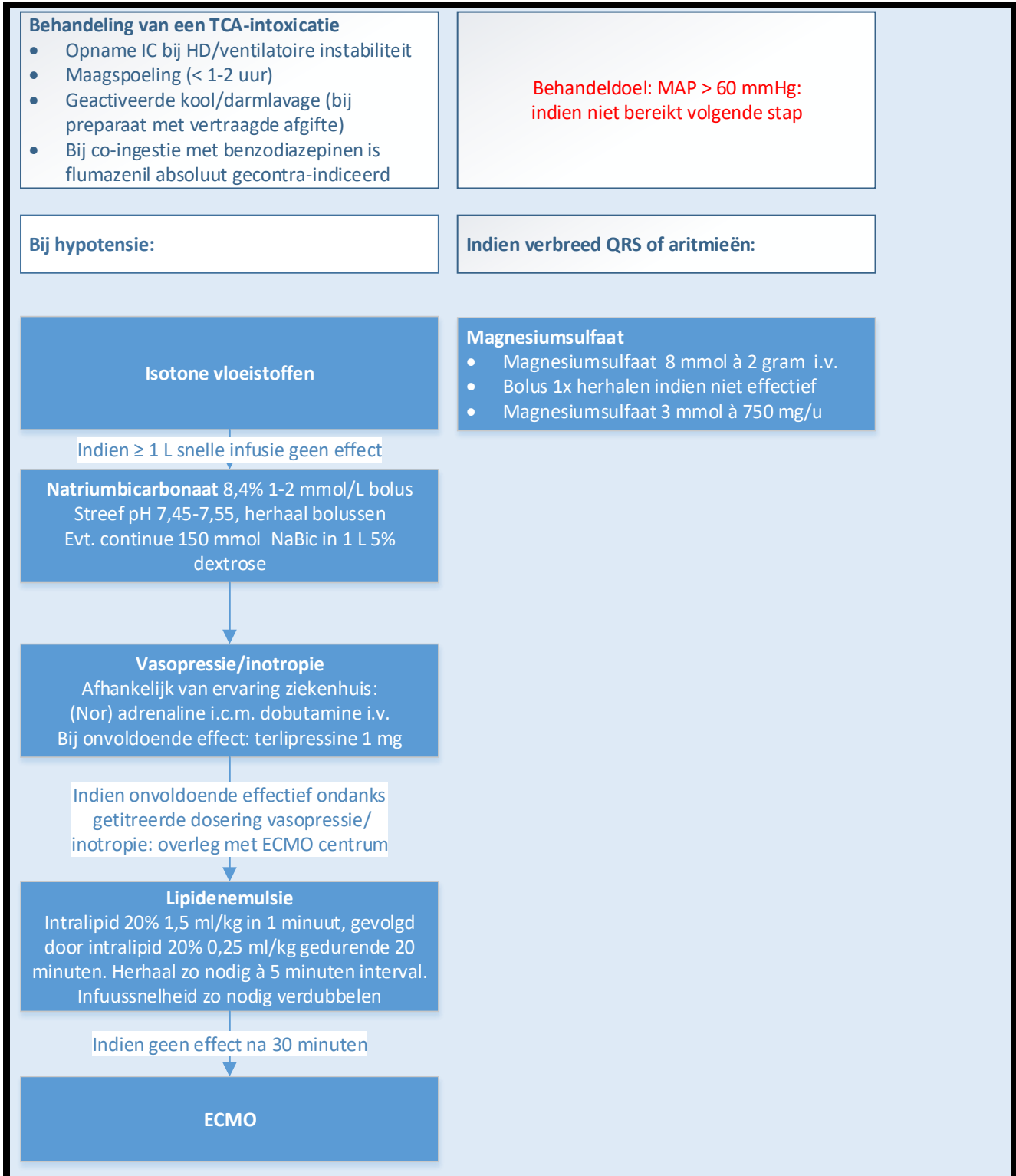
Wetenschappelijke onderbouwing: TCA-intoxicatie

- Door trage absorptie, groot verdelingsvolume en enterohepatische recirculatie van zowel de primaire stof als metabolieten, resulteert TCA-inname in lange klinisch effecten; zeker bij overdosering. [Woolf, 2007]
- Morbiditeit en mortaliteit t.g.v. TCA-intoxicatie is voornamelijk het gevolg van aritmieën en hypotensie, die meer refractair wordt naar mate de acidose toeneemt. [Callahan, 1985]
 - **Maagspoelen, geactiveerde kool**
 - TCA's worden geabsorbeerd door geactiveerde kool. [Woolf, 2007]
 - Er zijn geen goede studies uitgevoerd naar het effect van geactiveerde kool op de uitkomst van intoxicaties met TCA's. [Woolf, 2007] Er is bewijs dat supportieve care geen verschil in TCA-spiegel laat zien in vergelijking met behandeling met geactiveerde kool. [Woolf, 2007] Ook is er geen verschil in TCA-spiegel in patiënten die behandeld werden met maagspoeling versus maagspoeling én geactiveerde kool. [Woolf, 2007]
 - Geactiveerde kool is het meest effectief < 1 uur na ingestie, maar laat bij gezonde vrijwilligers ook nog absorptievermindering zien van nortriptyline < 4 uur na ingestie. [Dawling, 1978]
 - Absorptievermindering van amitriptyline d.m.v. geactiveerde kool is het meest effectief < 4 uur na ingestie, maar herhaalde giften gestart > 6 uur na ingestie laten nog steeds effect op absorptie zien. [Karkkainen, 1986]
 - TCA's hebben anticholinerge eigenschappen die zeker bij overdosering leiden tot vertraagde maagontleding en verminderde intestinale peristaltiek. [Woolf, 2007]
 - TCA-intoxicatie kan in sporadische gevallen leiden tot ileus, toxisch megacolon of darmischemie. In deze gevallen is orale toediening van medicatie (dus ook geactiveerde kool) gecontra-indiceerd. [Woolf, 2007]

- Natriumpolystereensulfaat heeft in vitro een beter effect dan geactiveerde kool op de C_{max} van verschillende TCA's : amitriptyline, clomipramine en doxepine. [Jamshidzadeh, 2014]
- Op basis van bovenstaande argumenten is maagspoeling aan te bevelen < 1-2 uur na ingestie.
- Geactiveerde kool is bij gezonde vrijwilligers effectief gebleken en goede studies in patiëntenpopulatie ontbreken. Op basis van mechanistische en farmacokinetische gronden is er een plaats voor gebruik van geactiveerde kool.
- **Darmlavage**
 - In het geval van een matig ernstige voorspelde intoxicatie met TCA door tabletten met gereguleerde afgifte, kan totale darmlavage overwogen worden. [O'Connor, 2006; NVIC, 2016]
- **Natriumbicarbonaat**
 - Verschillende reviews en case reports laten positieve effecten zien van bicarbonaat in het kader van TCA-intoxicatie. [Woolf, 2007]
 - Het onderliggende werkingsmechanisme is niet geheel duidelijk, maar omvat de volgende onderdelen: [Vrijlandt, 2001]
 - Door extra natrium wordt het remmende effect van TCA's op cardiale natriumkanalen geantagoneerd;
 - Door alkaliseren wordt de eiwitbinding van TCA in het bloed verhoogd;
 - Door alkaliseren wordt de extracellulaire kaliumconcentratie verlaagd;
 - Door het volume-effect van natriumbicarbonaat wordt hypotensie bestreden;
 - Door natriumbicarbonaat wordt het remmende effect van TCA op calcium als second messenger geantagoneerd.
 - Over de dosering van natriumbicarbonaat bij een TCA-intoxicatie bestaat geen hard wetenschappelijk bewijs. De meeste richtlijnen adviseren het geven van bolussen natriumbicarbonaat 1 mmol/ml (8,4%) 1-2 mmol/kg, met streef pH 7,45-7,55 en daarnaast een onderhoudsdosering van 150 mmol in 1 L 5% glucose om deze pH te behouden. [Bruccoleri, 2016]
 - Aan de hand van een case report wordt gesuggereerd te streven naar pH 7,50-7,55 bij TCA-intoxicatie. Andere indicatoren zijn het geven van bolus natriumbicarbonaat bij QRS-complex > 111 ms of rechterasdeviatie > 120 graden. [Pierog, 2009]
- **Magnesiumsulfaat**
 - Er zijn verschillende case reports beschikbaar waarin magnesiumsulfaat (2 g bolus, vervolgens 3-20 mg/min i.v.) ventriculaire aritmieën laat verdwijnen. Het gesuggereerde werkingsmechanisme zou op basis van toegenomen intracellulair kalium zijn, daar magnesium een cofactor van membraan Na/K-ATP-ase is. [Citak, 2002; Emamhadi, 2012]
 - Een RCT toont een significante verlaging van mortaliteit en verkorting van ligduur op de IC aan bij het gebruik van magnesiumsulfaat naast natriumbicarbonaat bij TCA-intoxicatie bij patiënten met pH < 7,2 en QRS-verbreding. [Emamhadi, 2012]

- Op basis van deze onderzoeken en de geringe bijwerkingen is er een plaats voor magnesiumsulfaat in de behandeling van TCA-intoxicatie. Met name patiënten met verbreed QRS of ventriculaire aritmieën kunnen baat hebben bij additionele magnesiumbehandeling.
- **Lipidenemulsie**
 - Er zijn verschillende case reports beschikbaar die een positief effect van lipidenemulsie op cardiale of neurologische toxiciteit laten zien bij TCA-intoxicatie, gegeven na conventionele therapie. [Cave, 2014; Cave, 2011; Levine, 2016]
 - In een recent onderzoek wordt op basis van case reports gezien dat lipidenemulsie na therapie voor intoxicatie met lokale anesthetica, het vaakst positieve effecten bij amitriptyline-intoxicatie laat zien. [Muller, 2015]
 - Bijwerkingen/nadelen van lipidenemulsie bestaan vooral uit moeilijkheden in laboratoriumbepalingen, hypertriglyceridemie en zelden pancreatitis. [Cao, 2015]
 - Op basis van deze literatuur lijkt er een plaats voor het gebruik van lipidenemulsie bij de behandeling van TCA-intoxicatie, als therapie met natriumbicarbonaat en magnesium onvoldoende effectief is gebleken. In het geval van hemodynamische instabiliteit kan gelijktijdig gestart worden met inotropie/vasopressie.
- **Inotropie/vasopressie**
 - TCA's grijpen op verschillende receptoren. Refractaire hypotensie is meestal het gevolg van alfa-1-receptor antagonisme. [Zuidema, 2007]
 - Hoge doseringen catecholamines kunnen nodig zijn bij behandeling van hemodynamische instabiliteit t.g.v. TCA-intoxicatie. [Zuidema, 2007] Echter, deze doseringen brengen een hoog risico op bijwerkingen, met name aritmieën, met zich mee. [Zuidema, 2007]
 - Een case report laat een positief effect zien op refractaire hypotensie van terlipressine (1 mg). Verder zijn er verschillende studies die laten zien dat vasopressine synergistisch met catecholamines kan werken bij patiënten met cardiovasculair falen op de IC. [Zuidema, 2007]
 - Op basis van bovenstaande kan het gebruik van inotropie en vasopressie nodig zijn in TCA-intoxicaties die zich presenteren met hemodynamische instabiliteit. Er is geen duidelijke evidence voor specifieke middelen.
 - In het geval van refractaire hypotensie op standaard vasopressie en inotropie kan terlipressine een uitkomst bieden.
- **ECMO**
 - Indien cardiogene shock niet reageert op bovenstaande middelen, kan ECMO toegepast worden. Enkele case reports laten positieve resultaten zien al dan niet in combinatie met Total Plasma Exchange. [Kolcz, 2007; Masson, 2012]
 - ECMO in het kader van een hartstilstand ten gevolge van intoxicatie leidt tot significant betere uitkomsten dan conservatieve behandeling. Deze significantie verdwijnt in het geval van cardiogene shock. [Masson, 2012]
 - ECMO is niet in ieder ziekenhuis beschikbaar. Verwijzing naar een centrum met ECMO zou vroegtijdig overwogen moeten worden.

Aanbeveling



Referenties

- Bruccoleri RE, Burns MM. A literature review of the use of sodium bicarbonate for the treatment of QRS widening. J Med Toxicol 2016; 12: 121-9.
- Callaham M, Kassel D. Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion: implications for management. Ann Emerg Med 1985; 14: 1-9.
- Cao D, Heard K, Foran M, Koymann A. Intravenous lipide emulsion in the emergency department: a systematic review of recent literature. J Em Med 2015; 48: 387-97.

- Cave G, Harvey M, Graudins A. Review article: intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. *Em Med Australas* 2011; 23: 123-141.
- Cave G, Harvey M, Willers J, Uncles D, Meek T, Picard J, Weinberg G. LIPAEMIC report: results of clinical use of intravenous lipide emulsion in drug toxicity reported to an online lipid registry. *J med Toxicol.* 2014; 10:133-142.
- Çitak A, Soysal DD, Utsel R, Karabocuoglu M, Uzel N. Efficacy of long duration resuscitation and magnesium sulphate in treatment in amitriptyline poisoning. *Eur J Em Med* 2002; 9: 63-6.
- Dawling S, Crome P, Braithwaite R. Effect of delayed administration of activated charcoal on nortriptyline absorption. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14: 445-7.
- Emamhadi M, Mostafazadeh B, Hassanijrdehi M. Tricyclic antidepressant poisoning treated by magnesium sulfate: a randomized, clinical trial. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35: 300-3.
- Jamshidzadeh A, Vahedi F, Farshad O, Seradj H, Najibi A, Dehghanzadeh G. Amitriptyline, clomipramine, and docepine adsorption onto sodium polystyrene sulfonate. *Daru* 2014; 22: 21.
- Jansman FGA, Kieft H. Monografie tricyclische antidepressiva. www.toxicologie.org; versie 3. 2015.
- Karkkainen, S, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics of amitriptyline influenced by oral charcoal and urine pH. *Int J Clin Pharmacol* 1986; 24: 326-32.
- Kolcz J, Pietrzyk J, Januszewska K, Procelewska M, Mroczek T, Malec E. Extracorporeal life support in severe propranolol and verapamil intoxication. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 381-5.
- Levine M, Hofman RS, Lavergne V, Stork CM, Graudins A, Chuang R, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. *Clin Toxicol* 2016; 54: 194-221.
- Masson R, Colas V, Parienti JJ, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P, et al. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation* 2012; 83: 1413-7.
- Muller SH, Diaz JH, Kaye AD. Clinical applications of intravenous lipid emulsion therapy. *J Anesth* 2015; 29: 920-6.
- NVIC. Monografie amitriptyline. www.vergiftingen.info Geraadpleegd 2-2-2016
- O'Connor N, Green S, Dargan P, Wyncoll D, Jones A. Prolonged clinical effects in modified-release amitriptyline poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44: 77-80.
- Pierog JE, Kane KE, Kane BG, Donovan JW, Helmick T. Tricyclic antidepressant toxicity treated with massive sodium bicarbonate. *Am J Em Med* 2009; 27: 1168e3-7.
- Vrijlandt PJWS, Bosch TM, Zijlstra, JH, Tulleken JE, Ligtenberg JJM, Werf TS van der. Natriumbicarbonaatinfusie bij intoxicatie met tricyclische antidepressiva: aanbevolen ondanks gebrek aan wetenschappelijk bewijs. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 1686-9.
- Woolf AD, Erdman AR, Nelson LS, Caravati EM, Cobaugh DJ, Booze LL, et al. Tricyclic antidepressant poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 203-33.
- Zuidema X, Jager CP de. Terlipressin and tricyclic antidepressant intoxication. *Neth J Med* 2007; 65: 313-4.
- Zuidema X, Dunser MW, Wenzel V, Rozendaal FW, Jager CP de. Terlipressin as an adjunct vasopressor in refractory hypotension after tricyclic antidepressant intoxication. *Resuscitation* 2007; 72: 319-23.

Disability

Wanneer consult neuroloog voor CT-cerebrum?

Inleiding

Bij bepaalde intoxicaties, met name bij een EMV-daling en insulten, staat cerebrale pathologie in de differentiaal diagnose. EMV-dalingen t.g.v. intoxicaties kunnen onder andere ontstaan door benzodiazepinen, ethanol, methanol, GHB, opioïden, koolmonoxidevergiftiging, serotoninesyndroom, TCA's en anti-epileptica. Echter, dit kan ook ontstaan door een hersenbloeding of -infarct. Tevens staan hypoglycemie, myxoedeem, hypoxie, lever- en nierfalen, infecties, insulten en bijnierinsufficiëntie in de differentiaal diagnose. Daarnaast kunnen er cerebrovasculaire complicaties plaatsvinden als gevolg van een intoxicatie, zoals hersenbloedingen, -infarcten, hersenoedeem en insulten. Ook kunnen toxines direct afwijkingen geven in de hersenen. Als laatste kunnen geïntoxiceerde patiënten betrokken zijn bij een trauma, met mogelijk een trauma capitis.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een studie uitgevoerd bij bijna 2.000 patiënten met een verminderd bewustzijn liet zien dat het bij 35% ging om een neurologische oorzaak, bij 23% om een toxicologische oorzaak, 14,5% een systemische en organische oorzaak, 9,1% infectieus, 7,9% endocrien/metabool, 3,9% psychiatrisch en 2,1% traumatisch. [Xiao, 2012]

Zowel cocaïne als amfetaminen zijn geassocieerd met cerebrale infarcering en intracranieële bloedingen. Het mechanisme is nog niet geheel bekend. Er wordt verondersteld dat het door een teveel aan catecholamines ontstaat, wat resulteert in acute arteriële hypertensie, vasospasmen, trombose, vasculitis en versnelde atherosclerose. [O'Connor, 2005; Nolte, 1996; Bostwick, 1981; Arthur, 2007; Sordo, 2014; Yeung, 2011; Sordo, 2013] Cocaïne op zich is niet geassocieerd met insulten [Yeung, 2011]; voor amfetaminen is dit onduidelijk. Bij MDMA kunnen insulten geassocieerd zijn met acute hyponatriëmie met hersenoedeem. Van methanol is bekend dat het necrose van het putamen, focale lesies in het cerebellum en hypothalamus en subcorticale witte stofafwijkingen en intracranieële bloedingen kan geven. [Sebe, 2006; Patankar, 1999] Van alcohol, benzodiazepinen, heroïne en cannabis is bekend dat het hersenatrofie kan geven. [Ron, 1982; Lader, 1984; Campbell, 1971; Lee, 1996] Uit een studie met 403 geïntoxiceerde patiënten met bewustzijnsdaling waarbij bij allen een CT-cerebrum werd gemaakt, werd verder nog gevonden dat TCA's hersenoedeem kunnen geven. Bij CO-intoxicatie kunnen ischemische lesies ontstaan in de cortex, globus pallidus en basale ganglia. En bij opioïden zijn dit infarcten, oedeem, bloedingen en hypodense veranderingen in de basale ganglia. [Taheri, 2011] Andersom geredeneerd wordt in een studie beschreven dat de clinicus dient te denken aan een intoxicatie bij patiënten met een verlaagd bewustzijn die op CT 'low-attenuation' lesies hebben in de basale ganglia, infarceringen bij jonge patiënten en diffuus oedeem. [Taheri, 2010]

Uit een grote studie over de karakteristieken van 1.320 traumapatiënten die werden opgenomen in een ziekenhuis, bleken er 315 (24%) geïntoxiceerd met alcohol. [Blondell, 2002] Over overige intoxicaties zijn helaas geen data. Intoxicatie is een belangrijke risicofactor voor traumatische pathologie.

Conclusie

Intoxicaties kunnen een oorzaak zijn van EMV-dalingen.

Intoxicaties kunnen directe neurologische schade geven zoals cerebrovasculaire events en hersenoedeem en andere structurele afwijkingen.

Intoxicaties kunnen geassocieerd zijn met trauma capitis.

Van bewijs naar aanbeveling

Neurologische aandoeningen worden behandeld door de neuroloog. Derhalve dienen zij betrokken te worden bij de geïntoxiceerde patiënt waarbij er neurologische pathologie in de differentiaaldiagnose staat of er neurologische complicaties zijn. Het moment en de wijze van consultering kan verschillen per ziekenhuis.

Voor patiënten met een trauma capitis bestaat er een landelijke richtlijn over opvang van patiënten met een licht traumatisch hoofd-/hersenletsel. [NVVN, 2010]

Aanbeveling

Voor een CT-cerebrum dient bij voorkeur een neuroloog geconsulteerd te worden bij een geïntoxiceerde patiënt indien:

1. Er een bewustzijnsdaling bestaat die onvoldoende verklaard kan worden vanuit de intoxicatie zelf.
2. Er (focale) neurologische afwijkingen worden gevonden die kunnen duiden op een cerebrovasculair accident, hersenoedeem, dan wel andere structurele afwijkingen.
3. Bij verdenking op een trauma capitis, zie landelijke richtlijn licht traumatisch hoofd-/hersenletsel.

Referenties

- Arthur N, Westover, McBride RN, Robert W, Haley. Stroke in Young Adults Who Abuse Amphetamines or Cocaine: A Population-Based Study of Hospitalized Patients. *JAMA psychiatry* 2007; 64: 495-502.
- Blondell RD, Looney SW, Hottman LM, Boaz PW. Characteristics of intoxicated trauma patients. *J Addict Dis* 2002; 21: 1-12.
- Bostwick DG. Amphetamine induced cerebral vasculitis. *Hum Pathol* 1981; 12: 1031-3.
- Campbell AM, Evans M, Thomson JL, Williams MJ. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet*. 1971; 2: 1219-24.
- Lader MH, Ron M, Petursson H. Computed axial brain tomography in long-term benzodiazepine users. *Psychol Med* 1984; 14: 203-6.
- Lee DTS, Ahuja AT, NG KO, Leung CM. Cerebral atrophy in heroin abuse. *HKMJ*. 1996; 2: 96-98.
- Nolte KBB, Brass LM, Fletterick CF. Intracranial hemorrhage associated with cocaine abuse: a prospective autopsy study. *Neurology* 1996; 46: 1291-6.
- NvvN. Richtlijn opvang van patiënte met licht traumatische hoofd/hersenletsel, Nederlandse vereniging van Neurologie, 2010.
- O'Connor AD, Rusyniak DE, Bruno A. Cerebrovascular and cardiovascular complications of alcohol and sympathomimetic drug abuse. *Med Clin North Am* 2005; 89: 1343-58.
- Patankar T, Bichile L, Karnad D, Prasad S, Rathod K. Methanol poisoning: brain computed tomography scan findings in four patients. *Australas Radiol* 1999; 43: 526-8.
- Ron MA, Acker W, Shaw GK, Lishman WA. Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism: a survey and follow-up study. *Brain* 1982; 105: 497-514.
- Sebe A, Satar S, Uzun B, Topal M, Yesilgac H, Avci A. Intracranial hemorrhage Associated with methanol intoxication. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 1120-2.
- Sordo L, Indave B, Degenhardt L, Barrio G, Kaye S, Ruíz-Pérez I, et al. A systematic review of evidence on the association between cocaine use and seizures. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133: 795-804.
- Sordo L, Indave BI, Barrio G, Degenhardt L, de la Fuente L, Bravo MJ. Cocaine use and risk of stroke: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2014; 142: 1-13.
- Taheri MS, Noori M, Nahvi V, Moharamzad Y. Features of Neurotoxicity on Brain CT of Acutely Intoxicated Unconscious Patients. *Open Neuroimag J* 2010; 4: 157-63.
- Taheri MS, Noori M, Shakiba M, Jalali AH. Brain CT-Scan Findings in Unconscious Patients after Poisoning. *Int J Biomed Sci* 2011; 7: 1-5.
- Xiao HY, Wang YX, Xu TD, Zhu HD, Guo SB, Wang Z, et al. Evaluation and treatment of altered mental status patients in the emergency department: Life in the fast lane. *World J Emerg Med*. 2012; 3: 270-7.
- Yeung M, Bhalla A, Birns J. Recreational drug misuse and stroke. *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4: 286-91.

Is er een plaats voor behandeling met flumazenil?

Inleiding

In Nederland worden benzodiazepinen het meest frequent gebruikt bij acute intoxicaties in het kader van een zelfmoordpoging. [Ambrosius, 2012] Flumazenil is een competitieve benzodiazepine-antagonist. Toepassing leidt tot direct antagoneren van effecten van benzodiazepine. Hiermee kan de klinische situatie van patiënten direct verbeteren. In zeldzame gevallen (bijvoorbeeld bij patiënten met verminderde longcapaciteit, ernstig COPD) zou hierdoor mogelijk intubatie voorkomen kunnen worden. Bovendien kan flumazenil inge-

zet worden als diagnosticum: bij ontwaken na toediening van flumazenil kan een benzodiazepine verantwoordelijk worden gesteld voor het coma. Echter, er zijn case reports waarin beschreven wordt dat flumazenil epileptische insulten kan uitlokken als er naast de benzodiazepine ook een middel is ingenomen dat insulten kan uitlokken. Deze zijn dan moeilijk te behandelen, vanwege de flumazeniltoediening. Daarnaast zouden bij sommige chronische benzodiazepinegebruikers acute onttrekkingsverschijnselen uitgelokt kunnen worden. Daardoor is de toepassing van flumazenil bij een patiënt met een benzodiazepine-intoxicatie controversieel.

Wetenschappelijke onderbouwing

Op 3 juli 2015 is met een systematische zoekactie gezocht naar literatuur om deze uitgangsvraag te beantwoorden. Daarbij is gezocht naar evidence bij patiënten met een benzodiazepine-intoxicatie en het gebruik van flumazenil. Ook is een algemene search gedaan naar 'emergencies' bij intoxicaties, met als doel systematische reviews, randomised controlled trials en belangrijke observationele onderzoeken op dit gebied te vinden. De searchstrategie en de searchresultaten zijn te vinden in bijlage 1. Na de literatuursearch is de opbrengst daarvan bestudeerd, allereerst op basis van abstract. Dit proces is verantwoord in bijlage 2. De overgebleven 22 artikelen zijn fulltext bestudeerd. Daarvan zijn er 6 geschikt bevonden om deze uitgangsvraag te beantwoorden. Eén artikel bleek in Nederland niet verkrijgbaar. [Carvalho, 2007] De overige artikelen zijn onderstaand kort beschreven en samengevat in de evidence tabel in bijlage 3. [Gueye, 2002; Kreshak, 2012; Mathieu-Nolf, 2001; Ngo, 2007; Veiraiah, 2012] Na de literatuursearch verscheen een systematische review over bijwerkingen van flumazenil als behandeling voor een benzodiazepine-intoxicatie. [Peninga, 2016] Dit artikel is aanvullend toegevoegd.

Gueye et al. onderzochten of lage doses flumazenil de verhoogde luchtwegweerstand en ademarheid vanwege benzodiazepine-intoxicatie konden verminderen bij 25 patiënten met GCS-score < 12 en klinische tekenen van een benzodiazepine-intoxicatie. [Gueye, 2002] Zij vergeleken daarbij niet-geïntubeerde patiënten met geïntubeerde patiënten en vonden dat de weerstand bij niet-geïntubeerde patiënten af nam na toediening van flumazenil. Aan deze bevindingen kan echter niet veel waarde worden gehecht, vanwege het zeer grote risico op vertekening van de resultaten, omdat er sprake is van weinig geïnccludeerde patiënten, geen randomisatie en zeer selectieve rapportage.

Kreshak et al. onderzochten het optreden van toevallen bij patiënten na toediening van flumazenil. [Kreshak, 2012] In dit retrospectieve case series onderzoek werden 904 patiënten geïnccludeerd. De auteurs vonden bij 1,4% van de patiënten het optreden van toevallen, veelal direct na toediening van flumazenil. Daarbij werd een associatie gevonden met het gebruik van proconvulsieve drugs. Er vonden geen toevallen plaats bij patiënten zonder bekende drugsexpositie. De mentale status voor en na toediening van flumazenil was bekend bij 60% van de patiënten; bij 53% van hen verbeterde de mentale status na toediening van flumazenil. Ook bij dit onderzoek is sprake van een forse kans op vertekening van de resultaten, vanwege de niet-gecontroleerde opzet en ook is er waarschijnlijk sprake van selectieve rapportage.

Mathieu-Nolf et al. onderzochten de frequentie en geschiktheid van flumazenilgebruik door in een prospectief observationeel onderzoek te vergelijken met de aanbevolen indicaties. [Mathieu-Nolf, 2001] In dit onderzoek werden 478 patiënten met verdenking op een benzodiazepine-intoxicatie geïnccludeerd. Op basis van klinische kenmerken werd aan 6% van hen flumazenil gegeven. Bij 38% daarvan bleek dit na vergelijking met de geldende aanbevelingen eigenlijk niet aanbevolen. Eveneens aan 38% werd flumazenil gegeven terwijl dit potentieel gevaarlijk was; bij één patiënt trad een ernstig adverse event op. Er werd geen verschil gevonden in complicaties of de noodzaak voor complexe procedures tussen de groepen die wel en geen flumazenil hadden gekregen. De auteurs concludeerden dat een positief effect van flumazenil niet kon worden aangetoond. De power van dit onderzoek was echter laag, doordat er weinig patiënten in de groep zaten die flumazenil hadden gebruikt. De auteurs concludeerden daarnaast dat contra-indicaties voor het gebruik van flumazenil in de praktijk vaak worden onderschat.

Ngo et al. onderzochten in een systematische review van randomised controlled trials de veiligheid en effectiviteit van flumazenil bij comateuze patiënten met verdenking op een overdosis drugs. [Ngo, 2007] In dit onderzoek werden 7 dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken geïnccludeerd met in totaal 466 patiënten die op de SEH of IC verbleven vanwege verminderd bewustzijn door vergiftiging met onbekende middelen, inclusief benzodiazepinen. De kans op ontwaken vanuit coma was groter in de groep die flumazenil had gebruikt (RR 5,0; 95%BI: 3,1-7,9), maar het verschil in GCS was beperkt (SMD 1,1; 95%BI: 0,7-1,6). In de groep die flumazenil had gebruikt trad angst als bijwerking meer op dan in de placebogroep (RR 2,8; 95%BI: 1,3-6,3). Er werd geen significant verschil gevonden in het optreden van ernstige bijwerkingen. De review van Ngo et al. betreft een deugdelijk uitgevoerde systematische review; in de onderliggende studies echter schuilt een behoorlijk risico op vertekening, bijvoorbeeld vanwege het ontbreken van informatie over de randomisatie- en blinderingsprocedures en het grotendeels ontbreken van intention-to-treatanalyses.

Veiriah et al. onderzochten het gebruik van flumazenil bij patiënten met een benzodiazepineoverdosis en de effectiviteit en veiligheid daarvan. [Veiriah, 2012] In dit retrospectieve cohortonderzoek werden 4.504 patiënten met een overdosering benzodiazepine geïnccludeerd, van wie er 80 met flumazenil zijn behandeld. De auteurs vonden dat het voorschrijven van flumazenil geassocieerd was met een hogere leeftijd, een ernstiger intoxicatie en ventilatoir falen. Bij 85% van de patiënten die flumazenil hadden gekregen was er sprake van een contra-indicatie hiervoor. Bij 70% van de patiënten die flumazenil hadden gekregen was het bewustzijn en/of de ventilatoire toestand verbeterd na toediening van flumazenil. Bij 2 patiënten kwamen ernstige adverse events voor. Vanwege de retrospectieve opzet van dit onderzoek en het gegeven dat de groepen onvergelijkbaar waren, moeten deze resultaten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Penninga et al. publiceerden een systematische review van randomised controlled trials over behandeling van patiënten met (verdenking op) een benzodiazepine-intoxicatie met flumazenil, vergeleken met placebo. [Penninga, 2016] In dit onderzoek werden 13 relatief oude trials geïnccludeerd met in totaal 990 patiënten. De toegediende hoeveelheid flumazenil varieerde van 1,0 tot 10,0 mg. De review kent een goede methodologie, maar de kans op vertekening van de resultaten in de geïnccludeerde trials is fors, met name vanwege problemen met de allocatie van de patiënten. In het onderzoek worden meer bijwerkingen (met name agitatie, angst en gastro-intestinale symptomen) gevonden in de flumazenilgroep (RR: 2,85; 95%BI: 2,11-3,84; NNH: 5,5) in vergelijking met de placebogroep. Ook zijn er meer ernstige bijwerkingen (met name cardiovasculair en insulsten) gevonden (RR: 3,81; 95%BI: 1,28-11,39; NNH: 50). Het aantal ernstige bijwerkingen is zowel in de interventie- als in de placebogroep echter laag. Er is geen sprake van mortaliteit.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van flumazenil het bewustzijn van patiënten met een benzodiazepine-intoxicatie verbetert, maar dat het gebruik hiervan ook gepaard gaat met risico's voor de patiënt. [Mathieu-Nolf, 2001; Ngo, 2007; Veiriah, 2012]

Van bewijs naar aanbeveling

Er zijn mechanistische argumenten dat toediening van flumazenil bij patiënten met een benzodiazepine-intoxicatie nuttig kan zijn. De literatuur naar het klinische voordeel van toediening van flumazenil is methodologisch zwak. Er zijn aanwijzingen dat het bewustzijn en daarmee samenhangend de ventilatoire toestand van patiënten na toediening van flumazenil verbetert. Er is echter niet aangetoond dat daarmee de uiteindelijke uitkomst van patiënten beter is, maar ook niet dat dat niet zo is. Dit hangt waarschijnlijk samen met het gegeven dat het klinisch beloop van benzodiazepine-intoxicaties gunstig is. Daarnaast is niet aangetoond dat toediening van flumazenil intubaties voorkomt, maar ook dit kan samenhangen met het gegeven dat de frequentie van noodzaak tot intubatie bij benzodiazepine-intoxicaties erg laag is.

Flumazenil wordt frequent toegepast ondanks de aanwezigheid van contra-indicaties. In een klein percentage van de patiënten is er sprake van ernstige bijwerkingen, meestal samenhangend met co-inname van proconvulsieve medicatie.

Er is geen bewijs dat inzet van flumazenil als diagnosticum een klinisch voordeel oplevert. Omdat er bij deze patiënten per definitie onzekerheid is over de anamnese, is er bij deze patiënten kans op aanwezigheid van pro-convulsieve medicatie. Urinescreening kan helpen, maar kost (wat) tijd (ongeveer 30 minuten) en gaat gepaard met fout-positieve en fout-negatieve uitslagen.

Aanbeveling

Flumazenil moet niet routinematig toegediend worden bij patiënten met een benzodiazepine-intoxicatie.

Het kan toegepast worden bij patiënten waarbij de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke nadelen. Dit betreft bijvoorbeeld patiënten waarbij er een noodzaak tot intubatie is en dit mogelijk zou kunnen worden vermeden door antagoneeren met flumazenil. Dit geldt met name indien het een patiënt betreft met comorbiditeit die in latere fase weanen moeizaam maakt.

Flumazenil is gecontraïndiceerd bij patiënten die naast een benzodiazepine convulsieve of stimulerende medicatie ingenomen hebben (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, lithium, amfetamines, cocaïne), en bij patiënten met epilepsie in de voorgeschiedenis en benzodiazepine afhankelijkheid. Flumazenil dient in principe ook niet te worden gegeven aan patiënten bij wie deze informatie onbekend is (zoals bij patiënten die comateus zijn bij binnenkomst op de spoedeisende hulp).

Flumazenil kan, met terughoudendheid, als diagnosticum ingezet worden.

Referenties

- Ambrosius RG, Vroegop MP, Jansman FG, Hoedemaekers CW, Aarnoutse RE, van der Wilt GJ, et al. Acute intoxication patients presenting to an emergency department in The Netherlands: admit or not? Prospective testing of two algorithms. *Emerg Med J* 2012; 29: 467-72.
- Carvalho C, Walker DA. Coma cocktail: a role for flumazenil? *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007; 68: 112.
- Gueye PN, Lofaso F, Borron SW, Mellerio F, Vicaut E, Harf A, et al. Mechanism of respiratory insufficiency in pure or mixed drug-induced coma involving benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 35-47.
- Kreshak AA, Cantrell FL, Clark RF, Tomaszewski CA. A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *J Emerg Med* 2012; 43: 677-82.
- Mathieu-Nolf M, Babe MA, Coquelle-Couplet V, Billaut C, Nisse P, Mathieu D. Flumazenil use in an emergency department: a survey. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 15-20.
- Ngo AS, Anthony CR, Samuel M, Wong E, Ponampalam R. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation* 2007; 74: 27-37.
- Penninga EI, Graudal N, Ladekarl MB, Jurgens G. Adverse Events Associated with Flumazenil Treatment for the Management of Suspected Benzodiazepine Intoxication - A Systematic Review with Meta-Analyses of Randomised Trials. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118: 37-44.
- Veiraiah A, Dyas J, Cooper G, Routledge PA, Thompson JP. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J* 2012; 29: 565-9.

Insulten bij intoxicaties

Inleiding

Insulten kunnen ontstaan door een verstoring van de inhibitoire of excitoire neurotransmitters. GABA en glycine zijn de belangrijkste inhibitoire neurotransmitters en glutamaat is de belangrijkste excitatoire neurotransmitter (via de NMDA-receptor). Middelen die GABA antagoneeren of glutamaatactiviteit verhogen geven excitatie van het centraal zenuwstelsel en daarmee insulten. Daarnaast kunnen insulten voorkomen door beïnvloeding van de adenosinereceptor, Na-kanaalinhbitie en K-kanalen. Insulten komen ook secundair voor door verandering van de neuronale hemostase door glucose (ethanol, salicylaten), elektrolytverstoring (MDMA, SSRI's, lithium), zuurstof (asfyxianten), oxidatieve fosforylering (cyanide, CO, salicylaten), hyperthermie en verandering van de bloed-hersenbarrière (interferon-alfa, cyclosporine-A).

De meest voorkomende middelen die primair een toxicologisch insult kunnen geven zijn:

- Pijnstillers zoals tramadol

- Sympaticomimetica: amfetamines en cocaïne
- Antidepressiva:
 - tricyclische antidepressiva
 - SSRI's zoals venlafaxine en citalopram
 - bupropion
- Antipsychotica zoals quetiapine
- Antihistaminica
- Isoniazide, tuberculostaticum

Secundaire oorzaken van insulden zijn:

- Onthoudingsinsulden: alcohol, benzodiazepinen, GHB
- Elektrolytstoornissen zoals hypoglycemie, hyponatriëmie
- Cerebrale afwijkingen ontstaan door middelen: oedeem of CVA

Middelen die onder andere een status epilepticus kunnen geven zijn : bupropion, kamfer, chloroquine, theofylline en hydrazine. [Olson, 1993; Reichert, 2014]

MDMA is het werkzame bestanddeel van ecstasy en kan een acute hyponatriëmie geven met daarbij hersen-oedeem en insulden. Deze dienen behandeld te worden met 100 ml bolus van 3% NaCl, dit kan maximaal drie keer herhaald worden met een tussenpoos van 10 minuten. [Sterns, 2015]

Ongeveer 6% van de eerste insulden en 9% van de status epilepticus hebben een toxicologische oorzaak. [NISPA, 2012]

Wetenschappelijke onderbouwing

The British Pharmacological Society heeft in 2015 een richtlijn opgesteld met een stroomdiagram voor de behandeling van insulden bij intoxicaties. [Chen, 2016] Dit stroomdiagram (zie aanbeveling) zal gevolgd worden. [NISPA, 2012] Allereerst dient er bij een insult te worden nagegaan of er geen hypoxie bestaat, er voldoende cerebrale perfusie bestaat, er sprake is van een normale lichaamstemperatuur en er geen hypoglycemie bestaat. Tevens dienen elektrolytstoornissen behandeld te worden indien deze reeds bekend zijn.

Insulden kunnen in eerste instantie behandeld worden via het eigen ziekenhuisprotocol of via de richtlijn epilepsie (2013) van de Nederlandse vereniging voor Neurologie, met benzodiazepinen als eerstelijns medicamenteuze therapie. [NVVN, 2013] Benzodiazepinen verbeteren de GABA-A-activiteit door een toename in frequentie van de opening van chloridekanalen. [Wills, 2005; NISPA, 2012]

Een andere tweedelijns therapie is propofol. Propofol verbetert de binding van GABA aan zijn receptor en in hoge dosering kan het ook direct de chloridekanalen openen. Tevens antagoneert het de NMDA-receptor. [NISPA, 2012]

Voorheen werden vaak barbituraten ingezet als tweedelijns therapie. Deze completeren de anticonvulsieve effecten van benzodiazepinen op de GABA-A-receptor door de opening van de chloridekanalen te verlengen. In hoge doseringen openen sommige barbituraten de chloridekanalen direct. [Wills, 2005; NISPA, 2012]

Fenytoïne is niet geschikt. Fenytoïne blokkeert voltageafhankelijke natriumkanalen die de propagatie van actieve elektrische foci tegengaat, wat meer effectief is in non-toxicologische insulden. [Wills, 2005; NISPA, 2012] Tevens kan fenytoïne de toxische effecten van bepaalde middelen verhogen (TCA's, theofylline).

Indien dit onvoldoende is en een isoniazide (anti-TBC-medicatie), of een hydrazinebevattende gyromitra paddenstoelintoxicatie tot de mogelijkheid behoort, dient pyridoxine (vitamine B6) geprobeerd te worden. Deze stoffen remmen de omzetting van glutamaat in GABA. Vitamine B6 kan deze omzetting herstellen. Het geven van pyridoxine 70 mg/kg kan de insulden couperen. Benzodiazepinen en barbituraten zullen in deze gevallen ineffectief zijn doordat er geen GABA aanwezig is. [Wills, 2005; NISPA, 2012]

Onttrekkingsyndromen van alcohol, benzodiazepinen en gammahydroxyboterzuur (GHB) kunnen ook insul-
ten uitlokken. Voor de eerste twee oorzaken zullen benzodiazepinen een goede therapie vormen voor de
behandeling bij bijgaande insul-ten. Echter voor de behandeling van GHB-ontwenningssul-ten in het kader
van een GHB-ontwenningssyndroom dient medicinale GHB (hydroxyboterzuur (Xyrem[®])) overwogen te wor-
den. Benzodiazepinen hebben hun effect op de GABA-A-receptor en zijn derhalve minder effectief voor GHB
dat zijn effect heeft op de GABA-B-receptor. Het landelijk protocol van NISPA kan hiervoor gebruikt worden.

Conclusie

*Bij insul-ten bij intoxicaties dienen hypoxemie, hyperthermie, hypoglycemie en elektrolytstoornissen gecorri-
geerd te worden.*

*De meeste toxines geven een disbalans op neuroreceptor-niveau (GABA, glutamaat) en kunnen derhalve be-
handeld worden volgens het lokale dan wel landelijke protocol voor insul-ten met benzodiazepinen.*

*De eerstelijns-therapie is benzodiazepinen, gevolgd door barbituraten of propofol. Fenytoïne is niet geïndi-
ceerd.*

*Indien normale therapie ineffectief is en een intoxicatie met isoniazide, of een hydrazinebevattende padden-
stoel wordt vermoed, dient pyridoxine 70mg/kg tot max 5 gram te worden gegeven, gevolgd door barbitura-
ten en/of propofol.*

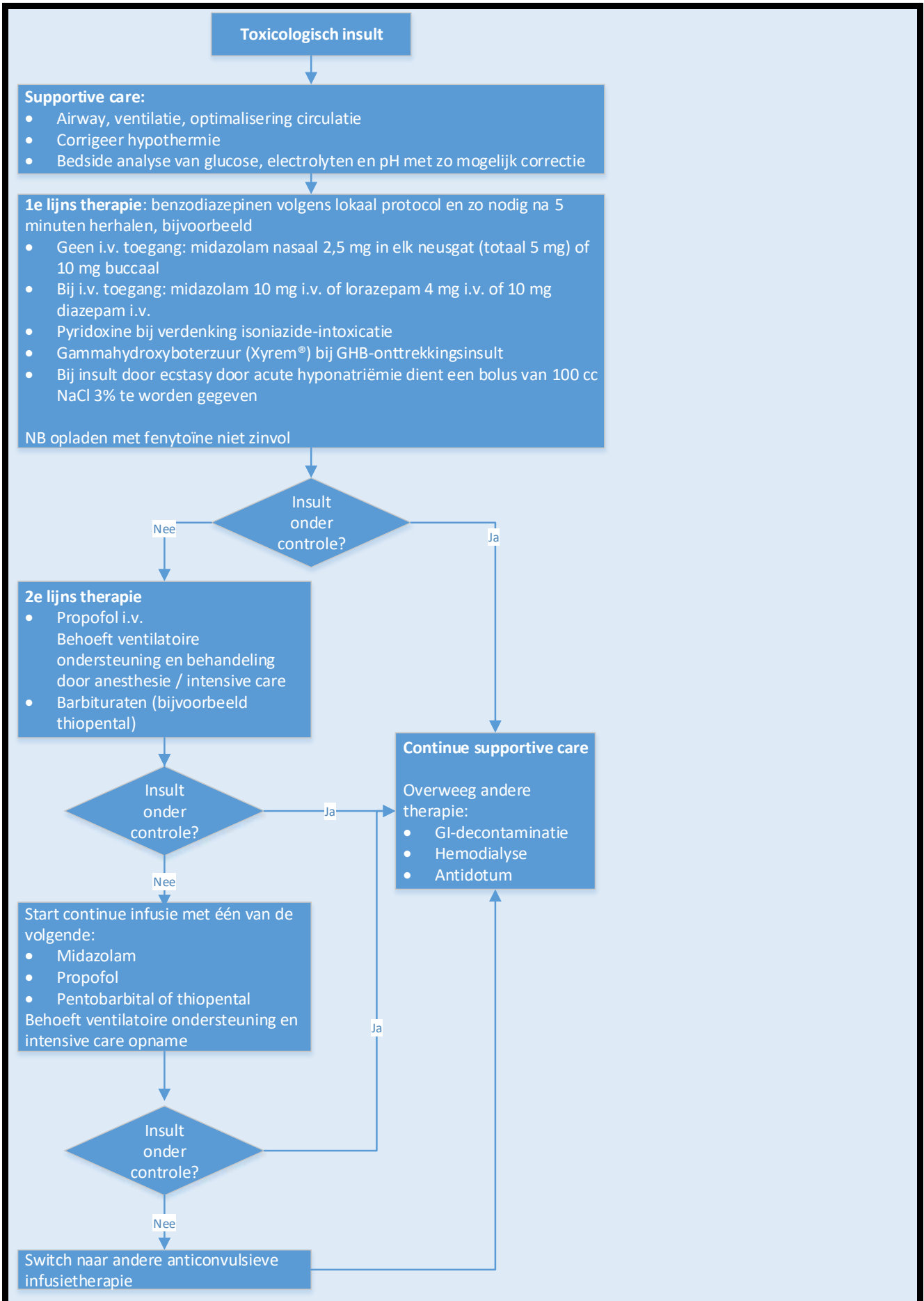
Bij een GHB-ontwenning kan medicinale GHB gegeven worden.

Bij een insult door ecstasy door acute hyponatriëmie dient een bolus van 100 cc NaCl 3% te worden gegeven.

Aanbeveling

1. *Stabiliseer vitale functies*
2. *Excludeer hypoxie en hypoglycemie*
3. *Start met benzodiazepinen volgens lokaal protocol*
4. *Start met barbituraten danwel propofol en informeer en consul-teer neuroloog en intensivist*
5. *Overweeg pyridoxine bij een status epilepticus die niet reageert op bovenstaande therapie*
6. *Overweeg hydroxyboterzuur (Xyrem[®]) bij een GHB-onttrekkingsinsult*
7. *Behandel zo mogelijk de etiologie*

Stroomschema behandeling van toxicologische insul-ten



Referenties

- Chen H, Albertson T, Olsen K. Treatment of drug induced seizures. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 412-9.
- NISPA. Behandelprotocol voor acute Gamma-Hydroxyboterzuur (GHB) onthouding in het ziekenhuis, Practice-based aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van GHB, 2012, NISPA, Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction.
- NvvN. Richtlijn epilepsie 2013, Nederlandse vereniging voor Neurologie
- Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Amer J Emerg Med* 1993; 11: 565–8.
- Reichert C, Reichert P, Monnet-Tschudi F, Kupferschmidt H, Ceschi A, Rauber-Luthy C. Seizures after single-agent overdose with pharmaceutical drugs: Analysis of cases reported to a poison center. *Clin Toxicol* 2014; 52: 629–34.
- Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium – causes, consequences, and correction. Review article. *New Engl J Med* 2015; 373: 55-65.
- Wills B, Erickson T. Drug- and toxin-associated seizures. *Med Clin North Am* 2005; 89: 1297-321.

Environment / exposure

Behandeling hyperthermie

Inleiding

Hyperthermie kan het klinisch beloop van een intoxicatie zeer ongunstig beïnvloeden. Afhankelijk van de ingenomen stof kunnen intoxicaties daarbij via verschillende mechanismen aanleiding geven tot hyperthermie. Naast een gestoorde centrale regulatie van de temperatuur kan er ook sprake zijn van een toegenomen warmteproductie met daarbij een tekortschietende warmteafgifte. De stijging van de kerntemperatuur kan daarbij versterkt worden door een hoge omgevingstemperatuur en/of luchtvochtigheid.

De differentiaal diagnose van hyperthermie is breed en elders uitgebreid beschreven. Het bevat onder andere het serotonine syndroom, maligne hyperthermie, het maligne antipsychoticasyndroom, het gebruik van sympathicomimetische middelen (zoals cocaïne en amfetaminen) en het gebruik van middelen met anti-cholinerge effecten. [Nelson, 2011] Tot slot wordt inspanningsgebonden hyperthermie, waarbij een hoge omgevingstemperatuur vaak een belangrijke rol speelt, als aparte categorie onderscheiden. Voor hypothermie wordt verwezen naar de betreffende paragraaf.

Het vroeg onderkennen van hyperthermie is van groot belang, zeker wanneer er sprake is van een hittebevoerde, de ernstigste vorm van hyperthermie. [Lipman, 2014] De temperatuur stijgt daarbij tot boven de 40,5 graden en de kliniek wordt gedomineerd door disfunctie van het centrale zenuwstelsel. Onder invloed van de hoge lichaamstemperatuur treedt er shunting op van bloed naar de huid en ontstaat er bovendien een acutefasereactie. Ten gevolge daarvan ontstaat hypotensie en een gestoorde thermoregulatie als gevolg waarvan de temperatuur verder zal stijgen. Daarnaast leidt verhoging van de kerntemperatuur mogelijk tot denaturatie van eiwitten, waardoor essentiële functies in cellen en weefsels verloren gaan, hetgeen uiteindelijk aanleiding geeft tot multi-organfalen. Schade door hyperthermie hangt rechtstreeks samen met de hoogte van de temperatuur en de duur van de blootstelling. De mortaliteit is hoog en bedraagt 10 tot 50%. [Grogan, 2002]

Huidige algemene richtlijnen met betrekking tot hyperthermie benadrukken dan ook het belang van snelle, agressieve behandeling waarbij rehydratie en daling tot een kerntemperatuur van tenminste 39 graden voorop staan. [Lipman, 2014] Naast het koelen, moet daarbij zeker bij intoxicaties ook aandacht worden besteed aan het beperken van de warmteproductie door bijvoorbeeld onrust en agitatie. Vanzelfsprekend dienen vitale functies tegelijkertijd adequaat te worden ondersteund. De werkgroep heeft een literatuurstudie verricht ter onderbouwing van haar adviezen met betrekking tot de diverse koelmethoden en het nut van additionele medicamenten naast sedativa zoals dantroleen in het geval van maligne hyperthermie, cyproheptadine in geval van het serotonerg syndroom en bromocriptine in geval van het maligne antipsychoticasyndroom. Tot slot is een literatuurstudie verricht naar het nut van elektroconvulsieve therapie bij het maligne antipsychoticasyndroom.

Wetenschappelijke onderbouwing

Op 3 juli 2015 is met een systematische zoekactie gezocht naar literatuur om deze uitgangsvraag te beantwoorden. Daarbij is gezocht naar evidence bij patiënten met hyperthermie als gevolg van een intoxicatie (ecstasy, cocaïne) en naar interventies om de hyperthermie te behandelen (koeling (bijvoorbeeld bad, ice-pack, infusen), dantroleen, sederen (benzodiazepinen, propofol) en verslappen). Ook is een algemene search gedaan naar 'emergencies' bij intoxicaties, met als doel systematische reviews, randomised controlled trials en belangrijke observationele onderzoeken op dit gebied te vinden. De searchstrategie en de searchresultaten zijn te vinden in bijlage 1. Na de literatuursearch is de opbrengst daarvan bestudeerd, allereerst op basis van abstract. Dit proces is verantwoord in bijlage 2. De overgebleven 22 artikelen zijn fulltext bestudeerd. Daarvan is er één geschikt bevonden om deze uitgangsvraag te beantwoorden. [Probert, 2008] Dit artikel is onderstaand kort beschreven en samengevat in de evidence tabel in bijlage 3.

Probert et al. publiceerden een korte beschrijving van een systematische review over de effectiviteit van dantroleen, toegevoegd aan benzodiazepinen, voor de behandeling van hyperthermie bij patiënten met hyperthermie als gevolg van cocaïnemisbruik. [Probert, 2008] Hierbij is systematisch gezocht in Medline (1950-2008) en Embase (1980-2008) naar artikelen op dit gebied. In totaal werden 61 artikelen gevonden, waarvan er geen geschikt werd geacht om de uitgangsvraag te beantwoorden.

Conclusie

Het is niet bekend of dantroleen toegevoegd aan benzodiazepinen effectief is om hyperthermie te behandelen bij patiënten met hyperthermie als gevolg van cocaïnemisbruik.

Van bewijs naar aanbeveling

In 2013 verscheen een richtlijn over de preventie en behandeling van hittegerelateerde ziekte in het algemeen (dus niet per se gerelateerd aan een intoxicatie). In deze richtlijn staan verschillende methoden van koeling beschreven die mogelijk toegepast kunnen worden bij patiënten met aan intoxicatie gerelateerde hyperthermie: koeling door bijvoorbeeld onderdompeling in ijswater, met waterdamp, ijspakkingen, en agressieve hydratatie. Onderdompeling in ijswater wordt daarbij als de meest effectieve koelmethode beschreven, waarbij de lichaamstemperatuur met ongeveer 0,2 °C per minuut daalt. [Armstrong, 1996] Laskowski et al. beschreven twee case reports van patiënten met een ernstige door drugsintoxicatie geïnduceerde hyperthermie. [Laskowski, 2015] Onderdompeling in ijswater bleek ook bij deze twee patiënten effectief om de kerntemperatuur snel te verlagen, maar de auteurs concludeerden ook dat nader onderzoek nodig is om de plaats van deze vorm van koeling nader te bepalen. Daarnaast vergt het inzetten van deze koelmethode een goede voorbereiding en nauwgezette, geprotocolleerde samenwerking. Met het oog op de lage frequentie waarmee deze methode zal worden ingezet en de relatieve onervarenheid die daarmee gepaard zal gaan, is het niet ondenkbaar dat in de praktijk kostbare tijd verloren gaat bij het opstarten en toepassen van deze koelmethode. Het ontkleden en natmaken van de patiënt, waarna deze met ventilatoren wordt gekoeld, lijkt daarentegen een koelmethode die – zij het mogelijk iets minder effectief – wel direct inzetbaar is op alle SEH's.

Naast het koelen van de patiënt is het beperken van de warmteproductie door middel van sedatie en zo nodig spierverslapping van groot belang. Als deze behandeling wordt ingezet zal de anesthesioloog in consult dienen te worden gevraagd.

Alhoewel agressief koelen en het beperken van warmteproductie door middel van sedatie en zo nodig spierverslapping bij hyperthermie altijd de hoeksteen van de behandeling vormen, kunnen er gezien de ernst van het beeld in specifieke gevallen ook aanvullende middelen worden overwogen. Dantroleen wordt geregeld als zodanig ingezet; de toegevoegde waarde daarvan is alleen aangetoond voor maligne hyperthermie. Het Nederlands Vergiftigingen Informatie Centrum adviseert daarnaast om dantroleen toe te passen bij het maligne antipsychoticasyndroom en fenelzine-intoxicaties (www.vergiftigingen.info, ingezien op 10-04-2016). Voor andere oorzaken van hyperthermie, inclusief het serotonerg syndroom, zijn er geen data die het gebruik van dantroleen ondersteunen. Gebruik van dantroleen wordt in deze gevallen dan ook afgeraden.

Met betrekking tot het serotonerg syndroom suggereerden enkele case reports het gebruik van cyproheptadine. In die gevallen waar effectiviteit werd gesuggereerd betroffen dit milde gevallen zonder hyperthermie. Alhoewel cyproheptadine in ernstige gevallen kan worden toegevoegd aan de behandeling, dient de behandeling daarom ook bij het serotonerg syndroom te zijn gebaseerd op agressief koelen, sedatie met benzodiazepinen en zo nodig spierverslapping. Datzelfde geldt voor het gebruik van bromocriptine in de context van een maligne antipsychoticasyndroom, waar het niet als eerstelijns behandeling moet worden ingezet. Ook bij het maligne antipsychoticasyndroom dient de behandeling allereerst te bestaan uit sedatie met benzodiazepinen, agressief koelen en zo nodig spierverslapping. Bij onvoldoende effect kan daarnaast een behandeling met dantroleen worden overwogen. Tot slot is elektroconvulsieve therapie in therapieresistente gevallen effectief en mogelijk van levensreddende waarde gebleken. [Katus, 2016]

Aanbeveling

Een hitteberoerte gaat gepaard met een hoge mortaliteit; de kerntemperatuur dient daarom zo snel mogelijk onder de 39 graden te worden gebracht.

Naast agressief koelen is het stoppen van warmteproductie door middel van sedatie met benzodiazepinen en zo nodig spierverslapping van groot belang.

Ter voorkoming van onnodig tijdverlies dienen verschillende koelmethode tegelijkertijd en niet opeenvolgend te worden ingezet, waarbij evaporatief koelen (ontkleden, bevochtigen en ventilatie door middel van ventilatoren) in praktische zin de meest effectieve methode is. Daarnaast kan de patiënt op een koelmatras worden gelegd, kan bij rehydratie gebruik worden gemaakt van koude infuusvloeistoffen en kunnen er ijskussens worden aangebracht op de huid.

Onderdompeling in ijswater lijkt de meest effectieve koelmethode, maar heeft goede voorbereiding en training van het behandelend team om onnodig tijdverlies bij het inzetten van deze methode te voorkomen. Plaatsbepaling ten behoeve van protocollaire inzetbaarheid dient nog te worden onderzocht

Toediening van dantroleen kan overwogen worden indien met sedatie met benzodiazepinen en agressieve koelingsmethoden het gewenste effect niet behaald wordt. Dantroleen blokkeert de calcium afgifte uit het sarcoplasmatisch reticulum, waardoor spiercontractie en daarmee gepaard gaande warmteproductie wordt voorkomen.

Referenties

- Armstrong LE, Crago AE, Adams R, Roberts WO, Maresh CM. Whole-body cooling of hyperthermic runners: comparison of two field therapies. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 355-8.
- Grogan H, Hopkins PM. Heat stroke: implications for critical care and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2002; 88: 700-7.
- Katus LE, Frucht SJ. Management of serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18: 39.
- Laskowski LK, Landry A, Vassallo SU, Hoffman RS. Ice water submersion for rapid cooling in severe drug-induced hyperthermia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015; 53: 181-4.
- Lipman GS, Eifling KP, Ellis MA, Gaudio FG, Otten EM, Grissom CK. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of heat-related illness: 2014 update. *Wilderness Environ Med* 2014; 25: S55-65.
- Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 9th edition.
- Probert J. Is dantrolene the best way to treat hyperthermia in patients with cocaine abuse? *Emerg Med J* 2008; 25: 442-3.

Behandeling hypothermie

Aanbeveling

Hypothermie in het kader van een intoxicatie is over het algemeen mild en kan behandeld worden met standaard opwarmingstechnieken, zoals gebruik van opwarmingsdeken. [Nelson]

Referenties

- Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 9th edition.

Hoofdstuk 3. Vervolgbeleid (diagnostiek, behandeling/observatie)

Diagnostiek

Keuze voor toxicologische analyse

Inleiding

Een toxicologische analyse kan worden verricht ter ondersteuning van de diagnose en/of behandeling. Dit aanvullende laboratoriumonderzoek kan een gerichte analyse betreffen (analyse van specifieke geneesmiddelen) of het kan een toxicologische screening zijn. Daarnaast kan analyse belangrijk zijn om in het kader van de volksgezondheid meer informatie te verzamelen over producten (bijvoorbeeld nieuwe drugs/voedings-supplementen, e.d).

Welke analyses worden ingezet en de snelheid waarmee dit gepaard dient te gaan (cito of niet), is afhankelijk van enkele factoren:

- het type intoxicatie;
- de anamnese;
- de lokale mogelijkheden wat betreft analysetechnieken;
- de toegevoegde waarde van de eventuele analyseresultaten van de analyse voor verdere diagnostiek of voor de behandeling;
- het inhoudelijke overleg met betrekking tot de intoxicatie tussen behandelend arts en ziekenhuisapotheker en de besluitvorming die uit dit overleg volgt.

Type intoxicatie

Mensen kunnen op verschillende wijzen geïntoxiceerd raken door exogene stoffen. Intoxicaties kunnen onderverdeeld worden in twee groepen: intentioneel en accidenteel (en hierbij zijn dan weer onderverdelingen mogelijk). Bij een intentionele intoxicatie heeft de patiënt zichzelf vergiftigd. Een voorbeeld hiervan is een tentamen suïcidii (TS), dit is een van de meest voorkomende intoxicaties op de SEH. Een accidentele vergiftiging is onbewust ontstaan door bijvoorbeeld stapeling van een geneesmiddel i.v.m. een slechte nierfunctie, of door huishoudelijke middelen. Daarnaast zijn er intoxicaties van experimentele aard zoals het gebruik van straatdrugs en grote hoeveelheden alcohol. Als laatste komen ook accidentele intoxicaties met industriële producten voor.

Anamnese

Een complete anamnese bij geïntoxiceerde patiënten is belangrijk maar kan soms moeizaam verkregen worden. De hetero-anamnese kan aanvullende informatie geven. De anamnese kan bijvoorbeeld bepalend zijn in de keuze van de analyses en de beslissing of het wel of niet noodzakelijk is om bepaalde antidota toe te dienen.

Aspecten die moeten worden meegenomen in het verkrijgen van de anamnese zijn o.a. ingenomen medicatie (en eventuele vertraagde afgifte) of toxische stoffen, eventuele lege strips of verpakkingen, eventuele andere medicatie waar de patiënt toegang toe had, bijvoorbeeld medicatie van de partner of huisgenoten, de thuismedicatie van de patiënt, wanneer is het ingenomen, sinds wanneer traden er symptomen op en wat zijn de symptomen, (co)morbiditeiten die de intoxicatie zouden kunnen verergeren.

Toxicologisch laboratorium onderzoek

In overleg met de ziekenhuisapotheker kan aanvullend laboratoriumonderzoek worden verricht ter ondersteuning van de diagnose en/of behandeling. Welke analysemethodieken beschikbaar zijn kunnen per ziekenhuislocatie verschillen. Ook kunnen achterliggende principes van een methodiek verschillen en daarmee ook de wijze waarop de resultaten dienen te worden geïnterpreteerd. Voor de zogenaamde *drugs of abuse* bijvoorbeeld zijn verschillende kwalitatieve analysemethodieken beschikbaar waarbij telkens andere co-medicatie tot fout-positieve resultaten kan leiden.

Zoals in de inleiding vermeld, kan dit aanvullende laboratoriumonderzoek een gerichte analyse betreffen gericht op specifieke geneesmiddelen of het kan een toxicologische screening zijn. Belangrijk uitgangspunt voor de besluitvorming omtrent het type analyse dat wordt ingezet en omtrent het wel of niet met spoed laten uitvoeren van deze analyses, is dat de analyse van toegevoegde waarde moet zijn voor diagnostiek en verdere behandeling van de patiënt. Deze aspecten zullen altijd moeten worden afgewogen in het gezamenlijke overleg tussen behandelend arts en ziekenhuisapotheker. Het is raadzaam voor dit overleg om wanneer mogelijk, anticiperend op eventuele analyses, materiaal af te nemen (volbloed en urine + 2 x serumbios), zelfs wanneer in eerste instantie aanvullend onderzoek niet noodzakelijk lijkt.

In algemene zin kan het volgende worden gezegd over gerichte analyses en een screening:

Gerichte analyse:

Bij vermoeden van inname van specifieke middelen kan het nuttig zijn om concentraties in lichaamsmateriaal te bepalen omdat de behandeling afhankelijk is van de gemeten concentratie, bijvoorbeeld door de inzet van een antidotum of het starten van dialyse. Afhankelijk van de methode kan dit een kwantitatieve analyse zijn (hoogte concentratie) of kwalitatief (aanwezig in monster ja/nee).

Bij vermoeden van gebruik van zogenaamde *drugs of abuse* (DOA) kan een gerichte kwalitatieve analyse in urine uitgevoerd worden op een of meerdere drugs. In de meeste ziekenhuizen is dit mogelijk voor de volgende 'straatdrugs':

- cocaïne
- opiaten (morfine, heroïne, methadon)
- amfetamines (amfetamine, dexamfetamine, methamfetamine, ecstasy (MDMA))
- cannabis
- alcohol
- sommige benzodiazepinen

Daarnaast worden bij intentionele intoxicaties vaak geneesmiddelen gebruikt die eenvoudig verkrijgbaar of reeds thuis voorhanden waren. Daarom is het belangrijk om bij een onbekende intoxicatie altijd uit te vragen of paracetamol mogelijk ingenomen kan zijn en te overwegen om voor de zekerheid in overleg met de ziekenhuisapotheker gericht een paracetamolspiegel te laten bepalen.

Screening

Het laboratorium van de ziekenhuisapotheek kan een systematische toxicologische screening in serum uitvoeren. Deze systematische screening heet van oudsher 'STIP' (= Systematische Toxicologische Identificatie Procedure). Inmiddels hebben veel ziekenhuizen varianten op deze methode ontwikkeld die verschillend kunnen zijn in analyseapparatuur (bijvoorbeeld alleen vloeistofchromatografie of vloeistofchromatografie gecombineerd met massaspectrometrie) of in algehele methodiek bij gebruikmaken van een commerciële, niet in eigen ziekenhuis ontwikkelde, systematische toxicologische screening die speciaal is ontworpen voor een specifiek analyse-apparaat. De 'bibliotheken', dat wil zeggen de databases met geneesmiddelen of drugs die kunnen worden aangetoond, kunnen daardoor per systematische toxicologische screening verschillen. Dit aspect is belangrijk om mee te nemen in het gezamenlijke overleg tussen behandelend arts en ziekenhuisapotheker.

Een toxicologische screening is een mogelijkheid wanneer onbekend is of er sprake is van een intoxicatie of wanneer onbekend is wat er ingenomen zou zijn. Deze screening is primair bedoeld als kwalitatieve analyse. Wanneer gewenst kan deze methodiek ook gebruikt worden om eventueel aangetoonde geneesmiddelen te kwantificeren (en te confirmeren). Belangrijke voorwaarde voor deze kwantificering is dat het van toegevoegde waarde moet zijn voor de diagnostiek en behandeling en dat van dit aangetoonde geneesmiddel de grondstof of een bruikbare toedieningsvorm (bijvoorbeeld tablet) beschikbaar is in de ziekenhuisapotheek.

Conclusie

Een toxicologische analyse is voor patiënten alleen zinvol wanneer de eventuele analyseresultaten van toegevoegde waarde zijn voor diagnostiek of voor verdere behandeling. Daarnaast kan toxicologische analyse van belang zijn in het kader van de volksgezondheid.

Er kunnen gerichte analyses worden uitgevoerd gericht op specifieke (genees)middelen of er kan een screening worden uitgevoerd.

Zowel serum- als urinemonsters kunnen van belang zijn.

Een goede (hetero)anamnese is van belang voor een juiste interpretatie en afhandeling van een intoxicatie.

Beschikbare analysetechnieken kunnen per locatie verschillen.

Het beleid betreffende toxicologische analyses en verdere diagnostiek en behandeling wordt afgestemd in overleg tussen behandelend arts en ziekenhuisapotheker.

Aanbeveling

Overweeg spijtmateriaal (urine + serumbuis) af te nemen, indien er onduidelijkheid bestaat over de oorzaak van de intoxicatie.

Zorg voor een goede (hetero-) anamnese door informatie te verkrijgen die van belang is voor de verdere behandeling en analyse: ingenomen medicatie (met of zonder gereguleerde afgifte) of toxische stoffen, eventuele lege strips of verpakkingen, eventuele andere medicatie waar de patiënt toegang toe had, bijvoorbeeld medicatie van partner of huisgenoten, vraag thuismedicatielijst op bij de apotheek, wanneer is het ingenomen, sinds wanneer traden er symptomen op, (co)morbiditeiten die de intoxicatie zouden kunnen verergeren.

Overleg altijd met de ziekenhuisapotheker voor advies over eventuele toxicologische analyses en mogelijke therapeutische opties/antidota.

Overweeg bij een mogelijke paracetamolname in overleg met de ziekenhuisapotheker gericht een paracetamolspiegel te laten bepalen en te starten met N-acetylcysteïne.

Referenties

- www.toxicologie.org

Behandeling

Maagspoelen

Inleiding

Een maagspoeling (zie www.vergiftigingen.info en onderstaand kader) kan worden toegepast bij patiënten met een intoxicatie, die oraal een overdosis hebben genomen, teneinde de absorptie van een toxische stof vanuit het maagdarmkanaal te verminderen en zo de systemische effecten te reduceren. Hierbij worden middelen uit de maag verwijderd door, met behulp van een maagsonde, herhaaldelijk te spoelen met 300 milliliter water of fysiologische zoutoplossing. Omdat het bewijs voor de effectiviteit van maagspoeling grotendeels ontbreekt en de behandeling gepaard gaat met een hoog risico op complicaties (met name aspiratiepneumonie, laryngospasmen, aritmie, perforatie van maag of slokdarm, vloeistof- en elektrolytstoornissen en bloedingen), is zorgvuldige plaatsbepaling van maagspoeling op zijn plaats.

Kader. Maagspoelen

Inleiding

Door het uitvoeren van maagspoelen kan de systemische absorptie van toxinen verminderd worden. Als minder toxine geabsorbeerd wordt, zal een systemische vergiftiging niet ontstaan of minder ernstig van aard zijn.

Indicatie

- *Maagspoelen kan overwogen worden indien een potentieel ernstige of levensbedreigende overdosering zou kunnen ontstaan en het maagspoelen binnen 1 uur na de inname (tot 2 uur bij vertraagde maagontleding) kan plaatsvinden.*

Dit geldt vooral voor stoffen die niet goed aan geactiveerde kool binden (zoals lithium en ijzer) en toxische stoffen die al bij een lage dosis ernstige verschijnselen geven (zoals zink- en aluminiumfosfide, crimidine, strychnine).

Methode

Inbrengen van een maagsonde van voldoende diameter (30-40 French). Wees erop bedacht dat bij het inbrengen van de maagsonde een braakreflex kan optreden. Het spoelen kan het beste gebeuren met de patiënt in linker zijligging, omdat de maaguitgang (pylorus) dan boven ligt, zodat tijdens het spoelen minder snel overloop naar het duodenum plaatsvindt. Per keer kan met circa 300 ml lauw water of fysiologisch zout gespoeld worden tot de uit de maag verkregen vloeistof helder is (in laten lopen via trechter en dan hevelen).

Alvorens daarna de maagsonde te verwijderen kan geactiveerde kool toegediend worden.

Bijwerkingen

- *braken*
- *aspiratie en complicaties hiervan*

Contra-indicaties

- *Na ingestie van etsende verbindingen: het inbrengen van een maagsonde kan een reflux opwekken; vermijden van een tweede slijmvlies - vloeistofcontact langs de sonde (en daarmee de kans op verdere slokdarmbeschadiging).*
- *Hoge tractus digestivus bloeding (slokdarm, maag, duodenum), zich bijvoorbeeld uitend in bloedbraken (hematemesis) of zwarte (door bloed) ontlasting (melena).*

Relatieve contra-indicaties

- *Na inname van vloeistoffen: vloeistoffen passeren de maag betrekkelijk snel zodat maagspoelen in het algemeen geen nuttig rendement zal opleveren.*

De volgende relatieve contra-indicaties kunnen ter overweging genomen na sedatie, intubatie en opblazen van de cuff waarmee de kans op aspiratie gereduceerd wordt.

- *Na ingestie van vluchtige verbindingen/petroleumproducten met lage viscositeit*
- *Na ingestie van schuimvormende verbindingen*

De volgende relatieve contra-indicaties kunnen ter overweging genomen na sedatie, intubatie en opblazen van de cuff, indien maagspoelen bijdragend geacht wordt gezien de ingenomen stoffen en de tijdsspanne vanaf inname.

- Bij niet-coöperatieve patiënten.
- Bij patiënten die niet volledig bij bewustzijn zijn
- Indien vitale functies bedreigd zijn (bijvoorbeeld: convulsies, ademhalingsdepressie, ritmestoornissen, ernstige bloeddrukstoornissen).

Relatieve contra-indicaties

- De patiënt is niet volledig bij bewustzijn: voorkeur om dan niet maag te spoelen. Als het persé noodzakelijk wordt geacht dan pas maagspoelen na intubatie en opblazen van de cuff. Een enkele maal kan maagspoelen overwogen worden indien bijvoorbeeld bij co-ingesties bij een petroleumproduct of schuimvormende verbinding zeer ernstige toxiciteit wordt verwacht door de overige ingenomen stof(fen): ook dan eerst intubatie en cuff opblazen.

Referenties

- de Vries I., et al. Absorptieverminderende maatregelen bij de behandeling van vergiftigingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149 (53): 2964-8.

Wetenschappelijke onderbouwing

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden is uitgegaan van overzichtartikelen gepubliceerd door de American Academy of Clinical Toxicology en de European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. [Benson, 2013]

Er is geen bewijs dat het routinematig spoelen van de maag de klinische uitkomst van patiënten met een intoxicatie verbetert. [Benson, 2013] Klinische studies hebben geen relevante verbetering van de situatie van de patiënt laten zien, ook niet als de behandeling is gestart binnen 60 minuten. Er moet rekening gehouden worden met het gegeven dat een maagspoeling niet altijd alle toxines uit het maagdarmkanaal verwijderd. Grote tablet- of plantfragmenten passen niet door de sonde en er bestaat een risico dat de maaginhoud overloopt naar het duodenum. Op basis van deze overwegingen, ondanks niet wetenschappelijk onderbouwd, is het aan te raden om actieve kool toe te dienen na het uitvoeren van een maagspoeling.

Een maagspoeling kan alleen gerechtvaardigd worden bij de inname van stoffen die niet adsorberen aan geactiveerde kool (zoals lithium en ijzer), de inname zeer kort geleden (binnen 1 uur) is of bij inname van extreem grote hoeveelheden die het adsorberend vermogen van geactiveerde kool overschrijden. Dit is echter gebaseerd op theoretische benaderingen en enkele case reports, waardoor de kwaliteit van bewijs voor de effectiviteit laag is.

Van bewijs naar aanbeveling

Het advies is om eerst een behandeling met geactiveerde kool te overwegen alvorens een maagspoeling te starten. In de volgende, uitzonderlijke, situaties, kan een maagspoeling overwogen worden:

- Bij zeer ernstige intoxicaties, waarbij de toxine niet bindt aan geactiveerde kool en er potentieel levensbedreigende hoeveelheden toxine zijn ingenomen, en het maagspoelen binnen 1 uur na inname kan worden uitgevoerd;
- Inname van toxische planten (taxus, vingerhoedskruid, paddenstoelen), mits kleiner dan de diameter van de maagsonde.

Contra-indicaties

Het uitvoeren van een maagspoeling is gecontra-indiceerd bij patiënten met een bewustzijnsdaling en onbeschermde luchtwegen door inadequate hoest/slikreflexen. Mocht een maagspoeling in exceptionele situaties toch zinvol zijn, dan moet in deze gevallen de luchtweg beschermd worden door vooraf te intuberen.

Belangrijk is dat men ook bedacht is op een later intredende bewustzijnsdaling, zodat de luchtweg niet tijdens een maagspoeling onbeschermd raakt. Andere contra-indicaties zijn stoffen met een verhoogd risico op aspiratie, zoals intoxicaties met corrosieve stoffen en koolwaterstoffen.

Aanbeveling

Zie paragraaf geactiveerde kool voor het decontaminatie stroomdiagram.

Referenties

- Benson BE, Hopppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Hojer J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. Clin Toxicol (Phila) 2013; 51: 140-6.

Geactiveerde kool

Inleiding

Het toedienen van geactiveerde kool (zie www.vergiftigingen.info en onderstaand kader) kan worden toegepast bij patiënten met een intoxicatie ten einde de absorptie van een toxische stof te verminderen en zo de systemische effecten te reduceren. De absorptieverminderende werking van geactiveerde kool is gebaseerd op het grote oppervlak en het vermogen vele toxische stoffen te binden. De mate van absorptievermindering is onder andere afhankelijk van het tijdstip van inname en de aard van de toxische verbinding. Van stoffen zoals alcoholen, zuren, logen, petroleumbevattende stoffen, koolwaterstoffen, ijzer, lithium en andere metalen is bekend dat deze niet aan geactiveerde kool binden, waardoor behandeling met geactiveerde kool niet zinvol is.

Kader. Toedienen van geactiveerde kool

Inleiding

Geactiveerde kool heeft een groot inwendig oppervlak en kan daardoor in het maagdarmkanaal toxinen binden en systemische absorptie hiervan verminderen.

De term 'geactiveerd' betekent het volgende: door de kool in een speciaal bewerkingsproces te 'activeren' ontstaat een zeer poreus materiaal met een enorm oppervlak (van 950 m²/gram tot 2000 m²/gram), waaraan stoffen kunnen binden. Er is zelfs al een supergeactiveerde kool met een bindingsoppervlak van maar liefst 3150 m²/gram. Hoewel de binding van stoffen aan de kool (het adsorptieproces) in principe reversibel is, duurt het erg lang voor éénmaal gebonden stoffen weer loslaten. Dit betekent dat ook in geval van obstipatie stoffen aan de kool gebonden blijven.

N.B.1 De gewone tabletten en capsules ('de huis-tuin-en-keuken Norit') zijn niet geschikt voor gebruik bij intoxicaties, omdat het bindingsoppervlak hier veel geringer is (ook indien je de tabletten fijn stamp).

N.B.2 Er moet rekening worden gehouden met het feit dat oraal toegediende therapeutisch bedoelde geneesmiddelen eveneens door de geactiveerde kool geadsorbeerd kunnen worden. Dientengevolge dienen medicijnen die gegeven worden om de patiënt te behandelen op een andere wijze, bijvoorbeeld intraveneus, te worden gegeven.

Verbindingen die niet of slecht aan geactiveerde kool binden

- ijzer
- lithium
- andere metalen (o.a. arseenverbindingen en thalliumverbindingen)
- zuren en logen
- ethanol, methanol, ethyleenglycol
- boraten
- bromide, jodide
- kalium
- cyanide

Indicaties

Toediening van geactiveerde kool is zinvol als absorptieverminderende therapie (in geval van ingestie) bij potentieel matige en ernstige intoxicaties.

Daarbij geldt: hoe sneller de geactiveerde kool na ingestie kan worden toegediend, hoe effectiever de absorptievermindering! Tegenwoordig wordt toediening van geactiveerde kool vooral binnen het eerste uur na ingestie zinvol geacht. Bij stoffen die traag geabsorbeerd worden en daardoor pas uren na inname de maximale plasmaconcentratie bereiken, kan men overwegen om langere tijd na inname geactiveerde kool toe te dienen.

Toediening van geactiveerde kool na (co)-ingestie van anticholinerg werkende middelen kan eveneens langere tijd na inname (circa 3 uur) een relevante bijdrage leveren aan vermindering van absorptie.

In geval van intoxicaties, waarbij een sterk verminderde of afwezige darmperistaltiek is ontstaan, kan het zinvol zijn in de fase van herstel (nogmaals) geactiveerde kool te geven, om absorptie van nog in de darm aanwezige verbinding(en) te beperken.

Methodie

Geactiveerde kool in tabletvorm bevat te weinig geactiveerde kool om bij een vergiftiging effectief te zijn. Bij vergiftiging is geactiveerde kool in poedervorm aangewezen. Het poeder wordt in suspensie gebracht met water en vervolgens opgedronken. Ook kan een suspensie in limonade, vla, yoghurt, etc. worden gemaakt. Zo nodig kan toediening via een maagsonde gebeuren. Indien maagspoelen plaatsvindt, wordt de oplossing na het spoelen via de maagsonde toegediend.

Dosering

- 50 gram geactiveerde kool

Bijwerkingen

- misselijkheid
- braken
- darmkrampen
- aspiratie en complicaties hiervan

Contra-indicaties

- een reeds aanwezige ernstig verminderde darmperistaltiek
- ileus (mechanisch door obstructie van de tractus digestivus, of paralytisch)
- tractus digestivus bloeding (bloeding in slokdarm, maag of darm)
- in situaties waarbij het wenselijk is een oesofago-gastroscopie uit te voeren, geen geactiveerde kool geven, aangezien de kool het zicht bij de scopie ernstig vertroebelt.
- niet toedienen bij niet-coöperatieve patiënten.

Relatieve contra-indicaties

Indien de patiënt niet volledig bij bewustzijn is, of anderszins bedreiging van vitale functies heeft (o.a. convulsies, ademdepressie, ritmestoornissen, ernstige hypotensie) niet zonder meer de geactiveerde kool toedienen. Eventueel pas uitvoeren na intubatie (cuff opgeblazen) en toediening van de geactiveerde kool via maagsonde.

Referenties

- de Vries I., et al. Absorptieverminderende maatregelen bij de behandeling van vergiftigingen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005; 149 (53): 2964-8.

Wetenschappelijke onderbouwing

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden is uitgegaan van overzichtartikelen gepubliceerd door de American Academy of Clinical Toxicology en de European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. [Chyka, 2005]

Het maximale effect wordt bereikt indien geactiveerde kool binnen 1 uur na inname van de toxische stof wordt toegediend. Wanneer de toediening later dan 1 uur na inname plaatsvindt zal de effectiviteit van geactiveerde kool afnemen en twijfelt men aan de meerwaarde van een dergelijke behandeling. [Chyka, 2005;

de Vries, 2005] Daarentegen zijn er enkele studies die een behandeling van geactiveerde kool rechtvaardigen tot wel 2-4 uur na de inname van sommige toxische stoffen. Dit geldt echter alleen voor middelen die zich langer in de maag bevinden, zoals opioïden en anticholinergica, of indien de patiënt naast de toxische middelen ook veel voedsel heeft ingenomen. [Juurlink, 2016] Er is echter onvoldoende bewijs dat toediening later dan 1 uur de klinische uitkomst van de geïntoxiceerde patiënt verbetert. Voorstanders van het wel toepassen van geactiveerde kool in dergelijke situaties, geven als argument dat geactiveerde kool over het algemeen goed getolereerd wordt en nauwelijks gepaard gaat met complicaties.

Meervoudige doseringen van geactiveerde kool kunnen de enterohepatische of entero-enterale kringloop onderbreken, waardoor stoffen die deze kringloop ondergaan niet opnieuw in de bloedbaan worden opgenomen. Er is voldoende bewijs gevonden om een therapie met herhaalde doseringen geactiveerde kool te rechtvaardigen bij toxische doseringen van carbamazepine, dapson, fenobarbital, kinine en theofylline. Voor andere stoffen is er onvoldoende bewijs om een toepassing van deze therapie te rechtvaardigen of af te raden.

Contra-indicaties

Geactiveerde kool kan niet gebruikt worden bij intoxicaties veroorzaakt door niet-adsorberende stoffen, zoals alcoholen, corrosieve stoffen, koolwaterstoffen, ijzer, lithium en andere metalen. Daarnaast wordt bij de inname van extreem grote hoeveelheden die het adsorberend vermogen van geactiveerde kool overschrijden geadviseerd eerst te spoelen en vervolgens pas kool achter te laten. Bovendien vereist het gebruik van geactiveerde kool een functioneel en intact gastro-intestinaal stelsel. Het gebruik van geactiveerde kool is dan ook gecontra-indiceerd bij patiënten met een (dreigende) darmobstructie, ileus of darmperforatie.

Het toedienen van geactiveerde kool is gecontra-indiceerd bij bewustzijnsdaling en onbeschermdede luchtwegen door inadequate hoest/slikreflexen. Mocht een behandeling met geactiveerde kool toch zinvol zijn, dan moet in deze gevallen de luchtweg beschermd worden door te intuberen. Belangrijk is dat men ook bedacht is op een later intredende bewustzijnsdaling, zodat de luchtweg niet tijdens de behandeling onbeschermd raakt. [Chyka, 2005; de Vries, 2005]

Van bewijs naar aanbeveling

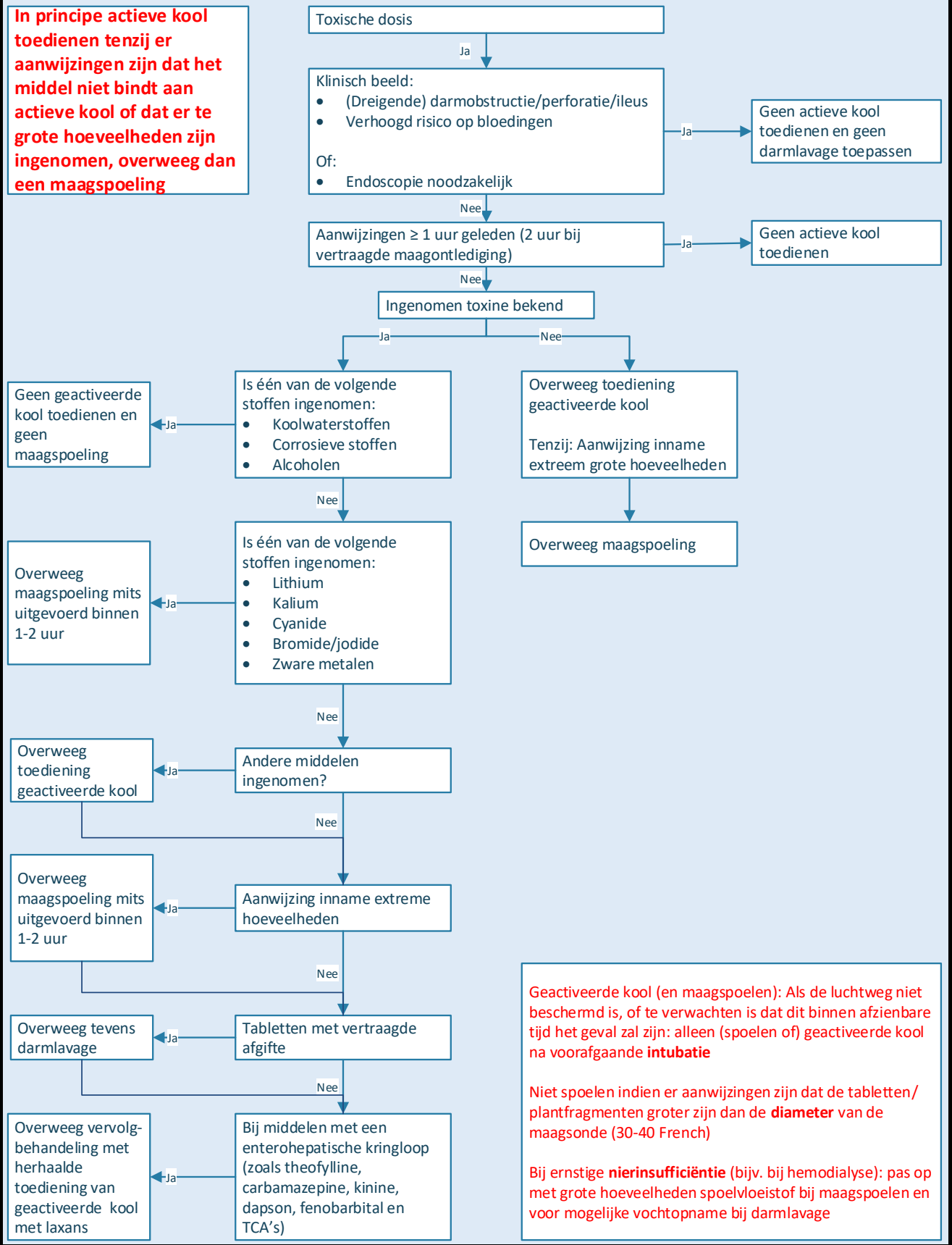
Indien en geen contra-indicaties zijn, kan men in principe altijd geactiveerde kool overwegen tenzij bekend is dat de toxine niet aan geactiveerde kool bindt. Als de hoeveelheid toxine de adsorberende eigenschappen overschrijdt, zal actieve kool een beperkt effect hebben.

Een suspensie van geactiveerde kool wordt oraal of via een neussonde toegediend. In zijn algemeenheid wordt een dosis van 50-100g geactiveerde kool geadviseerd. Bij herhaalde toediening kan elke 4-6 uur een extra dosis geactiveerde kool van 20 gram of 12,5 gram elke 2-4 uur worden toegediend tot een totale dosis van 150-200 gram. Zo nodig kan de smaak verbeterd worden door de geactiveerde kool te mengen met chocolademelk of cola. [Chyka, 2005]

Aanbeveling

Decontaminatie stroomdiagram:

In principe actieve kool toedienen tenzij er aanwijzingen zijn dat het middel niet bindt aan actieve kool of dat er te grote hoeveelheden zijn ingenomen, overweeg dan een maagspoeling



Geactiveerde kool (en maagspoelen): Als de luchtweg niet beschermd is, of te verwachten is dat dit binnen afzienbare tijd het geval zal zijn: alleen (spoelen of) geactiveerde kool na voorafgaande **intubatie**

Niet spoelen indien er aanwijzingen zijn dat de tabletten/ plantfragmenten groter zijn dan de **diameter** van de maagsonde (30-40 French)

Bij ernstige nierinsufficiëntie (bijv. bij hemodialyse): pas op met grote hoeveelheden spoelvloeistof bij maagspoelen en voor mogelijke vochtopname bij darmlavage

Referenties

- Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA, American Academy of Clinical T, European Association of Poisons C, et al. Position paper: Single-dose activated charcoal. Clin Toxicol (Phila) 2005; 43: 61-87.
- Juurlink DM. Activated charcoal for acute overdose: a reappraisal. Br J Clin Pharmacol 2016; 81: 428-7.
- Vries I de, Zoelen GA van, Riel AJ van, Meulenbelt J. [Measures to reduce absorption in the treatment of intoxications]. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149: 2964-8.

Darmlavage

Inleiding

Bij darmlavage (www.vergiftigingen.info, zie ook onderstaand kader) wordt het totale maagdarmkanaal doorgespoeld met een isotone oplossing om snelle verwijdering van een toxische stof te realiseren.

Kader. Darmlavage bij retard- en slow release tabletten

Inleiding

Om de absorptie te verminderen van retard- en slow release tabletten kan het uitvoeren van totale darmlavage overwogen worden. Met totale darmlavage wordt het maagdarmkanaal doorgespoeld met een isotone oplossing om snelle verwijdering van een ingenomen verbinding te bewerkstelligen.

Indicatie

Totale darmlavage kan overwogen worden indien potentieel een matig of ernstige intoxicatie (ME) zou kunnen ontstaan na inname van:

- *Preparaten met een vertraagde afgifte (retard/slow release), waarbij de ernst van het klinisch beeld een dergelijke behandelingswijze rechtvaardigt (dus niet bij ieder retard preparaat, ook al zou de ingenomen hoeveelheid resulteren in een voor dat middel ernstige intoxicatie, zoals antihistaminica).*
- *Verbindingen die niet of slecht aan geactiveerde kool binden, zoals ijzer, lithium of andere metalen.*
- *Calciumantagonisten.*
- *Eventueel: massale overdosis betablokkers, tricyclische antidepressiva.*
- *Bolletjes drugs, meestal cocaïne, soms heroïne: "body packers".*
- *Verbindingen waarvan bekend is dat ze "klonten" (bezoars) vormen.*

Methode

Het maagdarmkanaal wordt gespoeld met isotone vloeistof tot de rectale vloeistof helder is. De commercieel verkrijgbare polyethyleenglycol (PEG) oplossingen, met een gebalanceerde elektrolytsamenstelling, ter voorbereiding op coloscopie zijn hiervoor geschikt. Een coöperatieve patiënt kan de vloeistof zelf drinken, alternatief is toediening via een maag-duodenumsonde. De inloopsnelheid bedraagt 1-2,5 L/uur. In de regel is een hoeveelheid van 3-6 L voldoende. Het is raadzaam de vloeistof lauwwarm toe te dienen om onderkoeling van de patiënt te voorkomen. Eventueel kan voor toediening van de lavagevloeistof geactiveerde kool gegeven worden (50-100 gram).

Bijwerkingen

- *Misselijkheid*
- *Braken*
- *Darmkrampen*
- *Afwijkingen vochtbalans*
- *Elektrolytstoornissen (gering)*

Contra-indicaties

- *Ernstig verminderde darmperistaltiek.*
- *Ileus, obstructie van de tractus digestivus.*
- *Bloeding tractus digestivus.*

Relatieve contra-indicaties

- Totale darmlavage mag NIET zonder meer worden uitgevoerd indien de patiënt niet volledig bij bewustzijn is, of anderszins bedreiging van vitale functies heeft (convulsies, ademdepressie, ritmestoornissen, hypotensie). Eventueel pas uitvoeren na intubatie.
- Decompensatio cordis wegens gevaar voor overvulling.
- Ernstige nierinsufficiëntie wegens gevaar voor overvulling.

Alternatief in geval van retard-preparaten

Herhaalde toediening van geactiveerde kool en zonodig natriumsulfaat. Dit kan een goed alternatief zijn na ingestie van retard-preparaten van tricyclische antidepressiva, betablokkers of theofylline.

Referenties

- Medical Toxicology. Dart RC, et al. Baltimore/London, Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 3 ed.: 35-36.
- de Vries I, van Zoelen GA, van Riel AJHP, Meulenbelt J. Absorptieverminderende maatregelen bij de behandeling van vergiftigingen. Ned Tijdschr Geneesk. 2005; 149: 2964-2968.
- Granberry MC, White LM, Gardner SF. Exacerbation of congestive heart failure after administration of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution. Ann Pharmacother 1995; 29: 1232-5.

Wetenschappelijke onderbouwing

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden is uitgegaan van beschikbare overzichtsuitikelen.

In 2015 verscheen een position paper met systematische review van de European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists en de American Academy of Clinical Toxicology over het gebruik van darmlavage voor de gastrointestinale decontaminatie bij patiënten met een overdosis. [Thanacoody, 2015] Naast studies in vitro en bij gezonde vrijwilligers, werd ook een beperkt aantal retrospectieve studies in de klinische setting gevonden. Deze studies laten over het algemeen zien dat darmlavage kan leiden tot rectale passage van bijvoorbeeld tabletten of cocaïnebolletjes, maar er is geen bewijs voor verbetering van de klinische uitkomst. Toediening van polyethyleenglycol (PEG) kan gepaard gaan met overgeven en maagdistensie, dat kan leiden tot aspiratie en pulmonale complicaties. Bovendien komt uit deze retrospectieve studies naar voren dat het slechts bij ongeveer 20-25% van de patiënten lukt om de gehele procedure uit te voeren, veelal vanwege problemen met het innemen van grote hoeveelheden vocht.

Van bewijs naar aanbeveling

Voor middelen met een late T_{max} zijn er mechanistische argumenten om darmlavage toe te passen. Versnelde passage zal opname van de stof in het maag-darmstelsel verminderen. Dit is met name zinvol als de stof potentieel (ernstig) toxisch is. Darmlavage moet in het licht van de klinische toestand van de patiënt uitvoerbaar zijn. Meestal zal er herhaald geactiveerde kool aan de darmlavage toegevoegd worden om een eventuele enterohepatische kringloop te blokkeren, gebruik te maken van mogelijke darmdialyse (waarbij stoffen weer uit de circulatie in het darmlumen opgenomen worden) en binding van toxische stof aan de geactiveerde kool in de darm.

Aanbeveling

Totale darmlavage kan overwogen worden indien potentieel een matig of ernstige intoxicatie zou kunnen ontstaan na inname van:

- Verbindingen die niet of slecht aan geactiveerde kool binden, zoals ijzer, lithium of andere metalen.
- Preparaten met een vertraagde afgifte (retard/slow release), waarbij de ernst van het klinisch beeld een dergelijke behandelingswijze rechtvaardigt (dus niet bij ieder retard preparaat, ook al zou de ingenomen hoeveelheid resulteren in een voor dat middel ernstige intoxicatie, zoals antihistaminica).
- Calciumantagonisten.
- Eventueel: massale overdosis bètablokkers, tricyclische antidepressiva.
- Bolletjes drugs, meestal cocaïne, soms heroïne: 'body packers'.

- **Verbindingen waarvan bekend is dat ze 'klonten' (bezoars) vormen.**

Referenties

- Thanacoody R, Caravati EM, Troutman B, Hojer J, Benson B, Hoppu K, et al. Position paper update: whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients. Clin Toxicol (Phila) 2015; 53: 5-12.

Intraveneuze lipidenemulsie (intralipid)

Inleiding

Lipidenemulsies zijn olie-in-water emulsies die van oudsher toegepast worden als parenterale voeding en als drager voor lipofiele medicatie. Sinds eind jaren 90 van de vorige eeuw worden intraveneuze lipidenemulsies ook als antidotum toegepast tegen systemische toxiciteit door lokale anesthetica. Andere toepassingen, in de behandeling van intoxicaties, worden sindsdien geëxploreerd. Behandeling met lipidenemulsies zou effecten hebben op hart en circulatie, en ook op coma en convulsies (zie www.vergiftigingen.info en onderstaand kader).

Kader. Toedienen van intraveneuze lipidenemulsie

Inleiding

Lipidenemulsies zijn olie-in-water emulsies, waarbij de olie component bestaat uit neutrale triglyceriden afkomstig van onverzadigde plantenvetzuren (bv. sojabonenolie). Lipidenemulsies worden al sinds de jaren 60 gebruikt in parenterale voeding; tevens worden ze gebruikt als drager voor lipofiele medicatie zoals bijvoorbeeld propofol.

Sinds eind jaren negentig worden intraveneuze lipidenemulsies als antidotum toegepast tegen systemische (cardio)toxiciteit door lokale anesthetica. Sinds enige jaren vindt er een zoektocht plaats naar de toepasbaarheid van intraveneuze lipidenemulsie bij intoxicaties door andere sterk lipofiele toxische stoffen. Er zijn diverse case-beschrijvingen gepubliceerd waarin lipidenemulsies met succes werden toegepast bij intoxicaties met bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva, lipofiele beta-blokkers, een aantal calciumantagonisten, sommige antipsychotica en anti-epileptica, cocaïne, baclofen en bij enkele herbicides (o.a. glyfosaat). Naast effecten op de hartfunctie en circulatie zijn er diverse cases, waarbij coma of convulsies als gevolg van bv. een intoxicatie met lokaal anesthetica, succesvol met een intraveneuze lipidenemulsie behandeld werden. Ook bij een mengintoxicatie met sertraline en quetiapine en bij een mengintoxicatie met zopiclon en venlafaxine, verdween coma na toediening van intraveneuze lipidenemulsie (20%).

Het werkingsmechanisme is nog niet volledig opgehelderd, maar een belangrijke factor is het "lipid-sink" mechanisme. Na intraveneuze toediening van een lipidenemulsie ontstaat er in de circulatie een "lipid-sink", bestaande uit liposomen. Deze liposomen kunnen potentieel toxische, lipofiele stoffen, die in de bloedbaan circuleren, absorberen waardoor deze elders in het lichaam geen effect meer teweeg kunnen brengen. De vrije fractie van de toxische stof in het plasma neemt vervolgens af, waarna volgens een concentratiegradiënt redistributie vanuit de weefsels plaatsvindt. De hiermee gepaard gaande daling van de weefselconcentratie kan resulteren in een verbetering van het klinische beeld. Tijdens cardiotoxiciteit kan meespelen dat toediening van intraveneuze vetemulsie leidt tot een verhoogd aanbod aan vetzuren, waardoor de energiehuishouding van de cardiale mitochondriën verbetert. Tegelijkertijd induceert een verhoogd aanbod aan vetzuren een verhoging van de calciumconcentratie in de cardiomyocyten waardoor de inotropie van het hart toeneemt.

Indicaties

- Bij potentieel levensbedreigende intoxicaties met lokale anesthetica.
- Daarnaast kan de therapie overwogen worden tijdens levensbedreigende cardiotoxiciteit (bv. ernstige hypotensie en aritmieën) door andere sterk lipofiele stoffen indien deze niet of onvoldoende reageren op de standaardbehandeling.
- In de literatuur wordt tevens beschreven, dat de toediening van een intraveneuze lipidenemulsie effectief zou kunnen zijn bij het behandelen van levensbedreigende neurologische verschijnselen bij intoxicaties, die onvoldoende reageren op de standaardbehandeling.

N.B.: Men dient altijd eerst de standaardbehandeling in te stellen, alvorens overgegaan wordt op het toedienen van een intraveneuze lipidenemulsie. Tevens dienen standaardbehandelingen, ook tijdens de intraveneuze lipidenemulsie toediening op geleide van het klinisch beeld gecontinueerd te worden.

Dosering

N.B. Uitsluitend de 20% lipidenemulsie-oplossingen worden toegepast als antidotum.

- Start met een intraveneuze bolus van 1,5 mL/kg in 1 minuut. In de praktijk voor een volwassene van 70 kg: 100 mL in 1 minuut.
- Gelijk gevolgd door een intraveneus continue infuus van 0,25 mL/kg/minuut gedurende 30-60 minuten .
- *Evalueer het effect van de intraveneuze lipidenemulsie 5 minuten na start van de toediening.*
 1. *Herhaal de bolusinjectie van 1,5 mL/kg indien bij cardiotoxiciteit de hartfunctie en circulatie niet herstelt. Dit kan 2x herhaald worden met een interval van 5 minuten. (Dus maximaal 3 bolusinjecties inclusief de start bolusinjectie) en/of*
 2. *Verdubbel de snelheid van het intraveneuze infuus naar 0,5 mL/kg/minuut.*
 3. *Na herstel van hartfunctie en circulatie: continueer het infuus gedurende minimaal 10 minuten of tot de maximale cumulatieve dosis van 10 ml/kg in 30 minuten is bereikt.*

Follow up

- *Controle van de pancreasfunctie (lipase, amylase) gedurende enkele dagen in verband met het risico op een pancreatitis.*

Bijwerkingen

In het kader van parenterale voeding worden intraveneuze lipidenemulsies al vele jaren toegediend. Het veiligheidsprofiel is goed en bijwerkingen treden zelden op.

Mogelijke bijwerkingen:

- *Pancreatitis. Een tijdelijk verhoogd serum lipase, vaak zonder de klinische symptomen van een pancreatitis, wordt met enige regelmaat waargenomen.*
- *Pyrogene reacties (binnen 10-20 minuten, incidentie < 1%) met koorts, rillingen, misselijkheid, hoofdpijn en dyspnoe.*
- *Flebitis.*
- *Hoewel (nog) niet beschreven, zou vetoverbelasting gezien kunnen worden, met name indien per ongeluk teveel lipidenemulsie wordt gegeven. Vetoverbelasting wordt gekenmerkt door hyperlipidemie, koorts, vetinfiltratie en stoornissen in verschillende organen, geelzucht, hepatosplenomegalie, focale epileptische aanvallen, hemolytische anemie, verlengde stollingstijden, trombocytopenie en vetembolie.*

Let op : Als gevolg van de tijdelijke hyperlipidemie die ontstaat bij toepassing van intraveneuze lipidenemulsie als antidotum, kunnen laboratoriumbepalingen die gebruik maken van optische meettechnieken langdurig (uren) verstoord zijn.

Relatieve contra-indicaties

- *Verstoord vetmetabolisme.*
- *Nier- en leverfunctiestoornissen.*
- *Ernstige hemorrhagische diathese.*
- *Allergie voor kippeneiwit (eilecithine).*

Referenties

- *American Society of Anaesthesiologist (ASA) Lipid Emulsion Infusion: Resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. Anesthesiology. Auteur Weinberg GL 2012; 117: 180-7.*
- *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) Checklist for local anesthetic toxicity treatment. (dd protocol 2012) www.asra.com www.asra.com/checklist-for-local-anesthetic-toxicity-treatment-1-18-12.pdf Geraadpleegd: maart 2013*
- *The Association of Anaesthetist of Great Britain & Ireland (AAGI) Guidelines for management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. (d.d. protocol 2010) <http://www.aagbi.org/publications/publications-guidelines> Geraadpleegd: maart 2013*
- *Cave G, et al. Intravenous lipid emulsion as antidote: a summary of published human experience. Emerg Med Australas; 2011; 23(2):123-41.*
- *Finn SDH., et al. Case report: early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. Anaesthesia 2009; 64: 191-4.*

- Hillyard SG., et al. Intralipid reverses coma associated with zopiclone and venlafaxine overdose. *Eur J Anaesthesiology* 2010; 27(6): 582-3.
- Jagadeshwar GR., et al. Intravenous lipid emulsion rescue for severe central nervous system local anesthetic toxicity. *Chest*. 2010; 76A.
- Jamaty C., et al. Review: lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systemic review of human and animal studies. *J Toxicol Clin Toxicol* 2010; 48: 1-27.
- Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics*. 2012;130(2):e432-8.
- Levine M, Skolnil A, Levitan R, Pizon A. Assessing the prevalence of pancreatitis following resuscitative use of intravenous lipid emulsion (abstract) *Clinical Toxicology* 2012; 50(7); 584
- Lipid Rescue. Guy Weinberg. <http://www.lipidrescue.org>
- McAllister RK, Tutt CD, Colvin CS. Lipid 20% emulsion ameliorates the symptoms of olanzapine toxicity in a 4-year-old. *Am J Emerg Med*. 2012;30(6):1012.e1-2.
- Patil K. Use of intralipid for local anesthetic toxicity in neonates. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(12):1268-9.
- Partownavid P, Umar S, Li J, Rahman S and Eghbali M. Fatty-acid oxidation and calcium homeostasis are involved in the rescue of bupivacaine-induced cardiotoxicity by lipid emulsion in rats. *Crit Care Med* 2012; 40(8):2431-7.

Wetenschappelijke onderbouwing

Een systematische review van Levine et al. bestudeerde het effect van behandeling met intraveneuze lipidenemulsie als gevolg van een intoxicatie (met bijvoorbeeld calciumblokkers en bètablokkers). [Levine, 2015] In deze review werden 203 artikelen geïnccludeerd, waarvan 141 bij mensen. De humane studies betroffen vrijwel allemaal case reports, waarbij bovendien in de meeste studies de intralipidbehandeling onderdeel was van een uitgebreidere behandeling, zodat het additionele effect van intralipid niet bestudeerd kon worden. Meta-analyse van de resultaten was niet mogelijk, vanwege de grote heterogeniteit van de interventies en populaties in de verschillende studies. De auteurs concludeerden dat intralipidbehandeling weliswaar veel wordt toegepast, maar dat de evidence voor het effect zeer beperkt blijft.

Conclusie

Er bestaat geen overtuigend bewijs voor de effectiviteit van behandeling met intraveneuze lipidenemulsies bij intoxicaties.

Van bewijs naar aanbeveling

Een belangrijke factor in het werkingsmechanisme van intralipid is het 'lipid-sink'-mechanisme (het feit dat de vrije fractie van een vetoplosbaar geneesmiddel snel geabsorbeerd wordt in het toegediende intralipid). Na intraveneuze toediening van een lipidenemulsie ontstaat in de circulatie een 'lipid-sink', bestaande uit liposomen. Deze kunnen potentieel toxische lipofiele stoffen absorberen, waardoor redistributie vanuit de weefsels plaatsvindt. Dit kan leiden tot verbetering van het klinisch beeld.

In theorie zou behandeling met lipidenemulsie gebruikt kunnen worden bij een ernstige intoxicatie met vetoplosbare stoffen. In het verleden is dit toegepast bij individuele patiënten met intoxicaties met cocaïne, olanzapine, tricyclische antidepressiva, haloperidol, quetiapine, lidocaïne, bupivacaine en ropivacaine. Zie voor verdere details www.lipidrescue.org.

Aanbeveling

Ondanks gebrek aan bewijs is er mogelijk toch een plaats voor behandeling met intraveneuze lipidenemulsies, bij levensbedreigende cardiotoxiciteit en neurologische toxiciteit door intoxicaties met sterk lipofiele stoffen, waarbij er onvoldoende reactie is op de standaardbehandeling.

Indien behandeling met lipidenemulsies wordt gestart (www.vergiftigingen.info), dient de standaardbehandeling gecontinueerd te worden.

Referenties

- Levine M, Hoffman RS, Lavergne V, Stork CM, Graudins A, Chuang R, et al. Systematic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for non-local anesthetics toxicity. Clin Toxicol (Phila) 2016; 54: 194-221.

Dialyseerbaarheid van sommige intoxicaties

Inleiding

Eenmaal in het lichaam opgenomen stoffen kunnen alleen verwijderd worden door het lichaam zelf (endogene klaring) of door toepassen van exogene, extracorporele klaring. In het laatste geval wordt er vaak gebruik gemaakt van hemodialyse (in verschillende modaliteiten: intermitterende hemodialyse (IHD), continue veno-veneuze hemofiltratie (CVVH), continue veno-veneuze hemodiafiltratie (CVVHDF) en zelfs continue arterio-veneuze hemodiafiltratie (CAVHDF)). De wetenschappelijke onderbouwing voor deze extracorporele klaring van toxines is afkomstig uit case reports. De mate van bewijs is dus beperkt. Een internationale werkgroep (the EXtracorporeal Treatment in Poisoning, EXTRIP) houdt de huidige bewijsvoering tegen het licht. [Ghanoum, 2012] Zij beschouwen een toxine als 'dialyseerbaar' indien:

- > 30% van de totale 'body burden' gedialyseerd kan worden in 6 uur tijd
- De ratio van extracorporele klaring (CL_{EC}) versus de totale klaring (CL_{TOT}) groter is dan 75%, met andere woorden als m.b.v. extracorporele klaring minder dan 75% van de totale klaring per tijdseenheid wordt gehaald, is het niet effectief genoeg).
- De verkorting van de halfwaardetijd $T^{1/2}_{EC} / T^{1/2}_{TOT} < 25\%$ is

Dit lijkt een terecht kritische blik op de dialyseerbaarheid van vele medicamenten. Als de vele case reports en kleine observationele studies tegen het licht worden gehouden blijkt er niet veel bewijs te zijn voor dialyse. Vandaar dat de bovenstaande 'kinetische benadering' wellicht het meest zinvol is. Alleen medicamenten die hydrofiel zijn, een klein verdelingsvolume hebben, nauwelijks aan eiwitten gebonden zijn en een lage endogene klaring hebben, zijn toegankelijk voor hemodialyse. Als vervolgens de EXTRIP-criteria naast de farmacokinetische eigenschappen van het toxine worden gelegd, blijven er maar weinig toxinen over waarvoor hemodialyse zinvol lijkt.

Medicamenten waar extracorporele klaring (dialyse en/of hemoperfusie) systematisch beoordeeld is op effectiviteit en uitkomst zijn:

Medicament	Extracorporele therapie zinvol?
1. Tricyclische antidepressiva	nee
2. Barbituraten	ja
3. Acetaminophen (paracetamol)	nee
4. Carbamazepine	ja
5. Methanol en andere (toxische) alcoholen	ja
6. Lithium	ja
7. Theofylline	ja
8. Metformine	ja (soms)
9. Valproïnezuur	ja
10. Salicylaten	ja
11. Fenytoïne	ja
12. Digoxine	nee

Wetenschappelijke onderbouwing

De werkgroep heeft zich gebaseerd op gepubliceerde analyses van de 'EXTRIP working group', die de bewijsvoering achter dialyseerbare stoffen tegen het licht heeft gehouden.

1. Tricyclische antidepressiva-intoxicatie

Op basis van een uitgebreide en systematische literatuurevaluatie kwam de EXTRIP-werkgroep uiteindelijk op 77 artikelen die zij hebben geïnccludeerd in hun systematische review. [Yates, 2014] Hoewel de meeste

tricyclische antidepressiva kleine moleculen zijn, die in theorie goed door de dialysemembranen moeten kunnen passeren, blijkt het enorme verdelingsvolume een groot struikelblok. Hierdoor veranderde hemodialyse of hemoperfusie nauwelijks de kinetiek van het ingenomen medicament; minder dan 5% van de totale 'body burden' wordt verwijderd met 4 uur hemoperfusie of 4 uur hemodialyse. Hierdoor wordt niet voldaan aan de voorwaarde dat > 30% van de totale lichaamshoeveelheid verwijderd kan worden door hemodialyse of hemoperfusie.

Aanbeveling tricyclische antidepressiva

Extracorporele eliminatietechnieken, zoals hemodialyse of hemoperfusie, worden niet aangeraden bij intoxicaties met tricyclische antidepressiva. Het verdelingsvolume van de tricyclische antidepressiva is dusdanig groot dat de hoeveelheid tricyclische antidepressiva dat verwijderd wordt te klein is om de kinetiek van het medicament te beïnvloeden.

2. Barbituraatintoxicatie

In een eerder gepubliceerde, systematische review werden 114 artikelen geïdentificeerd met in totaal 538 patiënten (waarvan er 69 overleden) over een periode van 60 jaar. [Mactier, 2014] Er werden verschillende extracorporele methoden gebruikt (waaronder hemodialyse en hemoperfusie). De langwerkende barbituraten zijn dialyseerbaar en kortwerkende barbituraten zijn matig dialyseerbaar. In meer recente literatuur werd gevonden dat de halfwaardetijd van de langwerkende barbituraten aanzienlijk bekort kon worden (van 29 uur naar 3,5 uur) en meer dan 30% van de barbituraten werd geklaard gedurende een 3-uur durende dialysesessie.

Aanbeveling barbituraat

Hemodialyse wordt aangeraden voor barbituratenintoxicaties, vooral als langdurig coma aanwezig is of verwacht wordt, of shock aanwezig is ondanks behandeling met herhaaldelijk geactiveerde kool. Hoewel intermitterende hemodialyse de voorkeur heeft, zijn hemoperfusie en CVVH redelijke alternatieven. Hemoperfusie wordt nauwelijks meer toegepast en ervaring hiermee is nog maar beperkt.

3. Paracetamolintoxicatie

Een recente publicatie identificeerde 22 artikelen waarin gekeken is naar de dialyseerbaarheid van paracetamol. [Gosselin, 2014] Eén artikel betrof een zeer kleine RCT (n = 8 patiënten). De rest van de manuscripten waren case reports over verschillende extracorporele technieken. De auteurs concludeerden dat N-acetylcysteïne (NAC) de behandeling van keuze is en dat alleen in zeer zeldzame gevallen (als NAC niet beschikbaar is) extracorporele technieken overwogen kunnen worden.

Aanbeveling paracetamol

De eerste keuze behandeling bij paracetamol-overdoseringen is behandeling met N-acetylcysteïne (NAC). Extracorporele technieken worden niet geadviseerd bij paracetamolintoxicaties. Alleen als de intoxicatie met paracetamol zeer ernstig is (een paracetamolconcentratie > 6.600 µmol/L ofwel 1.000 mg/L) kan hemodialyse overwogen worden. Intermitterende hemodialyse is de behandeling van eerste keuze, maar CVVH is een suboptimaal alternatief.

4. Carbamazepine-intoxicatie

Er werden 74 studies geïdentificeerd waarop onderstaand advies werd gebaseerd. [Ghanoum, 2014] Carbamazepine heeft een relatief klein verdelingsvolume en een nauwe therapeutische breedte. Doordat eiwitbinding aanzienlijk is, is hemoperfusie op basis van theoretische overwegingen de extracorporele techniek van voorkeur. Echter, bij massale overdosering kan verzadiging van eiwitten optreden waardoor de vrije fractie toeneemt. Hiermee neemt ook de dialyseerbare fractie toe.

Aanbeveling carbamazepine

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige carbamazepine-intoxicaties, met name als epileptische insulten optreden of er sprake is van ernstige hemodynamische instabiliteit. IHD kan worden overwogen bij langdurig coma of stijgende carbamazepine-concentraties ondanks adequate behandeling met herhaald geactiveerde kool. CVVH is een alternatief indien IHD niet beschikbaar is. De behandeling met herhaaldelijk geactiveerde kool moet niet gestopt worden ten tijde van hemodialyse.

5. Methanolintoxicatie

Methanol is een klein, wateroplosbaar, molecuul dat, op theoretische gronden, goed dialyseerbaar zou moeten zijn. Methanol zelf is matig toxisch, maar de metabolieten (formaldehyde en mierenzuur (formic acid, eng.)) zijn erg toxisch. Klinische uitingen van een ernstige intoxicatie met methanol zijn coma, epileptische insulten, acidose (o.a. door mierenzuur) en nieuwe gezichtsvelddefecten. Er kunnen verschillende antidota gebruikt worden (alcohol en fomepizol). Op basis van een systematische review waarin 205 studies werden geïncludeerd (15 observationele cohorten en 190 case reports) werd geconcludeerd dat hemodialyse overwogen kan worden. [Roberts, 2015] Fomepizol moet worden gecontinueerd gedurende hemodialyses (behandelprotocol voor fomepizol, zie www.vergiftigingen.info).

Ook andere toxische alcoholen (zoals ethyleenglycol, isopropanol, methanol, glycoletherverbindingen, glycolverbindingen en 1,4-butaandiol) kunnen gedialyseerd worden. De omzetting tot toxische metabolieten kan ook geremd worden m.b.v. fomepizol (zie hiervoor www.vergiftigingen.info).

Aanbeveling methanol

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige methanolintoxicaties, die zich uiten in coma, epileptische insulten, gezichtsvelddefecten, metabole acidose ($pH < 7,15$), persisterende metabole acidose ondanks maximale therapie en antidota, of een serum aniongap > 24 mmol/L. Ook als de serumconcentratie van methanol hoog is (> 600 mg/L) ondanks behandeling met antidota wordt hemodialyse aangeraden. Indien intermitterende hemodialyse niet mogelijk is, is CVVH een alternatief.

6. Lithiumintoxicatie

Lithium is een klein atoom/molecuul dat goed dialyseerbaar is. In een recente systematische review, waarin 166 studies werden gebundeld (150 case reports, 5 cohortstudies, 3 observationele studies en 2 kinetiekstudies), werd geconcludeerd dat de totale lichaamsklaring kon worden verhoogd (4-10 x de endogene klaring) m.b.v. hemodialyse (IHD en CVVH). [Decker, 2015] Met name als de endogene klaring gecompromiteerd is door een verminderde nierfunctie (wat een bekende bijwerking is van langdurig lithiumgebruik) moet hemodialyse overwogen worden.

Aanbeveling lithium

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd bij een ernstige lithiumintoxicatie, die zich uit met verminderd bewustzijn, epileptische insulten en/of levensbedreigende ritmestoornissen. Bij een combinatie van een Li^+ -concentratie $> 4,0$ mmol/L en bovenstaande symptomatologie wordt dialyse aangeraden. Bij een patiënt die chronisch lithium gebruikt treedt al eerder toxiciteit op en ligt de drempel om dialyse te overwegen bij $Li^+ > 2,5$ mmol/L.

IHD is de extracorporele therapie van keuze, maar CVVH is een alternatief indien IHD niet beschikbaar is. Na een initiële behandeling met IHD kan een 'rebound' optreden en voor de behandeling hiervan zijn IHD en CVVH gelijkwaardige alternatieven.

7. Theofylline-intoxicatie

Theofylline heeft een nauwe therapeutische breedte en overdosering leidt al snel tot toxiciteit. In een systematische review werden 141 studies gebundeld (geen RCT's). Theofylline is een klein molecuul (180 dalton) en voor 40-60% gebonden aan eiwitten. Op basis van deze eigenschappen is de vrije fractie aanzienlijk en

derhalve goed dialyseerbaar. De afkapwaarde waarbij dialyse overwogen moet worden is in vele manuscripten wisselend en vaak gebaseerd op bijkomende symptomen. De conclusie van een recente systematische review was dat dialyse geadviseerd werd bij ernstige theofylline-intoxicaties bij concentraties $> 555 \mu\text{mol/L}$ ($> 100 \text{ mg/L}$), epileptische aanvallen, levensbedreigende ritmestoornissen en shock, of bij ouderen met een hoge concentratie ($> 278 \mu\text{mol/L}$ of $> 50 \text{ mg/L}$) bij chronisch gebruik. [Ghannoum, 2015]

Aanbeveling theofylline

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige, acute theofylline-intoxicatie, indien de concentratie $> 100 \text{ mg/L}$ bedraagt, in combinatie met epileptische aanvallen, of levensbedreigende ritmestoornissen, of bij shock of een stijgende concentratie ondanks maximale conservatieve therapie.

Intermitterende hemodialyse (IHD) is de behandeling van eerste keuze. CVVH is een alternatief als IHD niet voorhanden is.

De behandeling met herhaaldelijk geactiveerde kool moet niet gestopt worden ten tijde van hemodialyse.

8. Metformine-intoxicatie

Ernstige metformine-intoxicaties zijn een klinische uitdaging en geassocieerd met een forse sterfte (tot 30% in sommige studies). Metforminegeassocieerde lactaatacidose (MALA) kan voorkomen bij een acute intoxicatie of bij een chronische overdosering. Er bestaat geen antidotum tegen metformine en de behandeling is vooral 'ondersteunend'. De endogene klaring van metformine bij normale nierfunctie is zeer goed. Vandaar dat op theoretische gronden er nauwelijks een reden is voor dialyse, tenzij er sprake is van een verminderde nierfunctie. Verzadiging van de endogene enzymsystemen treedt pas op bij massale intoxicaties ($> 70 \text{ gram}$ in één keer). Bij een metformine-intoxicatie met ernstige lactaatacidose en shock is nierinsufficiëntie een vaak gezien symptoom. In die gevallen is de endogene klaring verminderd en kan dialyse toch overwogen worden. In een recente systematische review werden 175 studies en case reports bekeken. [Callelo, 2015] De conclusie was dat dialyse geadviseerd werd bij ernstige metformine-intoxicaties, maar de bewijskracht hiervoor is slecht.

Aanbeveling metformine

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige, acute metformine-intoxicatie, indien de lactaatconcentratie $> 20 \text{ mmol/L}$ bedraagt, de $\text{pH} < 7,1$ is, of als er bijkomende ziekten zijn die de drempel voor dialyse verlagen (zoals verminderde nierfunctie, shock, verminderd bewustzijn of leverfalen).

Intermitterende hemodialyse (IHD) is de behandeling van eerste keuze. CVVH is een alternatief als IHD niet voorhanden is. Bij normale nierfunctie is de bijdrage van dialysetechnieken aan de endogene klaring zeer beperkt.

Na de initiële therapie (IHD) kan de therapie voortgezet worden m.b.v. CVVH of IHD. Deze behandelingen zijn gelijkwaardig.

9. Valproïnezuurintoxicatie

Valproïnezuur kan ernstige symptomatologie geven bij overdoseringen: verminderd bewustzijn, epileptische insulten, levensbedreigende ritmestoornissen en shock. Normaliter heeft valproïnezuur een hoge eiwitbinding en is de vrije fractie (en dus de dialyseerbare fractie) klein. Echter bij overdoseringen treedt verzadiging van de eiwitten op waardoor de vrije fractie groter is. Dan kan valproïnezuur toch gedialyseerd worden. In een systematische review werden 79 studies gebundeld. [Ghannoum, 2015] De conclusie was dat dialyse geadviseerd werd.

Aanbeveling valproïnezuur

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd bij een ernstige valproïne-intoxicatie, bij concentraties $> 9.000 \mu\text{mol/L}$ ($= 1.300 \text{ mg/L}$), bij shock en bij cerebraal oedeem. Dialyse kan overwogen worden indien de

concentratie > 6.250 µmol/L is, bij de noodzaak voor mechanische beademing, bij hyperammoniëmie of als de pH < 7,10 is. Intermitterende hemodialyse (IHD) is de behandeling van eerste keuze. CVVH is een alternatief als IHD niet voorhanden is.

10. Salicylaatintoxicatie

Salicylaten kunnen ernstige intoxicaties geven. De eerste klachten zijn aspecifiek en omvatten misselijkheid en braken. De volgende ernstige symptomen zijn: verminderd bewustzijn, epileptische aanvallen, metabole acidose, nierinsufficiëntie en acute respiratory distress syndrome. Door de kleine molecuulgrootte en het hydrofiele karakter zijn salicylaten op theoretische gronden goed dialyseerbaar. Er is een systematisch review van 84 artikelen over salicylaatintoxicaties. [Juurlink, 2015] De meeste artikelen waren case reports, case series en 1 zeer kleine RCT (n = 6 patiënten). Zij concludeerden dat salicylaten dialyseerbaar zijn en de extracorporele methode van keuze hemodialyse is.

Aanbeveling salicylaten

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt geadviseerd voor ernstige salicylaatintoxicatie, bij een concentratie van > 900 mg/L indien er eveneens sprake is van een verminderde nierfunctie, of bij verminderd bewustzijn. Als de standaard conservatieve therapie (bicarbonaat-suppletie) faalt kan ook hemodialyse overwogen worden bij salicylaatconcentraties > 900 mg/L (of > 800 mg/L bij verminderde nierfunctie).

Intermitterende hemodialyse (IHD) is de behandeling van eerste keuze. CVVH is een alternatief als IHD niet voorhanden is.

Bicarbonaatinfusies moeten worden gecontinueerd tussen dialysesessies.

11. Fenytoïne-intoxicatie

Fenytoïne wordt gebruikt bij tonisch-clonische epileptische aanvallen. Een overdosering van fenytoïne kan een ernstig neurologisch beeld geven, bestaande uit cerebellaire effecten zoals nystagmus, duizeligheid, misselijkheid, braken en ataxie. Ernstige effecten op de ademhaling en zelfs een complete ademstilstand worden gerapporteerd in 5,7% en 3,1% van de intoxicaties. Een circulatiestilstand werd gerapporteerd in 3,5% van de geïntoxiceerde patiënten. [Anseeuw, 2015] Door de kleine molecuulgrootte (252 dalton) en het kleine distributievolume zou fenytoïne gemakkelijk dialyseerbaar moeten zijn. Echter, de enorme eiwitbinding (90% bij normale farmacologische dosering) bemoeilijkt dit. Vandaar dat hemoperfusie, op theoretische gronden, de te prefereren methode is om fenytoïne artificieel te klaren. Met hemoperfusie zou 5-10% van de totale lichaamshoeveelheid geklaard kunnen worden in 2 uur (klaring ~20 ml/min). De snelle saturatie van de koolstofkolom beperkt deze efficiëntie aanzienlijk. Vandaar dat intermitterende hemodialyse toch geprobeerd is, vaak met opvallend goed effect (geschatte of berekende klaring 16-68 ml/min). Alle case series en observationele rapporten opgeteld is er een zwakke aanbeveling voor hemodialyse in gevallen van een ernstige fenytoïne-intoxicatie.

Aanbeveling fenytoïne

Intermitterende hemodialyse (IHD) kan overwogen worden bij een ernstige fenytoïne-intoxicatie, bijvoorbeeld als er sprake is van fenytoïne-geïnduceerd coma of langdurige ataxie. Hemodialyse moet niet gestart worden op basis van alleen de ingeschatte concentraties of de gemeten concentraties. Het klinisch beeld moet leidend zijn. Hemodialyse kan gestopt worden bij opklaren van de symptomen.

12. Digoxine intoxicatie

Digoxine wordt gebruikt bij supraventriculaire ritmestoornissen om de ventriculaire volgfrequentie te verlagen door remming van de AV-geleiding. Daarnaast wordt digoxine gebruikt om de contractiekracht van m.n. de linkerventrikel te vergroten. Bij een intoxicatie met digoxine treden geleidingsstoornissen (remming van de AV-geleiding) of abnormale prikkelvorming op. Er kunnen dus ernstige ritmestoornissen ontstaan met of zonder geleidingsvertragingen. Ook allerlei extracardiale effecten kunnen optreden: misselijkheid, braken,

hallucinaties, moeheid, gestoorde kleurenperceptie (xanthopsie, sterker waarnemen van groen en/of gele kleuren) en halo's rond lichtbronnen. Gegeneraliseerde convulsies treden soms op bij zeer ernstige intoxicaties.

Op grond van het hoge verdelingsvolume (> 5 L/kg) en de hogere concentratie in perifere weefsels zou hemodialyse, op theoretische gronden, niet zinvol moeten zijn. Inderdaad, een recente systematische analyse van de literatuur bevestigde dat intermitterende hemodialyse niet zinvol is. [Burdmann, 2015] Extracorporele klaring van digoxine wordt niet geadviseerd. De behandeling bestaat uit het toedienen van digoxine-antilichamen ('digoxine immune Fab's') en het corrigeren van elektrolytstoornissen (met name de kaliumconcentratie moet normaal zijn (tussen 3,5 en 4,7 mmol/L)). Voor een behandelprotocol zie: www.vergiftiging.info en www.toxicologie.org.

Aanbeveling digoxine

Intermitterende hemodialyse (IHD) wordt afgeraden voor ernstige digoxine-intoxicatie vanwege onvoldoende werking. De behandeling bestaat uit het toedienen van digoxine antilichamen en het corrigeren van de kaliumconcentratie (hypokaliëmie verergert de ritmestoornissen).

Tabel. Belangrijke farmacokinetische variabelen van potentieel dialyseerbare stoffen

	moleculgrootte (dalton)	hydrofiel/ lipofiel	verdelings volume (L/kg)	eiwitbinding (%)	intrinsieke klaring (ml/min)	dialyseerbaar?
TCA	299-313	L	5-59	70-95%	30-50	nee
barbituraten	~ 220	L	0,25-1,0	20-70%	10-39	ja
aminocetophen	151	H	0,8-1,0	25%	200-250	nee
carbamazepine	236	L	0,8-1,4	75%	27	ja
methanol	32	H	0,7	0%	0,7	ja
lithium	7	H	0,6-1,0	0%	0,35	ja
theofylline	180	H	0,5	56%	0,65	ja
metformine	165	H	1-5	0%	500-600	soms
valproïnezuur	144	L	0,1-0,5	94%*	50-80	ja
salicylaten	138	H	0,17	90%	0,88	ja
fenytoïne	252	H	0,6-0,8	70-90%	20	ja
digoxine	781	L/H	6,1-	20-30%	50-200	nee

* Bij intoxicaties met meer dan 1.000 mg/L is de eiwitbinding ~15% (verzadiging van eiwitten).

Referenties

- Anseeuw K, Mowry JB, Burdmann EA, Ghannoum M, Hoffman RS, Gosselin S, et al. Extracorporeal Treatment in Phenytoin Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) Workgroup. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 187-97.
- Burdmann et al. Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Tox* 2015; 54: 103-114.
- Calello D, Liu KD, Wiegand TJ, Roberts DM, Lavergne V, Gosselin S, et al. EXTRIP Workgroup. (2015) Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015 Apr 9. [Epub ahead of print]
- Decker B, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. EXTRIP Workgroup. (2015) Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*, published ahead of print January 12 2015
- Ghannoum M, Nolin TD, Goldfarb DS, Roberts DM, Mactier R, Mowry JB, et al. EXTRIP Workgroup. (2012) Extracorporeal treatment for thallium poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1682-90.
- Ghannoum M, Laliberté M, Nolin TD, MacTier R, Lavergne V, Hoffman RS, et al. EXTRIP Workgroup. (2015) Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53: 454-65.

- Ghannoum M, Wiegand TJ, Liu KD, Calello DP, Godin M, Lavergne V, et al; EXTRIP workgroup. (2015) Extracorporeal treatment for theophylline poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Toxicol (Phila) 2015; 53: 215-29.
- Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A, et al. EXTRIP workgroup. (2014) Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Toxicol (Phila) 2014; 52: 993-1004.
- Gosselin S, Juurlink DN, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD; EXTRIP workgroup. (2014) Extracorporeal treatment for acetaminophen poisoning: Recommendations from the EXTRIP workgroup. Clin Tox 2014; 52: 856-67.
- Juurlink DN, Gosselin S, Kielstein JT, Ghannoum M, Lavergne V, Nolin TD, et al. EXTRIP Workgroup. (2015) Extracorporeal Treatment for Salicylate Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the EXTRIP Workgroup. Ann Emerg Med 2015 May 8.
- Mactier R, Laliberte M, Mardini J, Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. EXTRIP Workgroup. (2014) Extracorporeal treatment for barbiturate poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. Am J Kidney Dis 2014; 64: 347-58.
- Roberts DM, Yates C, Megarbane B, Winchester JF, Maclaren R, Gosselin S, et al. EXTRIP workgroup. (2015) Recommendations for the Role of Extracorporeal Treatments in the Management of Acute Methanol Poisoning: A Systematic Review and Consensus Statement. Critical Care Medicine 2015; 43: 461-72.
- Yates C, Galvao T, Sowinski KM, Mardini K, Botnaru T, Gosselin S, et al. EXTRIP workgroup. (2014) Extracorporeal treatment for tricyclic antidepressant poisoning: recommendations from the EXTRIP Workgroup. Seminars in dialysis 2014; 27: 381-9.

Behandeling auto-intoxicatie met etsende stoffen

Inleiding

Intentionele ingestie van etsende middelen komt met name voor bij psychiatrische patiënten (al dan niet in het kader van een tentamen suïcide) en alcoholisten. Opvallend is dat deze vorm van tentamen suïcide cultureel gebonden lijkt te zijn en in Nederland vooral voorkomt bij mensen van Surinaamse en Hindoestaanse komaf. [Poley, 2004] Intentionele ingestie is vaak ernstiger omdat het meestal om grotere hoeveelheden gaat. Bij inname van etsende stoffen denkt men in eerste instantie met name aan vloeistoffen, wees echter beducht dat etsende stoffen ook zeker in vaste vorm (kristallen, partikels) ingenomen kunnen worden, die bij lichamelijk onderzoek nog in de oropharynx teruggevonden kunnen worden. Bij aspiratie is er het risico op een bedreigde luchtweg door larynxoedeem, maar ook een chemische pneumonitis is mogelijk. Overall is de mortaliteit bij ingestie van etsende middelen 10-20%, in het kader van een zelfmoordpoging nadert de mortaliteit de 75%. [Kluger, 2015]

De etsende middelen kunnen verdeeld worden in zuren en basen, die elk een verschillend patroon vertonen met betrekking tot de schade die zij veroorzaken. Zuren veroorzaken direct na inname een pijnlijke brandende sensatie waardoor ingestie van grote hoeveelheden vaak voorkomen wordt. Daarnaast hebben zuren in oplossing vaak een lage viscositeit en passeren zij snel, waardoor de blootstelling van de oesofagus aan het middel kort is. Tevens treedt er met name coagulatieneecrose op, hetgeen relatief beschermend werkt voor het onderliggende weefsel. Desondanks is extensieve schade aan de orofarynx en oesofagus zeer wel mogelijk. In de maag veroorzaakt het zuur pylorusspasmen waardoor het lang in de maag blijft en ook daar zorgt voor coagulatieneecrose. Zuren (met name azijnzuur) kunnen via een direct toxisch effect op de erythrocyt, thrombocyt en distale tubulus zorgen voor ernstige systemische complicaties zoals hemolyse, diffuse intravasale stolling, nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie. [Contini, 2013]

Basen zijn niet direct pijnlijk bij inname waardoor er vaak grotere hoeveelheden van ingenomen kunnen worden, daarnaast hebben alkalische stoffen in oplossing vaak een hogere viscositeit waardoor de passage langzamer en dus de blootstelling van de oesofagus aan het middel langer is. Door alkalische middelen treedt er colliquatieneecrose op, waarbij er een groter risico is op verregaande lokale schade en perforatie. In de maag wordt het alkalisch middel vaak grotendeels geneutraliseerd door de aldaar aanwezige lage pH. Systemische complicaties komen, in vergelijking met zuren, veel minder voor bij inname van alkalische middelen. [Contini, 2013]

Om de ernst van de ingestie in te schatten is exacte informatie met betrekking tot het ingenomen middel onontbeerlijk (corrosieve eigenschappen, contactduur, volume, concentratie, consistentie). Deze informatie is grotendeels te achterhalen aan de hand van de verpakking van het middel en zo mogelijk via de anamnese. Ernstige intoxicaties hebben zijn met name beschreven met middelen met een pH onder de 2 of boven de 12.

Waterstoffluoride geeft specifieke metabole afwijkingen en wordt aan het einde van deze paragraaf apart behandeld.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is weinig tot geen prospectief onderzoek verricht naar de behandeling van inname van een etsend middel. De behandeling is met name gebaseerd op expert opinion en retrospectieve studies. Op basis van de wel beschikbare literatuur is een flowchart (zie aanbeveling) ontworpen die de belangrijkste stappen beschrijft die genomen moeten worden op het acute moment. De behandeling op langere termijn valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Asymptomatisch – accidenteel

Patiënten die asymptomatisch zijn na een accidentele inname van een etsende stof, blijken meestal geen significante afwijkingen te hebben bij endoscopie. Hierbij is endoscopie daarom niet geïndiceerd. [Contini, 2013; Ramasamy, 2003; Christesen, 1995; Park, 2014] Volwassen patiënten met intentionele ingestie van een etsende stof dienen een endoscopie te ondergaan ter evaluatie, ook bij ontbreken van symptomen i.v.m. de grotere hoeveelheid ingenomen etsende middelen. [Contini, 2013] De vraag is of ook patiënten met een accidentele ingestie, zonder symptomen, gescopieërd dienen te worden. Gezien de negatief voorspellende waarde van 97%, is er nog gereede kans op ernstig letsel in deze situatie. In deze richtlijn adviseert de werkgroep dan ook om ook deze patiëntencategorie te scopiëren.

Luchtwegmanagement

Bij een intoxicatie met etsende middelen is er een risico op een bedreigde luchtweg, dit komt bij ongeveer 10-15% van de gevallen voor. Een bedreigde luchtweg is op zeer korte termijn levensbedreigend en is vaak klinisch goed vast te stellen (dyspnoe, stridor, hoorbare ademhaling, orofaryngeale afwijkingen). De bedreigde luchtweg is vaak op basis van larynxoedeem waarbij extra voorzichtigheid geboden is bij een eventuele endotracheale intubatie. Het larynxoedeem kan bij prikkeling namelijk exponentieel toenemen en de luchtweg volledig afsluiten, met alle gevolgen van dien. Indien het onduidelijk is of de luchtweg (toekomstig) bedreigd is, kan men middels flexibele laryngoscopie (door KNO-arts of anesthesioloog) meer informatie krijgen over de luchtweg. Bij twijfel over een bedreigde luchtweg door etsende middelen dient vroegtijdig te worden geïntubeerd, door degene met de meeste expertise. Aangezien een moeilijke luchtweg valt te verwachten dient een escape-plan reeds voorbereid te zijn. Dit zou een coniotomie kunnen zijn. Indien er geen klinische symptomen zijn, kan men er voor kiezen om, onder strikte monitoring, af te wachten. Bij een bedreigde luchtweg op basis van larynxoedeem of een respiratoire insufficiëntie op basis van een chemische pneumonitis is er zeer matig bewijs voor het gebruik van steroïden. Het advies is om in principe geen steroïden te starten. Indien er toch met steroïden gestart wordt, dan wordt er in de literatuur wel aangeraden om dan ook behandeling middels breed spectrum antibiotica met gramnegatieve dekking te starten. [Kluger, 2015; Contini, 2013; Pelclova, 2005; Fulton, 2007, Usta, 2014]

Antibiotica

Het routinematig toedienen van antibiotica bij patiënten met een intoxicatie met een etsende stof is controversieel. Hoewel er geen goede literatuur over is, is de algemene consensus dat patiënten die behandeld worden met steroïden, gezien de dan immuungecompromitteerde status, ook een breed-spectrum antibioticum dienen te krijgen. Theoretisch zouden antibiotica geïndiceerd kunnen zijn bij graad 3 lesies (zie tabellen

in onderstaande paragraaf over diagnostiek) i.v.m. het mogelijk ontwikkelen van micro-abcessen in de oesofaguswand. Verder is het rationeel om antibiotica te geven bij luchtwegbetrokkenheid of bij een vermoeden op een perforatie of infectie. [Kluger, 2015; Contini, 2013; Park, 2014; Millar, 2015]

Hemodynamische instabiliteit

Hemodynamische instabiliteit na de ingestie van caustische middelen kan wijzen op een acute complicatie zoals gastro-intestinaal bloedverlies, perforatie (septische shock) of in een later stadium fistelvorming (aorto-enteraal). Een perforatie zal een indicatie zijn voor een acute operatie. Dit geldt meestal ook voor gastro-intestinaal bloedverlies met hemodynamische instabiliteit, daar dit een uiting zal zijn van extensieve (graad 3) schade aan het maagdarmsstelsel. [Kluger, 2015] Overigens treedt bloeding vaak pas op enkele dagen na initiële inname van het etsende middel. [Andreoni, 1997] Indien hemodynamische instabiliteit een uiting is van actieve infectie, is het starten van breed spectrumantibiotica geïndiceerd. [Contini, 2013] Hemodynamische instabiliteit kan ook veroorzaakt worden door een toxisch effect van het etsende middel, waarbij met name zuren hiervoor verdacht zijn. Andere systemische verschijnselen die kunnen optreden zijn hemolyse, nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie en een diffuus intravasale stolling, ook via een direct toxisch effect. Met name azijnzuuresence staat hierom bekend. [Poley, 2004; Contini, 2013; Schardijn, 1989] De aanwezigheid van systemische verschijnselen is geassocieerd met een prognostisch slechte uitkomst. [Poley, 2004] Behandeling bestaat uit supportieve care middels transfusie, nierfunctie vervangende therapie en zo nodig stollingscorrectie.

Perforatie

Indien er een klinische verdenking is op een perforatie (geprikkelde buik, leukocytose, verhoogd CRP, acidose, hemodynamische instabiliteit, subcutaan emfyseem), die wordt bevestigd door middel van beeldvorming (X-thorax met vrije lucht, vrije lucht op CT-thorax/-abdomen), dan dient met spoed geopereerd te worden (mits de kliniek dit toelaat). [Kluger, 2015] Bij een perforatie is een oesofago-gastro-duodenoscopie gecontraïndiceerd. Tevens is er dan een indicatie voor breed spectrumantibiotica.

Diagnostiek

Indien een perforatie is uitgesloten en de kliniek het toelaat dient tussen 12 en 24 uur na ingestie een oesofago-gastro-duodenoscopie (OGD) verricht te worden om de schade aan de bovenste tractus digestivus vast te stellen om hiermee het verdere beleid en de prognose te bepalen. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van de gradering volgens Zargar (zie onderstaande tabel 1). [Zargar, 1991] Afgeraden wordt om nog na 48 uur te scopiëren met een dan toenemend risico op iatrogene perforatie bij toegenomen oedeem en inflammatie; dit risico blijft aanwezig tot ongeveer 7-14 dagen na ingestie. [Kluger, 2015; Contini, 2013]

Indien er tijdens scopie een niet te passeren strictuur of zwelling wordt gevonden kan men ervoor kiezen om met CT meer informatie te verkrijgen over het deel distaal van de strictuur. Er is literatuur betreffende een CT-graderingschaal voor het inschatten van de schade (zie onderstaande tabel 2). [Ryu, 2010; Isbister, 2011] Deze is echter alleen gevalideerd voor een prognostische inschatting met betrekking tot het ontwikkelen van een strictuur op de langere termijn. CT als vervanging voor endoscopie kan op dit moment niet aangeraden worden om op korte termijn het beleid te bepalen, met name in verband met een erg lage sensitiviteit. [Lurie, 2013; Bonnici, 2014]

Endoscopische echografie (EUS) lijkt een veilige diagnostische modaliteit maar leidt tot een langere onderzoeksduur en heeft voornamelijk geen toegevoegde waarde laten zien voor het voorspellen van complicaties op de korte termijn in een prospectieve studie met 16 patiënten, waarvan 7 met graad 2b of ernstiger oesofagusletsel. Deze studie toonde ook geen toegevoegde waarde van EUS ter voorspelling van strictuurvorming. [Chiu, 2004] Een andere prospectieve studie (11 patiënten) kon wel toegevoegde waarde aantonen van EUS ter voorspelling van strictuurvorming. Van deze groep was er echter maar 1 patiënt met dusdanig oesofagusletsel (3a) dat strictuurvorming verwacht kon worden. [Kamijo, 2004]

Tabel 1

Graad	Endoscopisch aspect
0	Geen afwijkingen
I	Oedeem en hyperemie
IIa	Broosheid, bloeding, erosies, blaren, witte membranen, exsudaten
IIb	Als IIa met diepe discrete/circumferentiële ulceratie
IIIa	Multiple ulceraties met verspreide gedeeltes met necrose
IIIb	Multiple ulceratie met uitgebreide necrose

Tabel 2

Graad	CT-grafisch aspect
I	Geen zwelling van oesofaguswand
II	Oedemateuze wand oesofagus, zonder peri-oesofageale wekedelenbetrokkenheid
III	Oedemateuze wand oesofagus, met peri-oesofageale wekedelenbetrokkenheid, gedemarkeerde necrose
IV	Oedemateuze wand oesofagus, met peri-oesofageale wekedelenbetrokkenheid, zonder gedemarkeerde necrose of vochtcollectie rond oesofagus of aorta

Expectatief beleid

Uit een van de weinige prospectieve onderzoeken, bestaande uit 81 patiënten met een intoxicatie middels etsende stoffen, bleek dat alle patiënten met een endoscopisch vastgestelde graad 0, I of IIa letsel, zonder problemen herstelden van de intoxicatie. In deze groep bestaat er dus geen rol voor chirurgisch ingrijpen. [Zargar, 1991]

Water drinken

Water drinken ter verdunning heeft alleen plaats bij patiënten zonder klachten of orale afwijkingen en bij afwezigheid van klachten zoals misselijkheid en braken. Om misselijkheid en braken te voorkomen moet men zich beperken tot een volume van maximaal 250 ml.

PPI

Er is weinig bewijs voor de effectiviteit van protonpompinhibitie na inname van etsende stoffen. Er is één prospectieve studie die het effect van 80 mg omeprazol bolus gevolgd door 8 mg/uur gedurende 72 uur op endoscopisch gevonden afwijkingen beschrijft. Deze studie is echter niet voorzien van een controlegroep. De studie beschrijft wel flinke verbetering van het endoscopisch beeld in het merendeel van de gevallen (ook bij IIb en IIIa letsels). [Cakal, 2013] Op basis van deze studie en op mechanistische gronden (voorkomen van stressulcera, minimaliseren van een eventuele reflux met sequentiële oesofagusschade) kan men het gebruik van protonpompinhibitie overwegen.

Steroïden bij oesofagusletsel

Het gebruik van steroïden bij oesofaguslesies ten gevolge van etsende stoffen is nog steeds aan discussie onderhevig. Steroïden worden gebruikt om de inflammatoire respons te onderdrukken met als doel de vorming van littekenweefsel te verminderen en daarmee de formatie en de ernst van stricturen te beperken. Ongeveer 26-55% van alle patiënten ontwikkelen stricturen. [Salzman, 2007]

Een meta-analyse vergeleek 361 patiënten met corrosieve oesofageale lesies uit 13 studies. Bij 41% van de patiënten die niet behandeld werden met steroïden traden stricturen op ten opzichte van 19% in de groep behandeld met steroïden en antibiotica. Dit was een significant verschil. [Howell, 1992] Een andere studie uit 2005 vergeleek 572 patiënten met 2^e of 3^e graads oesofageale laesies uit 10 verschillende onderzoeken. Hierbij vonden zij geen verschil in stricturen tussen de groep behandeld met corticosteroiden (35%) en de onbehandelde groep (33%). Wanneer werd gekeken naar enkel patiënten met 3^e graads laesies, dan traden er zelfs significant meer stricturen op in de groep die werd behandeld met corticosteroiden. [Pelclova, 2005]

Een systematische analyse uit 2007 toonde geen significant verschil in stricturen bij patiënten met 2^e graads oesofaguslesies die wel en niet werden behandeld met corticosteroiden. [Fulton, 2007] Een recente studie stuurde uitgebreide vragenlijsten ten aanzien van de diagnose en behandeling van ingesties met etsende stoffen naar 19 ziekenhuizen wereldwijd. Zij vergeleken deze expert opinions met de beschikbare literatuur. Ook onder experts bleek er geen consensus ten aanzien van het gebruik van steroiden om stricturen te voorkomen: 46% geeft nooit steroiden, 25% doet dit routinematig en 29% doet dit selectief bij patiënten met hoge-grad oesofaguslesies. [Kluger, 2015]

Omdat bij 1^e graads brandwonden zelden oesophagusstricturen optreden, wordt het gebruik van steroiden ter preventie hiervan in ieder geval niet geadviseerd. De evidence voor gebruik van steroiden bij hogere graad lesies is erg mager. Derhalve is het advies om geen behandeling met steroiden te starten. Indien toch gestart wordt met steroiden dan is het eveneens starten van breed spectrum antibiotica gezien de geïnduceerde immuungecompromiteerde status aangewezen. [Usta, 2014; Anderson, 1990; Howell, 1992]

Naso-enterale sonde

Uit een enquête onder chirurgen gepubliceerd in een reviewartikel bleek dat 93% van de behandelaren overgaat op het plaatsen van een naso-enterale sonde wanneer er orofaryngeale schade (IIb of hoger) is of wanneer er significante schade aan de oesofagus is aangetoond middels OGD (graad IIb of hoger). Van de geënquêteerde groep koos 67% ervoor om deze sonde scopisch te plaatsen. [Kluger, 2015] Deze praktijk wordt eigenlijk niet gesteund door enige literatuur. Theoretisch heeft een sonde een stentend effect, zorgt het voor een persisterend toegankelijk lumen (hetgeen eventuele toekomstige dilataties ten goede komt) zou het voor minder strictuurvorming zorgen en zorgt het voor de mogelijkheid om enteraal te voeden. De geraadpleegde literatuur maakte geen onderscheid in het materiaal waarvan de sonde vervaardigd is. Daarnaast kan braken met daaropvolgend toenemende oesofagusschade voorkomen worden middels het plaatsen van een sonde. Gebruik van een naso-enterale sonde langer dan 2 weken zou theoretisch juist het risico op strictuurvorming verhogen, door de vorming van fibrose rond de sonde. In principe dient een sonde daarom alleen overwogen te worden als deze dient voor het toedienen van enterale voeding (zie hieronder).

In een retrospectieve studie werd geen voordeel gezien van een jejunostomie boven een naso-enterale sonde, waarbij er bij jejunostomie een hoger complicatierisico werd gezien. Indien het plaatsen van een naso-enterale sonde niet mogelijk is, dient er uitgeweken te worden naar jejunostomie of totale parenterale voeding, met een voorkeur voor enterale voeding. [Kochhar, 2009]

Voeding

Er is weinig tot geen literatuur aangaande het beleid rondom voeding. Up-to-date postuleert een expert opinion om bij letsel van graad IIb of hoger pas na 24 uur na letsel te starten met voeding via een sonde. Na 48 uur zou er gestart mogen worden met vloeibare middelen oraal, indien de patiënt kan slikken. Bij letsel graad 0, I of IIa zijn er geen restricties aangaande orale voeding. [Triadafilopoulos, 2016] Een prospectieve studie vergeleek directe orale belasting en 'oesofageale rust' middels voeding per sonde bij patiënten met een graad IIb of hoger letsel aan oesofagus of maag. Er werd een niet significant verschil gevonden in het voordeel van 'oesofageale rust' (strictuurvorming na 25 dagen 31,82% vs. 43,75%).

Theoretisch gezien moet ondervoeding voorkomen worden, daar het helen van het letsel door etsende stoffen zal zorgen voor een verhoogde metabole demand. Vroege voeding ter voorkoming van ondervoeding en sterfte van enterocyten lijkt dus aangewezen. Zeker daar de risicogroep (psychiatrische patiënten, alcoholisten) bij voorbaat een verhoogd risico heeft op pre-existente ondervoeding.

Chirurgie

Indien er sprake is van graad III letsel vastgesteld middels OGD, moet een operatie ter resectie van necrotisch weefsel sterk overwogen worden. Dit mede om acute complicaties in de nabije toekomst die leiden tot

een spoedoperatie (bloeding, perforatie, fistels) te voorkomen. Overigens wordt bij 10-15% van deze gevallen peroperatief geen transmurale necrose gezien, waarbij achteraf operatief ingrijpen discutabel was. Aanvullend CT-onderzoek blijkt, in combinatie met OGD, een goede inschatting te kunnen maken voor de noodzaak tot operatie. Eveneens kan er bij twijfel gekozen worden voor diagnostisch minimaal invasieve chirurgie (laparoscopie) om de extensiviteit (transmuraliteit) van het letsel duidelijk te krijgen. [Kluger, 2015; Chirica, 2015]

Indien er wordt overgegaan op resectie verdient het aanbeveling om over te gaan op een totale resectie van aangedane organen en niet te pogen minimaal invasief te blijven en te kiezen voor een geplande second look op korte termijn. [Kluger, 2015] Een (noodzaak tot) operatie is gekoppeld aan een slechte overleving. [Chirica, 2012]

Bewaakte opname

Gezien de acute complicaties die op kunnen treden en die gepaard gaan met verslechtering van de klinische situatie, is het te verdedigen om bij extensieve schade (graad IIb of hoger) te monitoren op een bewaakte afdeling. Er kan dan snel opgeschaald en behandeld worden indien nodig.

Voor de volgende behandelingen is geen plaats:

Melk laten drinken, geactiveerde kool:

Van beide is nooit een verbeterde uitkomst beschreven bij de behandeling van een auto-intoxicatie middels etsende stoffen. De OGD wordt minder goed interpreteerbaar bij aanwezigheid van resten van deze middelen. [Contini, 2013] Voor geactiveerde kool bestaat zelfs een contra-indicatie omdat dit een negatief effect op de wondgenezing zou hebben.

Neutraliseren:

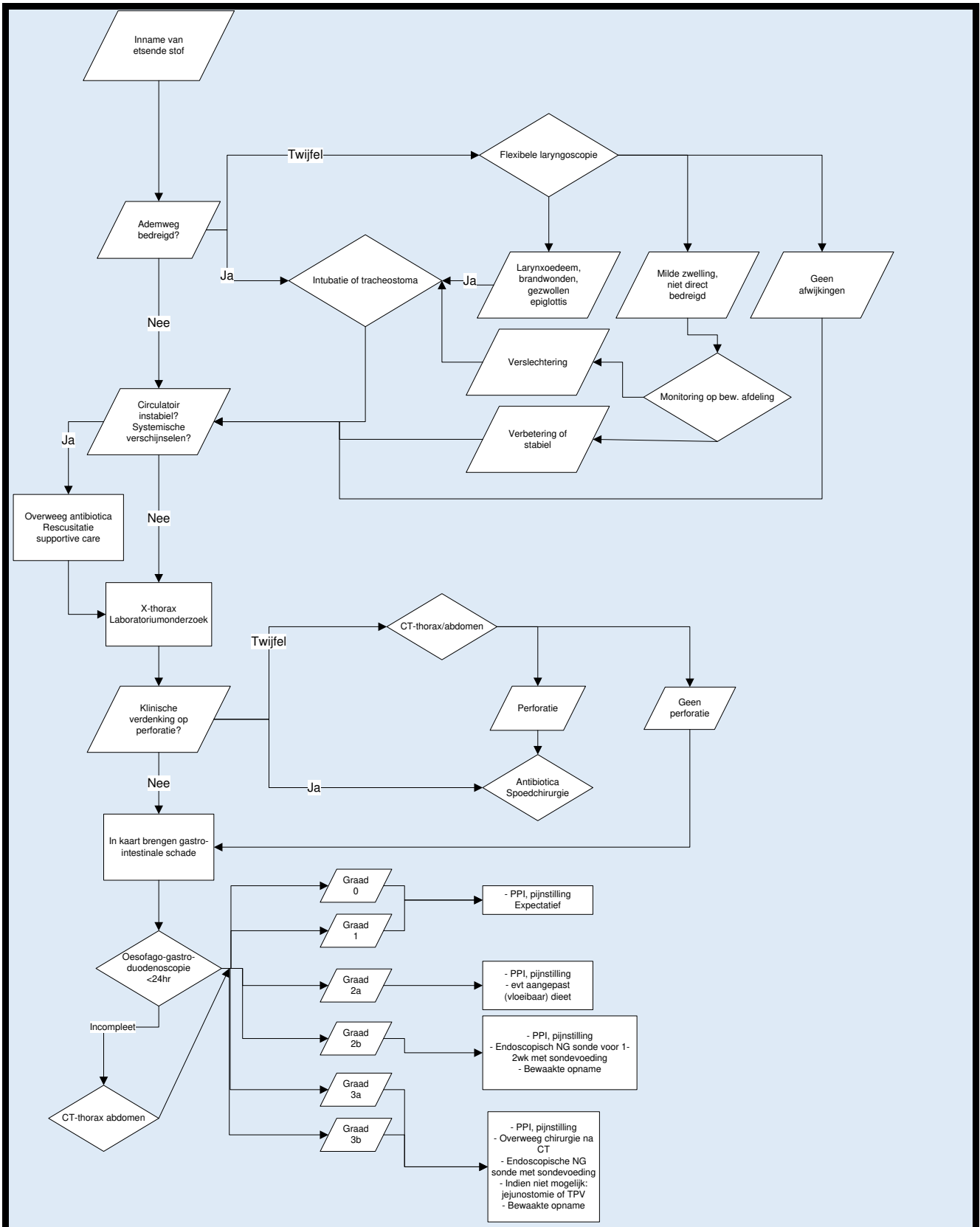
Neutraliseren van een alkali middels een zwak zuur, of van een zuur middels een zwak alkali wordt sterk afgeraden. Beide neutraliserende reacties zijn exotherm en kunnen dus leiden tot een hoge temperatuur met toenemende schade tot gevolg.

Maagspoelen:

Bij ingestie van etsende stoffen kan geen maagspoeling worden toegepast, want om tijdig te kunnen maagspoelen zal er blind een naso-enterale sonde/hevel geplaatst moeten worden. Echter de inname van etsende stoffen is een contra-indicatie voor het blind plaatsen van een sonde. Daarnaast bestaat het gevaar van opgewekt braken met sequentieel meer oesofagusletsel. Verder kan spoelen zelf ook zorgen voor reflux van de etsende stof naar de slokdarm.

Aanbeveling

Flowchart etsende stoffen



Waterstoffluoride

Inleiding

Een intoxicatie met waterstoffluoride (ook wel: fluorwaterstof) verdient een aparte vermelding, omdat dit een aantal aparte behandelconsequenties heeft. Waterstoffluoride is een zuur en wordt in geconcentreerde oplossing (> 20-90%) met name industrieel toegepast. Bij concentraties > 40-48% kan gasvorming optreden. In verdunde vorm (6-20%) is het een zwak zuur en wordt het gebruikt in o.a. roestverwijderaars, wioldopreiners en gevelreinigers. Ook ammoniumfluoride en ammoniumwaterstoffluoride worden in de maag omgezet tot waterstoffluoride. Na ingestie van waterstoffluoride leidt een dosis van > 5mg/kg in het algemeen tot ernstige symptomen en een dosis < 5mg/kg tot milde of matig ernstige symptomen. [Kao, 1999; Makarovsky, 2008]

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is weinig onderzoek gedaan naar intoxicaties met waterstoffluoride. De meeste adviezen zijn gebaseerd op expert opinions en case reports.

Er wordt geadviseerd om bij patiënten met een intoxicatie met waterstoffluoride te overwegen om de maag te spoelen met eventueel toevoegen van 10% Ca-gluconaat aan het spoelwater. Het risico op perforatie moet worden afgewogen tegen morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met absorptie van fluoride. [Makarovsky, 2008; Caravati, 1988]

Naast de etsende effecten in de mond, keel, oesofagus, maag en darmen waarbij bloedingen kunnen optreden, heeft waterstoffluoride nog een aantal andere mogelijke effecten. Men dient bedacht te zijn op pancreatitis, metabole acidose en elektrolytstoornissen als hypocalciëmie (kan binnen 1 uur), hyperkaliëmie en hypomagnesiëmie met o.a. tetanie, insulten, QT-verlenging, spitse T-toppen en aritmieën. [Kao, 1999; Caravati, 1988; Holstege, 2005] Met name de hypocalciëmie kan een snel en ernstig beloop hebben. Waterstoffluoride kan via de huid/slijmvliezen naar diep s.c. penetreren en het fluoride-anion veroorzaakt daar liquefactieve necrose en vormt met name calcium, maar ook met magnesium, onoplosbare zouten. [Kao, 1999; Makarovsky, 2008; Holstege, 2005]

Cardiale effecten treden meestal binnen 1-6 uur na blootstelling op en kunnen dagen aanhouden. Daarnaast kan de patiënt hypotensief worden, een ARDS beeld of nierinsufficiëntie ontwikkelen en in shock raken. Wanneer het waterstoffluoride tevens geïnhaleerd wordt kan het brandwonden veroorzaken in de luchtwegen met daarbij behorende gevolgen. Bij meer verdunde oplossingen kunnen toxische effecten pas na uren optreden. [Kao, 1999; Makarovsky, 2008; Caravati, 1988]

Patiënten kunnen plotseling overlijden, zelfs wanneer er weinig symptomen zijn of wanneer de concentratie van de ingenomen stof laag is. Een retrospectieve studie uit 1999 bekeek 99 casussen van waterstoffluoride-ingestie in een lage concentratie (6-8%), die zich meldden bij een regionaal vergiftigingencentrum gedurende 2 jaar. De hoeveelheid varieerde van een slokje ('sip or taste') in 66% van de gevallen, tot een kopje (8 ounces). In totaal waren 6 ingesties intentioneel en 93 accidenteel. 50% was symptomatisch, waarvan 45% gastro-intestinale symptomen had en 5% systemische effecten. Bij 29 patiënten werd het calcium bepaald, van wie er 4 een hypocalciëmie hadden; hiervan zijn 2 patiënten overleden. Al deze 4 patiënten hadden intentioneel > ¼-½ kopje (> 3 ounces) waterstoffluoride ingenomen in het kader van een suïcidepoging. Daarnaast deden zij een literatuursearch waarbij op dat moment 11 case reports werden gevonden over een waterstoffluoride-intoxicatie. In 10 gevallen was de patiënt overleden binnen 35 min-6,5 uur met initieel weinig symptomen. [Kao, 1999]

Correctie van de systemische acidose, eventueel met natriumbicarbonaat i.v. wordt aanbevolen.

Er zijn enkele case reports die casuïstiek beschrijven van succesvolle toepassing van hemodialyse om fluoride uit het bloed te verwijderen na een intoxicatie met waterstoffluoride. In een case report werd de fluoride spiegel met 70% gereduceerd. [Antar-Shultz, 2011]

Conclusie

Naast de maatregelen zoals vermeld in het stroomdiagram voor de diagnostiek en behandeling van een intoxicatie met etsende stoffen, dient er bij ingestie van waterstoffluoride nog een aantal andere maatregelen te worden genomen zoals extra ECG-bewaking en -bepaling, monitoring en nauwe controle en zo nodig toediening van elektrolyten, met name calcium.

Aanbeveling

Bij ingestie van waterstoffluoride > 5mg/kg, < 90 min na inname, dient de patiënt 10% calciumgluconaat oraal te krijgen.

Bepaal zo snel mogelijk een calcium, kalium en magnesium en volg dit à 1 uur. Laat de patiënt melk drinken (dit in tegenstelling tot andere etsende middelen) en geef < 1uur na ingestie 1-2,5 gram calcium oraal (als calciumgluconaatoplossing 100 mg/ml) om de absorptie te verminderen door de fluoride te binden. Geef daarnaast bij hypocalciëmie 3-4 gram calciumgluconaat i.v. 100 mg/ml in 3-12 uur ofwel 1-2 gram 1-3 keer per dag op geleide van spiegels. Corrigeer ook de overige elektrolytstoornissen en de acidose.

ECG-bewaking wordt geadviseerd gedurende ten minste 4 uur. Observatie gedurende ten minste 24-48 uur. Behandel eventueel optredende ritmestoornissen.

Zorg voor adequate urine-output. Hemodialyse kan overwogen worden.

Referenties

- Anderson KD, Rouse RM, Randolph JG. A controlled trial of corticosteroids in children with corrosive injury of the esophagus. *N Engl J Med* 1990; 323: 337-40.
- Andreoni B, Farina ML, Biffi R, Crosta C. Esophageal perforation and caustic injury: emergency management of caustic ingestion. *Dis Esophagus* 1997; 10: 95-100.
- Antar-Shultz M, Rifkin SI, McFarren C. Use of hemodialysis after ingestion of a mixture of acids containing hydrofluoric acid. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011; 49: 695-9.
- Bonnici KS, Wood DM, Dargan PI. Should computerised tomography replace endoscopy in the evaluation of symptomatic ingestion of corrosive substances? *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52: 911-25.
- Cakal B, Akbal E, Köklü S, Babali A, Kocak E, Tas A. Acute therapy with intravenous omeprazole on caustic esophageal injury: a prospective case series. *Dis Esophagus* 2013; 26: 22-6.
- Caravati EM. Acute hydrofluoric acid exposure. *Am J Emerg Med* 1988. 6: 143-50.
- Chirica M, Resche-Rigon M, Bongrand NM, Zohar S, Halimi B, Gornet JM, et al. Surgery for caustic injuries of the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg* 2012; 256: 994-1001.
- Chirica M, Resche-Rigon M, Pariente B, Fieus F, Sabatier F, Loiseaux, et al. Computed tomography evaluation of high-grade esophageal necrosis after corrosive ingestion to avoid unnecessary esophagectomy. *Surg Endosc* 2015; 29: 1452-61.
- Chiu HM, Lin JT, Huang SP, Chen CH, Yang CS, Wang HP. Prediction of bleeding and stricture formation after corrosive ingestion by EUS concurrent with upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 827-33.
- Christesen HB. Prediction of complications following unintentional caustic ingestion in children. Is endoscopy always necessary? *Acta Paediatr* 1995; 84: 1177-82.
- Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 3918-30.
- Fulton JA, Hoffman RS. Steroids in second degree caustic burns of the esophagus: a systematic pooled analysis of fifty years of human data: 1956-2006. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 402-8.
- Holstege CA, Baer A, Brady WJ. The electrocardiographic toxidrome: the ECG presentation of hydrofluoric acid ingestion. *Am J Emerg Med* 2005; 23: 171-6.
- Howell JM, Dalsey WC, Hartsell FW, Butzin CA. Steroids for the treatment of corrosive esophageal injury: a statistical analysis of past studies. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 421-5.
- Isbister GK, Page CB. Early endoscopy or CT in caustic injuries: a re-evaluation of clinical practice. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49: 641-2.
- Kamijo Y, Kondo I, Kokuto M, Kataoka Y, Soma K. Miniprobe ultrasonography for determining prognosis in corrosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 851-4.

- Kamijo Y, Soma K, Iwabuchi K, Ohwada T. Massive noninflammatory periportal liver necrosis following concentrated acetic acid ingestion. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 127-9.
- Kao WF, Dart RC, Kuffner E, Bogdan G. Ingestion of low-concentration hydrofluoric acid: an insidious and potentially fatal poisoning. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 35-41.
- Kluger Y, Ishay OB, Sartelli M, Katz A, Ansolini L, Gomez CA, et al. Caustic ingestion management: world society of emergency surgery preliminary survey of expert opinion. *World J Emerg Surg* 2015; 10: 48.
- Kochhar R, Poornachandra KS, Puri P, Dutta U, Sinha SK Sethy PK, et al. Comparative evaluation of nasoenteral feeding and jejunostomy feeding in acute corrosive injury: a retrospective analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 874-80.
- Lurie Y, Slotky M, Fischer D, Shreter R, Bentur Y. The role of chest and abdominal computed tomography in assessing the severity of acute corrosive ingestion. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51: 834-7.
- Makarovsky I, Markel G, Dushnitsky T, Eisenkraft A. Hydrogen fluoride--the protoplasmic poison. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 381-5.
- Millar AJ, Cox SG. Caustic injury of the oesophagus. *Pediatr Surg Int* 2015; 31: 111-21.
- Park KS. Evaluation and management of caustic injuries from ingestion of Acid or alkaline substances. *Clin Endosc*, 2014; 47: 301-7.
- Pelclova D, Navráti T. Navratil, Do corticosteroids prevent oesophageal stricture after corrosive ingestion? *Toxicol Rev* 2005; 24: 125-9.
- Poley, JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Dees J, Hartmans, R, Tilanus HW, et al. Ingestion of acid and alkaline agents: outcome and prognostic value of early upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 372-7.
- Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 119-24.
- Ryu HH, Jeung KW, Lee BK, Uhm JH, Park YH, Shin MH, et al. Caustic injury: can CT grading system enable prediction of esophageal stricture? *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 137-42.
- Salzman M, O'Malley RN. Updates on the evaluation and management of caustic exposures. *Emerg Med Clin North Am* 2007; 25: 459-76.
- Schardijn GH, Kastelein JJ, Stadius van Eps LW. [Kidney tubule dysfunction caused by acetic acid]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 556-9.
- Triadafilopoupos G. Caustic esophageal injury in adults. *UpToDate* 2016.
- Usta M, Erkan T, Cokugras FC, Urganci N, Onal Z, Gulcan M, et al. High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. *Pediatrics* 2014; 133: E1518-24.
- Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, Mehta SK. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 165-9.

Hoofdstuk 4. Juridische aspecten

Inleiding

Informed consent is volgens de Wet op de Geneeskundige Behandeloovereenkomst (WGBO) vereist voordat diagnostiek of een (medicamenteuze) behandeling plaatsvindt. Dit geldt voor zowel somatisch als psychiatrisch handelen bij patiënten met een intoxicatie op de SEH. In verband met bewustzijnsveranderingen, verwardheid of opwindingsstoelstanden kunnen noodzakelijke diagnostiek of behandeling op de SEH niet altijd met de voorafgaande expliciete toestemming van de patiënt plaatsvinden. De behandelaar realiseert zich hierbij doorgaans dat dergelijke interventies conform de WGBO in principe verboden zijn. De WGBO laat in uitzonderlijke situaties echter de mogelijkheid om af te wijken van de eis van voorafgaand informed consent, te weten 1) indien de patiënt niet in staat is tot een redelijke behartiging van de belangen 'ter zake' oftewel wilsonbekwaam is ten aanzien van de beoogde diagnostiek of behandeling, 2) diagnostiek of een ingrijpende behandeling noodzakelijk is om het leven van de patiënt te redden of ernstige gevolgen voor de gezondheid te voorkomen en de patiënt zich actief tegen de behandeling verzet en 3) de wettelijk vertegenwoordiger instemt met de beoogde diagnostiek of behandeling. Het is dan wel zaak de betrokkene vooraf, dan wel minstens achteraf, zo goed mogelijk te informeren en hierover melding te maken in het dossier. De Wet Bijzondere opnemingen in psychiatrische ziekenhuizen (BOPZ) maakt daarnaast een dwangopname mogelijk met als uitsluitelijk doel om acuut gevaar dat een direct gevolg is van een psychiatrische stoornis, en dus geen somatisch gevaar, af te wenden. Vanuit SEH-perspectief is de BOPZ relevant omdat een acute psychiatrische opname middels een inbewaringstelling (IBS) soms noodzakelijk zal zijn. Een BOPZ-opname impliceert echter geen toestemming om over te gaan tot een gedwongen behandeling, hetzij psychiatrisch, hetzij somatisch.

Zie ook de paragraaf *verzet tegen noodzakelijke initiële diagnostiek of behandeling en weigering van vervolgdagnostiek of behandeling na eerste opvang*.

Onderbouwing

Voor een juridische uitwerking van het begrip wilsbekwaamheid wordt verwezen naar het rapport van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) over de implementatie van de WGBO. Hierin wordt gesteld dat bij de beoordeling van wilsbekwaamheid drie aspecten moeten worden onderscheiden, te weten het begripsvermogen, de besluisvaardigheid en het afwegen van waarden. Voor de wettelijke kaders van de BOPZ wordt verwezen naar de recente richtlijnen 'Diagnostiek en behandeling van suïcidaal gedrag' en 'Besluitvorming dwang: opname en behandeling'.

Van bewijs naar aanbeveling

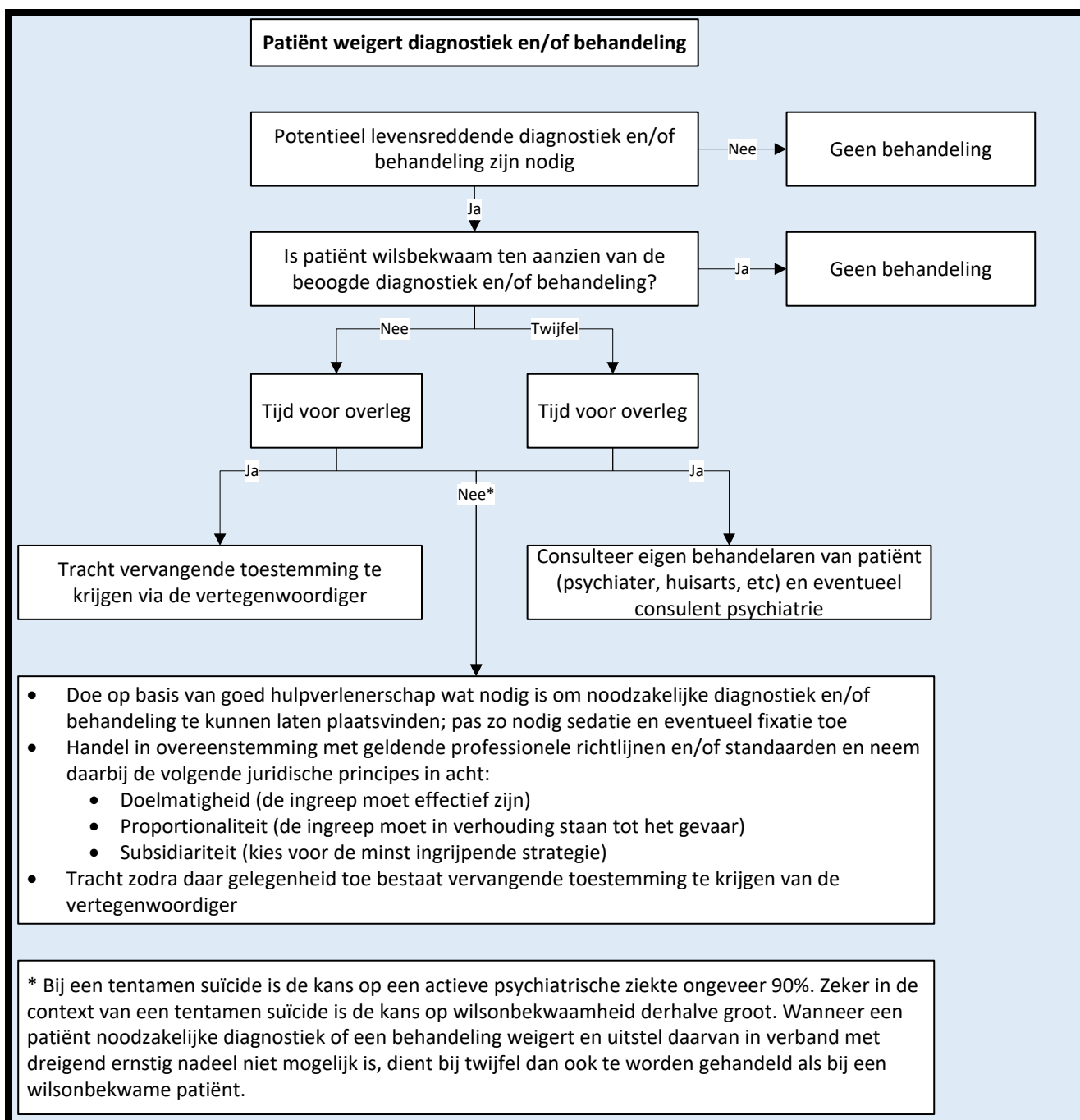
Noodzakelijke somatische diagnostiek en behandeling gaan altijd vooraf aan psychiatrische diagnostiek en behandeling. In de context van patiënten met een intoxicatie op de SEH realiseert de behandelaar zich dat de WGBO geldt als algemene patiëntenwet, waaronder al het somatisch handelen valt. Anders dan de WGBO geldt de Wet BOPZ expliciet als een speciale wet voor gedwongen psychiatrische opnames en bepaalde behandelingen. Een inbewaringstelling (IBS) als BOPZ-maatregel rechtvaardigt op zich alleen een dwangopname op een psychiatrische afdeling en géén somatische behandeling of psychiatrische dwangbehandeling op de SEH.

Aanbeveling

1. *Wanneer een geïntoxiceerde patiënt noodzakelijke somatische diagnostiek of behandeling op de SEH weigert, dient een arts te beoordelen of de patiënt in staat is tot een redelijke waardering van de belangen terzake.*
2. *Indien een patiënt wilsonbekwaam wordt geacht ten aanzien van noodzakelijke diagnostiek of behandeling, zoekt de behandelaar zo mogelijk vervangende toestemming. In volgorde zijn dit 1) een door de rechter benoemd vertegenwoordiger, 2) een door de patiënt aangewezen vertegenwoordiger, 3) een*

persoon die schriftelijk gemachtigd is door de patiënt, 4) de echtgenoot of partner van de patiënt, 5) een ouder, kind, broer of zus van de patiënt.

3. Voor interventies die onmiddellijk moeten plaatsvinden (bijvoorbeeld het beheersbaar maken van een potentieel gevaarlijke situatie of een levensreddende somatische handeling/diagnostiek), handelt de behandelaar zonder vertraging als goed hulpverlener conform de WGBO. De hulpverlener houdt hierbij rekening met actuele evidence-based richtlijnen en zorgstandaarden.
4. De beslissing om te handelen wordt gestuurd door de algemeen juridische principes 1) doelmatigheid (de beoogde ingreep moet effectief zijn om het onmiddellijke gevaar af te wenden), 2) proportionaliteit (de ingreep moet in verhouding staan tot het te voorkomen gevaar) en 3) subsidiariteit (er moet worden gekozen voor de minst ingrijpende vorm van diagnostiek of behandeling).
5. De argumentatie voor een inbreuk op de zelfbeschikking moet sterker zijn naarmate die inbreuk meer de intieme sfeer en de lichamelijke en geestelijke integriteit raakt. Daarnaast moet de ingreep strikt noodzakelijk zijn en dient de veiligheid in termen van de te verwachte bijwerkingen daarvan in overweging te worden genomen.
6. Als de arts twijfelt over de wilsbekwaamheid dient een (consultatief) psychiater in consult gevraagd te worden voor (mede)beoordeling daarvan. Dit is alleen mogelijk als de patiënt somatisch voldoende stabiel is om te wachten op een psychiatrische consultatie.
7. Bij twijfel en wanneer de patiënt in potentieel levensgevaar verkeert geldt: wel handelen.



Referenties

- Hemert AM van, Kerkhof AJFM, Keijser J de, Verwey B, Boven C van, Hummelen JW et al, Multidisciplinaire Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Suïcidaal Gedrag, Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP), Nederlands Instituut van Psychologen (NIP), Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN), 2012.
- Rijksoverheid. Handreiking voor de beoordeling van wilsbekwaamheid. 2007.
- Tilburg W van, Veldhuizen JR van, Beijaert EW, Ven-Dijkman MV van de, Mulder CL, Schulte PFJ, et al. Richtlijn besluitvorming dwang: Opname en behandeling, Uitgeverij de Tijdstroom, 2008.
- Vinkers CH, Kraats GB van de, Biesart M, Tijdink JK. Is mijn patiënt wilsbekwaam? Volg de leidraad. Ned Tijdschr Geneeskd. 2014; 158.
- Witmer JM, Roode RP de. Implementatie van de WGBO. Van wet naar praktijk: Deel 2 informatie en toestemming. Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot Bevordering der Geneeskunst (KNMG). 2004.

Wanneer kinderbescherming inlichten? Kindcheck

De kindcheck is een onderdeel van de KNMG-meldcode kindermishandeling en huiselijk geweld. De kindcheck houdt in dat wanneer volwassen patiënten zich presenteren met een suïcidepoging of middelenintoxicatie, na wordt gegaan of er kinderen in het gezin zijn en ingeschat wordt of zij veilig zijn. Bij twijfels over de veiligheid van de kinderen, worden de stappen van de KNMG-meldcode of van het eigen ziekenhuisprotocol doorlopen.

Omgang met monsters en resultaten van analyses op het moment dat het onderzoek een forensisch karakter krijgt

Analysemonsters die afgenomen zijn in het ziekenhuis in het kader van de behandeling van de patiënt mogen niet meegegeven worden aan derden (bijvoorbeeld het Openbaar Ministerie) voor forensisch of ander onderzoek. Bij dergelijke verzoeken moet worden doorverwezen naar de (medische) directie van het ziekenhuis. Zij besluiten of het monster aan derden meegegeven mag worden, waarbij de toestemming van de patiënt in de regel is vereist. Ook verzoeken tot het bekendmaken of overdragen van resultaten van eerdere analyses, uitgevoerd in het kader van de behandeling van een patiënt, worden alleen verstrekt na akkoord en in opdracht van de (medische) directie en de patiënt.

De forensisch arts zal in opdracht van de officier van Justitie bloed- en/of urineafnames doen.

Hoofdstuk 5. Patiëntenperspectief en nazorg

De aanbevelingen ten aanzien van het patiëntenperspectief zijn tot stand gekomen door middel van een aantal interviews, gehouden met ervaringsdeskundigen. De psychiater in de richtlijnwerkgroep heeft deze tekst verder aangevuld.

Communicatie/bejegening

Neutrale en waardevrije bejegening naar de patiënt bevordert medewerking aan de geïndiceerde behandeling. Voor patiënten is het belangrijk dat zorgverleners oordeelvrij zijn in de communicatie. Nog te vaakervaart men dat de zorgverleners (bewust of onbewust) kleinerende uitspraken doen. De fenomenen overdracht en tegenoverdracht kunnen hier een rol in spelen, bijvoorbeeld gevoelens van afkeer en boosheid. Zorg ervoor dat de patiënt en familie/naasten daadwerkelijk onderdeel uitmaken van het gesprek. Dit bevordert het wederzijdse begrip.

Daarnaast geven patiënten aan dat het voor hen belangrijk is om duidelijkheid te krijgen. Wat is de stand van zaken, wat moet er nog gebeuren en wat is er al gebeurd in de behandeling? Momenteel lijkt hier weinig tijd voor te zijn, terwijl duidelijkheid bij kan dragen aan rust en begrip bij de patiënt, wat de medewerking voor (verdere) behandeling vergroot.

Bij belangrijke informatie helpt het de patiënt om dit op papier te hebben. Als gevolg van de (auto-)intoxicatie, en alles daaromheen, zijn patiënten minder goed in staat alle informatie te onthouden. Daarnaast hoeft de patiënt dan niet herhaaldelijk dezelfde vragen te stellen aan de zorgverleners. De patiënt kan zich bezwaard voelen om dit te moeten doen. Betrek ook de familie of naasten bij deze informatievoorziening.

Om adequate omgang met de patiënt te bewerkstelligen is herhaalde training door deskundigen vanuit de ziekenhuispsychiatrie hier aangewezen. Het betrekken van ervaringsdeskundigen bij een training kan veel inzicht bieden. Een dergelijke scholing kan ook intern georganiseerd worden, bijvoorbeeld door middel van intervisie.

De-escalatietechnieken

De-escalatietechnieken zijn gedragsmatige interventies die gericht zijn op onder andere het contact maken met de patient, creëren van een werkrelatie en voorkomen van confrontatie. Enkele voorbeelden van dergelijke technieken zijn: [Richmond, 2012]

1. Respecteer de persoonlijke ruimte van de patiënt;
2. Voorkom lichaamstaal die als bedreigend kan worden ervaren door een persoon die verward of angstig is:
 - a. Ga niet direct voor de patiënt staan;
 - b. Laat zien dat je de patiënt geen kwaad wil doen (handen in het zicht, niet gesloten, geen gesloten lichaamshouding bijvoorbeeld gevouwen armen);
 - c. maak geen starend oogcontact).
3. Probeer verbaal contact te maken:
 - a. Laat één persoon per keer met de patiënt praten;
 - b. Introduceer jezelf en verschaf oriëntatie in tijd, plaats en persoon;
 - c. Geef voldoende uitleg over de huidige situatie, het doel van het gesprek en welke (somatiche) onderzoeken moeten worden uitgevoerd en waarom;
 - d. Spreek duidelijk en in een rustig tempo;
 - e. Luister goed naar wat de patiënt zegt en probeer het te begrijpen, paraphraseer nadrukkelijk om na te gaan dat je begrijpt wat de patient bedoelt;
 - f. Wees empathisch en respectvol maar resoluut met betrekking tot grenzen en veiligheid van de patiënt en hulpverleners;

- g. Ga na of er sprake is van onduidelijkheid, onjuiste overtuigingen (bijvoorbeeld een verwarde patiënt die denkt vermoord te zullen worden op de SEH) en stel diensovereenkomstig voldoende gerust.
4. Wees duidelijk en beknopt in de communicatie:
 - a. Houd rekening met het opleidingsniveau en/of sociale achtergrond;
 - b. Gebruik geen complexe formuleringen of medisch jargon;
 - c. Herhaal zonodig.
5. Zoek iets in het gesprek waarover je het eens kan zijn met de patiënt (bijvoorbeeld dat een ziekenhuisopname erg vervelend maar soms nodig is);
6. Vergeet niet dat patiënten na een onsuccesvolle zelfmoordpoging zich diep kunnen schamen en spijt kunnen hebben van de poging;
7. Vertel de patiënt duidelijk welk gedrag of omgangsvormen acceptabel zijn en wat niet en spreek de patiënt aan op gevaarlijk of ongepast gedrag;
8. Betrek de patiënt zoveel mogelijk bij diagnostische en behandelingsinterventies:
 - a. Houdt rekening met angst of cognitieve stoornissen die dit kunnen bemoeilijken;
 - b. Geef de patiënt een behandelingskeuze (bijvoorbeeld medicatie p.o. of i.m.) en biedt perspectief voor zover de patiënt in staat is om dit te begrijpen.

Aanbeveling

- *Communiceer oordeelvrij.*
- *Pas de-escalatietechnieken toe.*
- *Zet belangrijke informatie op papier voor de patiënt. Duidelijkheid zorgt voor meer rust en begrip.*
- *Zorg voor (herhaalde) scholing door (ervarings)deskundigen aan betrokken zorgverleners.*

Nazorg

Adequate nazorg dient een plek te hebben in de algehele behandeling van geïntoxiceerde patiënten. Deze nazorg bestaat uit verschillende onderdelen. Vanuit patiëntenperspectief worden met name knelpunten ervaren op het gebied van kennis van intoxicatie bij andere zorgverleners en informatie bij ontslag.

Auto-intoxicaties kunnen het gevolg zijn van (eenmalig) experimenteren met drugs, overdosering of poly-drugsgebruik bij een stoornis in het gebruik van middelen of middelenafhankelijkheid en suïcidaal gedrag of oordeelsstoornissen bij een (al dan niet gediagnosticeerde) psychiatrische stoornis. Vóór ontslag uit het ziekenhuis dient daarom in ieder geval adequate en op de individuele situatie van de patiënt gerichte nazorg te worden georganiseerd in overleg met de huisarts, verslavingszorg of de geestelijke gezondheidszorg. Wanneer er sprake is van een (verdenking op een) psychiatrische stoornis, dient een (consultatief) psychiater te worden betrokken bij het organiseren van nazorg. Dit geldt met name bij patiënten die worden opgenomen in verband met een intoxicatie als gevolg van een poging tot zelfdoding: een tentamen suïcidii (TS) is een sterke voorspeller voor life-time zelfdoding en daarmee vroegtijdig overlijden. [Finkelstein, 2015(a,b); Suominen, 2004] Bij suïcidaal gedrag dient bovendien het systeem (partner, familie, kennissen) van de patiënt voor zover mogelijk te worden betrokken bij het vervolgbeleid.

Kennis van intoxicatie bij andere zorgverleners

In sommige gevallen is het noodzakelijk dat een patiënt na (auto-)intoxicatie voor verdere observatie langer in het ziekenhuis verblijft. Patiënten worden daarvoor overgebracht naar een andere afdeling. Patiënten ervaren dat zorgverleners op andere afdelingen niet altijd goed op de hoogte zijn van de zorg die benodigd is bij een geïntoxiceerde patiënt, of onvoldoende kennis hebben van de mogelijke bijwerkingen na een (auto-)intoxicatie. Dit kan leiden tot inadequate zorgverlening. Tijdens opname dient daarom een (consultief) psychiater of consultief psychiatrisch verpleegkundige te worden betrokken teneinde adequate informatie te

verschaffen over de oorzaken en gevolgen van intoxicaties, bejegening van de patiënt tijdens opname en het formuleren van beleid wat betreft veiligheid van de patiënt tijdens opname.

Zorg voor een volledige en tijdige overdracht zodat de betrokken zorgverleners na een overgang van de patiënt de juiste zorg kunnen verlenen. Besteed hierbij extra aandacht aan belangrijke aandachtspunten rondom (auto-)intoxicatie.

Informatie bij ontslag

Patiënten krijgen niet tot nauwelijks informatie mee naar huis bij ontslag. Hierdoor kan het voorkomen dat patiënten onvoldoende weten waar zij op moeten letten en wat zij beter wel en niet kunnen doen. Een aantal punten is van belang om te bespreken en om op papier mee te geven bij ontslag:

- Wat kan men verwachten met betrekking tot klachten als gevolg van de (auto-)intoxicatie.
- Met welke leefregels moet de patiënt rekening houden, bijvoorbeeld rondom voeding of medicatiegebruik.
- Waar kan de patiënt terecht voor eventuele vragen of bij het ontstaan en/of terugkeren van klachten.
- Vervolgafspraken bij de huisarts, verslavingszorg of geestelijke gezondheidszorg.

Betrek waar mogelijk familie/naasten van de patiënt.

Aanbeveling

- Patiënten die worden opgenomen in verband met een intoxicatie dienen pas te worden ontslagen als de nazorg adequaat is georganiseerd.
- Bij (verdenking op) een psychiatrische stoornis in het algemeen en bij intoxicaties als gevolg van een tentamen suïcidii in het bijzonder, wordt een (consultatief) psychiater betrokken bij het organiseren van de nazorg.
- Zorg voor een volledige en tijdige overdracht bij een overgang van een patiënt. Vul deze overdracht aan met de belangrijkste aandachtspunten bij (auto-)intoxicatie.
- Geef de patiënt informatie (op papier) bij ontslag.

Referenties

- Finkelstein Y, Macdonald EM, Hollands S, Hutson JR, Sivilotti ML, Mamdani MM, et al; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network (CDSERN). Long-term outcomes following self-poisoning in adolescents: a population-based cohort study. *Lancet Psych* 2015; 2: 532-9.
- Finkelstein Y, Macdonald EM, Hollands S, Sivilotti ML, Hutson JR, Mamdani MM, et al; Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network (CDSERN). Risk of Suicide Following Deliberate Self-poisoning. *J Am Med Assoc Psych* 2015; 72: 570-5.
- Richmond JS, Berlin JS, Fishkind AB, Holloman GH, Zeller SL, Wilson MP, et al. Verbal de-escalation of the agitated patient: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project BETA de-escalation workgroup. *West J Emerg Med* 2012; 8: 17-25.
- Suominen K, Isometsä E, Suokas J, Haukka J, Achte K, Lönnqvist J. Completed suicide after a suicide attempt: a 37-year follow-up study. *Am J Psych* 2004; 161: 562-3.

Bijlage 1. Literatuursearch

Datum literatuursearch: 3 juli 2015

Uitgevoerd door : Rikie Deurenberg (informatiespecialist) en Mariska Tuut (epidemioloog, adviseur richtlijn-ontwikkeling) met medisch inhoudelijke input van de inhoudelijk experts uit de richtlijnwerkgroep.

Searchstring

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

- ```

1 "NIV zoekacties intoxicaties".ti. (0)
2 Poisoning/ (20074)
3 "274".fc_vol. and "poisoned patient".fc_titl. and "1995".fc_pubyr. and "562".fc_pg. (1)
4 "326".fc_vol. and "initial management".fc_titl. and "1992".fc_pubyr. and "1677".fc_pg. (1)
5 "123".fc_vol. and "adult toxicology".fc_titl. and "2003".fc_pubyr. and "577".fc_pg. (1)
6 "adult toxicology".fc_titl. and "2003".fc_pubyr. and "897".fc_pg. (1)
7 or/3-6 (4)
8 from 7 keep 1-4 (4)
9 naloxon.ti. (4)
10 auto?intox*.ti. (60)
11 (paracetamol adj5 poisoning).ti. (345)
12 limit 11 to medline (336)
13 362O9ITL9D.rn. (14584)
14 auto?intox*.tw. (94)
15 (self* adj5 poison*).tw. (1619)
16 (self* adj5 poison*).kw. (6)
17 poisoning/ or drug-induced liver injury/ or carbon monoxide poisoning/ or exp psychoses, substance-induced/ (54923)
18 suicide/ or suicide, attempted/ (44302)
19 (poisoning or suicid*).tw,kw. (110066)
20 Sodium Oxybate/ (1492)
21 gamma?hydroxybuty*.ti. (42)
22 Hydroxybutyrates.rn. (6880)
23 exp Street Drugs/ (9719)
24 Designer Drugs/ (1023)
25 exp Amphetamine/ (17877)
26 ecstasy.tw. (32)
27 exp Psychotropic Drugs/ (317805)
28 exp Psychotropic Drugs/to, po (10410)
29 exp Substance-Related Disorders/ (234401)
30 po.fs. (61389)
31 29 and 30 (8290)
32 to.fs. (344196)
33 30 or 32 (403506)
34 29 and 33 (12949)
35 34 not 31 (4659)
36 exp Barbiturates/po [Poisoning] (1634)
37 exp Benzodiazepines/po [Poisoning] (796)
38 exp Cocaine/po [Poisoning] (579)
39 Haloperidol/po [Poisoning] (43)
40 haloperidol.tw,kw. (16908)
41 cocaine.tw,kw. (32377)
42 benzodiazepin*.tw,kw. (29710)
43 barbiturat*.tw,kw. (12951)
44 Carbon Monoxide/to [Toxicity] (923)
45 (carbon adj3 monoxide).tw,kw. (21017)
46 mirtazapine?.tw,kw. (1504)

```

- 47 opiate alkaloids/po or exp morphinans/po or morphine/po (1057)  
 48 Acetaminophen/po [Poisoning] (1985)  
 49 paracetamol.tw,kw. (8623)  
 50 Risperidone/po [Poisoning] (24)  
 51 risperidone.tw,kw. (1)  
 52 (acetylsali\* adj2 acid).tw,kw. (7807)  
 53 exp Serotonin Uptake Inhibitors/po [Poisoning] (413)  
 54 exp Antidepressive Agents, Tricyclic/po [Poisoning] (1230)  
 55 36 or 37 or 38 or 39 or 44 or 47 or 48 or 50 or 53 or 54 (8110)  
 56 20 or 22 or 23 or 24 or 25 or 28 or 29 (269237)  
**57 55 or 56 (273177) =P**  
 58 Drug Overdose/ (7913)  
 59 overdose.tw,kw. (12179)  
 60 intoxication.tw,kw. (32755)  
 61 acute toxic\*.ti. (3422)  
 62 acute toxic\*.tw,kw. (13742)  
 63 (auto adj2 intoxicat\*).tw,kw. (40)  
 64 poison\*.tw,kw. (72257)  
 65 or/58-64 (125632)  
 66 57 and 65 (21361)  
 67 exp Emergency Medical Services/ (101028)  
 68 exp Emergency Treatment/ (97264)  
 69 (emergenc\* or first aid).tw,kw. (251400)  
 70 67 or 68 or 69 (371432)  
 71 66 and 70 (2771)  
 72 Patient Admission/ (19470)  
 73 (patient adj3 admi\*).tw,kw. (17203)  
 74 72 or 73 (36012)  
 75 71 and 74 (96)  
 76 exp \*Emergency Medical Services/ (67030)  
 77 exp \*Emergency Treatment/ (58370)  
 78 (emergenc\* or first aid).ti. (82163)  
**79 76 or 77 or 78 (167115)=emergency**  
 80 71 and 79 (1028)  
 81 nu.fs. (118599)  
 82 th.fs. (1506440)  
 83 81 or 82 (1611997)  
 84 80 and 83 (389)  
 85 di.fs. (2091268)  
 86 83 or 85 (3380072)  
 87 80 and 86 (506)  
 88 "filter systematic reviews".ti. (0)  
 89 meta analysis.pt. (57351)  
 90 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (101737)  
 91 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5225)  
 92 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (77612)  
 93 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6996)  
 94 medline.tw. and review.pt. (46963)  
 95 (pooled adj3 analy\*).tw. (9867)  
 96 or/89-95 (183575)  
 97 "filter systematic reviews".ti. (0)  
 98 "cochrane\$.fc\_jour. (11573)  
**99 96 or 98 (184900)=systrev**  
**100 87 and 99 (3) med20150703 intoxication emergencies systrev**  
 101 "filter medline observationele studies".ti. (0)  
 102 epidemiologic studies/ (6251)  
 103 exp case-control studies/ (726092)  
 104 exp cohort studies/ (1451356)

105 cross-sectional studies/ (196827)  
106 (case adj3 control).af. (233078)  
107 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (262635)  
108 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (262635)  
109 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (556661)  
110 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1547628)  
111 (observational adj5 (study or studies)).af. (78608)  
**112 or/102-111 (2203143)=observat**  
113 "filter observationele studies einde".ti. (0)  
114 87 and 112 (133)  
115 (dutch or german or french or english).la. (21924481)  
116 114 and 115 (128)  
117 116 (128)  
118 limit 117 to yr="2000 -Current" (101)  
119 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)  
120 randomized controlled trial.pt. (399009)  
121 controlled clinical trial.pt. (89816)  
122 (randomized or randomised).ab. (388727)  
123 placebo.ab. (164061)  
124 drug therapy.fs. (1787981)  
125 randomly.ab. (233832)  
126 trial.ab. (336930)  
127 groups.ab. (1468789)  
128 or/120-127 (3579124)  
**129 128 not (exp animals/ not humans/) (3076879)=rct**  
130 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)  
131 87 and 115 and 129 (72)  
132 131 (72)  
133 limit 132 to yr="2000 -Current" (54)  
134 118 not 133 (82)  
135 from 100 keep 1-3 (3)  
**136 from 133 keep 1-54 (54)= med20150703 intoxication emergencies rct**  
**137 from 134 keep 1-82 (82) med20150703 intoxication emergencies observat**  
138 (glasgow adj coma adj (scale or score)).tw,kw. (7249)  
139 gcs.tw. (9119)  
140 Glasgow Coma Scale/ (7335)  
**141 or/138-140 (17202)=score**  
142 57 and 141 (349)  
143 intubation/ or intubation, intratracheal/ (34595)  
144 exp Respiration, Artificial/ (61986)  
145 (intubat\* or ventilat\*).tw. (159872)  
**146 143 or 144 or 145 (197691)=intubatie**  
147 142 and 146 (66)  
148 115 and 147 (61)  
149 148 (61)  
**150 limit 149 to yr="2000 -Current" (51) med20150703 EMV score**  
151 exp Naloxone/ (23019)  
152 naloxon\*.tw,kw. (20969)  
153 151 or 152 (29836)  
154 (mor??in\* or codein\* or opium or opiat\* or opioid\*).tw. (145536)  
155 (buprenor\* or hydromor??on\* or nalbu??in\* or oxycodon\* or dihydrocodein\* or dextromethor\* or heroin\*).tw. (21342)  
156 (al??entan?!\* or fentan??! or phentan?! or methadon\* or su??entan?!\* or dextropropox\* or dextromoram\* or pentazoc?n\* or remi??entan?!\* or tapentol\* or tramadol? or pethidin\* or piritramid\* or nicomor??in\*).tw. (38809)  
157 (mor??in\* or codein\* or opium or opiat\* or opioid\*).rn. (45699)  
158 (buprenor\* or hydromor??on\* or nalbu??in\* or oxycodon\* or dihydrocodein\* or dextromethor\* or heroin\*).rn. (13478)  
159 (al??entan?!\* or fentan??! or phentan?! or methadon\* or su??entan?!\* or dextropropox\* or dextromoram\* or pentazoc?n\* or remi??entan?!\* or tapentol\* or tramadol? or pethidin\* or piritramid\* or nicomor??in\*).rn. (31798)  
160 or/154-159 (196297)

- 161 160 or 47 (196315)=opiaten**  
 162 161 and 153 and 146 (500)  
 163 162 and 65 (66)  
 164 163 and 115 (62)  
**165 limit 164 to yr="2000 -Current" (44) med20150703 naloxone**  
 166 from 150 keep 1-51 (51)  
 167 from 165 keep 1-44 (44)  
 168 benzodiazepin\*.tw,kw. (29710)  
 169 benzodiazepin\*.rn. (22164)  
 170 37 or 168 or 169 (41821)  
 171 170 and 65 (1875)  
 172 Flumazenil/ (3283)  
 173 flumazenil.tw,kw,rn. (4184)  
 174 172 or 173 (4184)  
 175 171 and 174 (201)  
 176 175 and 115 (175)  
**177 limit 176 to yr="2000 -Current" (53) med20150703 flumazenil**  
 178 exp Fever/ (35506)  
 179 hypertherm\*.tw,kw. (28471)  
 180 178 or 179 (60617)  
 181 exp Amphetamine/ (17877)  
 182 exp Cocaine/ (23170)  
 183 amphetamin\*.tw,kw. (22752)  
 184 cocain\*.tw,kw. (32505)  
 185 amphetamin\*.rn. (16652)  
 186 cocain\*.rn. (22771)  
 187 or/181-186 (63023)  
 188 180 and 187 (546)  
 189 188 and 65 and 115 (80)  
 190 189 (80)  
 191 limit 190 to yr="2000 -Current" (48)  
 192 188 and 115 (522)  
 193 192 and 99 (0)  
 194 192 (522)  
 195 limit 194 to yr="2000 -Current" (239)  
 196 195 and 129 (18)  
 197 (195 and 112) not 129 (6)  
 198 Comparative Study/ (1714993)  
 199 195 and 198 (33)  
**200 196 or 197 or 199 (55) med20150703 hyperthermie**  
*Aanvulling aspiratiepneumonie bij intubatie*  
 201 (aspirat\* adj3 pneumon\*).ti. (795)  
 202 limit 201 to medline (724)  
 203 (aspirat\* adj3 pneumon\*).tw. (3916)  
 204 (aspirat\* adj3 pneumon\*).kf. (78)  
 205 Pneumonia, Aspiration/ (4995)  
 206 or/203-205 (7622)  
 207 57 and 146 and 206 (32)  
 208 (dutch or english or french or german).ja. (22611908)  
 209 207 and 208 (24)  
 210 limit 209 to yr="2000 -Current" (9)  
 211 209 not 210 (15)  
 212 57 and (141 or 146) and 206 and 208 (26) med20151115 aspiration pneumonia  
 213 212 not 209 (2)

## Searchresultaten

| Naam file                                     | Hoort bij vraag            | Aantal gevonden artikelen |
|-----------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| med20150703 intoxication emergencies systev   | Algemeen                   | 3                         |
| med20150703 intoxication emergencies rct      | Algemeen                   | 52                        |
| med20150703 intoxication emergencies observat | Algemeen                   | 82                        |
|                                               |                            |                           |
| med20150703 naloxone                          | Naloxon                    | 42                        |
| med20150703 EMV score                         | EMV-intubatie              | 51                        |
| med20150703 flumazenil                        | Flumazenil                 | 51                        |
| med20150703 hyperthermie                      | Hyperthermie               | 52                        |
|                                               |                            |                           |
| med20151115 aspiration pneumonia              | EMV-intubatie en pneumonie | 25                        |

## Dialyseerbaarheid

Searchstring in PubMed: ((intoxication[All Fields] OR ("poisoning"[Subheading] OR "poisoning"[All Fields] OR "poisoning"[MeSH Terms])) AND (("renal dialysis"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "dialysis"[All Fields]) OR "renal dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[All Fields] OR "dialysis"[MeSH Terms]) OR ("haemoperfusion"[All Fields] OR "hemoperfusion"[MeSH Terms] OR "hemoperfusion"[All Fields]))) AND (RCT[All Fields] OR ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "trial"[All Fields]) OR ("case reports"[Publication Type] OR "case report"[All Fields]) OR ("IEEE Int Conf Automation Sci Eng (CASE)"[Journal] OR "case"[All Fields]) AND serie[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "review"[All Fields]) OR ("review"[Publication Type] OR "review literature as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])).

## Bijlage 2. Literatuurselectie

Uitgevoerd door: Mariska Tuut (1<sup>e</sup> selectie) en Kees Kramers (2<sup>e</sup> selectie)

### Criteria

- Systematisch onderzoek (geen editorials, letters, narratieve reviews, comments, case reports)
- Taal: Engels, Duits, Frans, Nederlands
- Moet betrekking hebben op onderwerp van uitgangsvraag
- Setting: ziekenhuis
- Geen dierstudies
- Alleen studies uitgevoerd bij volwassenen

### Resultaten

| Naam file                                                  | Hoort bij vraag                           | Aantal gevonden artikelen | Aantal artikelen geselecteerd |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| med20150703 intoxication emergencies systrev               | Algemeen                                  | 3                         | 0                             |
| med20150703 intoxication emergencies rct                   | Algemeen                                  | 52                        | 4                             |
| med20150703 intoxication emergencies obser-<br>vat         | Algemeen                                  | 82                        | 2                             |
|                                                            |                                           |                           |                               |
| med20150703 naloxone                                       | Naloxon                                   | 42                        | 6                             |
| med20150703 EMV score                                      | EMV-intubatie                             | 51                        | 5                             |
| med20150703 flumazenil                                     | Flumazenil                                | 51                        | 7                             |
| med20150703 hyperthermie                                   | Hyperthermie                              | 52                        | 1                             |
|                                                            |                                           |                           |                               |
| <b>TOTAAL NA ONTDUBBELING</b>                              |                                           |                           | 23                            |
| <b>NIET IN NEDERLAND VERKRIJGBAAR<br/>(Carvalho, 2007)</b> |                                           |                           | 1                             |
| <b>STARTVERZAMELING VOOR LITERATUURBE-<br/>OORDELING</b>   |                                           |                           | 22                            |
|                                                            |                                           |                           |                               |
| Aanvullende search med20151115 aspiration<br>pneumonia     | Intubatie en as-<br>piratiepneumo-<br>nie | 25                        | 3                             |

### Referentie

- Carvalho C, Walker DA. Coma cocktail: a role for flumazenil? Br J Hosp Med (Lond) 2007; 68: 112.

## Bijlage 3. Evidence tabellen

## Verlaagde EMV-score en intubatie

| Eerste auteur      | Jaartal | Setting                       | Doel onderzoek                                                                                                         | Studie-type                          | In-/exclusiecriteria                                                                                                                            | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                                                   | Interventie                    | Controle                            | Uitkomstmaten                                                                                                                        | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Risk of bias                                                                                                                                                                                                                                       | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                          | Opmerkingen                                                                                                    |
|--------------------|---------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Eizadi-Mood</b> | 2014    | Universitair ziekenhuis, Iran | Onderzoeken relatie BIS score (bispectral monitoring) en noodzaak intubatie bij patiënten met een opioïden intoxicatie | Dwarsdoorsnede onderzoek             | Patiënten met een opioïden intoxicatie, verwezen naar ziekenhuis                                                                                | Niet vermeld          | 41 patiënten, van wie er 15 intubatie nodig hadden                                          | Intubatie nodig na eerste hulp | Geen intubatie nodig na eerste hulp | Diverse laboratorium- en bloedgaswaarden, hemodynamische parameters, electromyografie, bispectral monitoring en signal quality index | Systolische bloeddruk lager bij patiënten die intubatie nodig hadden (97 vs 113 mmHg; $p=0,001$ ), ademfrequentie lager bij patiënten die intubatie nodig hadden (12 versus 23; $p=0,03$ ), lagere score op electromyografie bij patiënten die intubatie nodig hadden (41 vs 75; $p=0,01$ ), lagere score op bispectral monitoring (67 vs 86; $p<0,001$ ) | Zeer groot; er is sprake van onvergelykbare groepen; gevonden verschillen verklaren derhalve mogelijk niet het verschil in het interventie. Bovendien kan de vermeende oorzaak-gevolg relatie als gevolg van het design niet geconcludeerd worden. | Zeer laag | Bispectral monitoring kan een acceptabele index zijn om de noodzaak van intubatie te bepalen                                                               | Vanwege het grote risico op vertekening kunnen de resultaten van dit onderzoek eigenlijk niet gebruikt worden. |
| <b>Duncan</b>      | 2009    | SEH, Schotland                | Onderzoeken incidentie klinisch relevante aspiratie en endotracheale intubatie                                         | Prospectief observationeel onderzoek | Patiënten met intoxicatie, verwezen naar short-stay met verminderd bewustzijn (GCS<15)<br>Exclusie: herstel bewustzijn, ICU opname, hoofdtrauma | Niet vermeld          | 73 patiënten, van wie 33 man, gem. leeftijd 35 jaar (14-79), mediane GCS bij presentatie:11 | -                              | -                                   | Aspiratie, klinische parameters                                                                                                      | Geen van de patiënten had klinische aspiratie en alle patiënten hadden een GCS van 15 bij ontslag. Mediane opnameuur was 26 uur bij patiënten met $GCS \leq 8$ en 14 uur bij patiënten met                                                                                                                                                                | Zeer groot, geen vergelijkend onderzoek, geen follow-up                                                                                                                                                                                            | Zeer laag | Suggestie dat het veilig is om patiënten met een drug of alcoholintoxicatie te observeren op de SEH, als een goede assessment door een ervaren SEH-arts is | Vanwege het grote risico op vertekening kunnen de resultaten van dit onderzoek eigenlijk                       |

| Eerste auteur | Jaartal | Setting           | Doel onderzoek                                                                                                      | Studie-type             | In-/exclusiecriteria                                                                                            | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                                                                                                                               | Interventie                      | Controle                            | Uitkomstmaten                        | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                      | Risk of bias                                                                                                                                                    | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                                                           | Opmerkingen                              |
|---------------|---------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
|               |         |                   |                                                                                                                     |                         |                                                                                                                 |                       |                                                                                                                                                                         |                                  |                                     |                                      | GCS>8. Bij één patiënt was intubatie en intensieve behandeling nodig                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                 |           | gedaan, zelfs bij GCS≤8                                                                                                                                                                     | niet gebruikt worden.                    |
| <b>Dietze</b> | 2014    | SEH, Australië    | Onderzoeken of intubatie geassocieerd is met verminderde tijd op de SEH, bij patiënten met GHB-intoxicatie          | Retrospectief onderzoek | Patiënten met GHB gerelateerde intoxicatieschijnselen                                                           | Geen                  | 335 patiënten met GHB intoxicatie, 66% man, 66% <25 jaar, 33% had ook andere drugs gebruikt, 33% ook alcohol                                                            | Intubatie                        | Geen intubatie                      | Verblijfsduur SEH, opname ziekenhuis | Intubatie was geassocieerd met een verlengde verblijfsduur op de SEH met 41%, na correctie voor GCS, ziekenhuis, bradycardie, leeftijd en geslacht. Intubatie was geassocieerd met een verhoogde kans op opname in het ziekenhuis (adjusted OR 10,0 (2,3-41,9)) | Behoorlijk; beperkte informatie over indicatie tot intuberen (bijv. relatie met aspiratie). Oorzaak-gevolg relatie kan niet gelegd worden, retrospectief design | Matig     | Routine intubatie bij GHB intoxicatie wordt afgeraden. Conservatieve behandeling (observatie en ondersteunende zorg) zijn aangewezen. Meer onderzoek is nodig.                              |                                          |
| <b>Sperry</b> | 2006    | Traumacentrum, VS | Onderzoeken of een alcoholintoxicatie de GCS score beïnvloedt bij patiënten met een zonder traumatisch hersenletsel | Retrospectieve analyse  | Patiënten met hoofdletsel bij wie de alcoholconcentratie in het bloed bekend is<br>Exclusie: fataal hoofdletsel | Geen                  | 1075 patiënten, van wie 571 zonder alcoholintoxicatie, vergelijkbare groepen qua leeftijd, hypotensie, ICU en intubatie vereist, complicaties en neurochirurgie vereist | Patiënten met alcoholintoxicatie | Patiënten zonder alcoholintoxicatie | Relatie alcohol en GCS               | Patiënten zonder alcoholintoxicatie hadden vaak ernstiger hoofdletsel. Geen verschil in GCS tussen al dan niet alcoholintoxicatie.                                                                                                                              | Behoorlijk groot, retrospectieve analyse, single center, selectiebias is waarschijnlijk                                                                         | Laag      | Suggestie dat alcoholintoxicatie de GCS bij patiënten met traumatisch hersenletsel niet verlaagt, behalve bij patiënten met ernstig letsel. Behandeling moet derhalve niet afgewacht worden | Studie beantwoordt de uitgangsvraag niet |

| Eerste auteur     | Jaartal | Setting                            | Doel onderzoek                                                                                  | Studie-type                          | In-/exclusiecriteria                                           | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                                                                       | Interventie | Controle | Uitkomstmaten                                             | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                             | Risk of bias                                   | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                              | Opmerkingen                                                   |
|-------------------|---------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Gueye</b>      |         |                                    |                                                                                                 |                                      |                                                                |                       |                                                                                                                 |             |          |                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                |           |                                                                                                | Studie hoort niet bij deze uitgangsvraag, maar bij flumazenil |
| <b>Montassier</b> | 2012    | Universitair ziekenhuis, Frankrijk | Onderzoeken frequentie aspiratiepneumonie bij geïntoxiceerde patiënten en de relatie met de GCS | Prospectief observationeel onderzoek | SEH-patiënten met ernstige auto-intoxicatie                    | Niet vermeld          | 72 patiënten met ernstige auto-intoxicatie, 33 man, gemiddelde leeftijd 41 jaar. Mediane GCS bij presentatie 9. | -           | -        | Aspiratiepneumonie                                        | Aspiratiepneumonie bij 29%. Geen aspiratiepneumonie bij GCS 15. Aspiratiepneumonie niet gerelateerd aan GCS </> 8 (p=0,48). Wel relatie met emesis (32% vs 14%; p=0,05). Bij vertraagde intubatie bij bewuste-loze patiënten: vaker aspiratiepneumonie | Behoorlijk, geen gecontroleerde omstandigheden | Matig     | Bij patiënten met GCS ≤ 8 is vroeg airway management nodig, inclusief prehospitalaire zorg     |                                                               |
| <b>Adnet</b>      | 1996    | Universitair ziekenhuis, Frankrijk | Onderzoeken of er een relatie is tussen GCS en verdenking aspiratiepneumonie                    | Prospectief observationeel onderzoek | Patiënten met drugs-intoxicatie, verwezen naar toxicologie IVU | Niet vermeld          | 224 patiënten, niet nader omschreven                                                                            | -           | -        | Aspiratiepneumonie (Röntgenfoto in 1 <sup>e</sup> 24 uur) | Geen pneumonie bij patiënten met GCS 15. Meer verdenking op pneumonie bij GCS ≤ 8 (45%). Maar, ook bij GCS > 8 bij 15% bewezen pneumonie op Röntgenfoto.                                                                                               | Groot, zeer weinig informatie                  | Laag      | GCS ≤ 8 moet niet als voorwaarde gesteld worden voor een verhoogd risico op aspiratiepneumonie |                                                               |

| Eerste auteur | Jaartal | Setting                                  | Doel onderzoek                                                                                                         | Studie-type                          | In-/exclusiecriteria                                                                                                                                                                                                            | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                                                                                                                                                                                    | Interventie | Controle | Uitkomstmaten                   | Resultaten                                                                                                         | Risk of bias                                                                                                            | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                              | Opmerkingen |
|---------------|---------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Chan          | 1993    | Tertiair opleidingsziekenhuis, Australië | Onderzoeken huidige praktijk indicatie intubatie en onderzoeken of GCS≤8 een goede indicator is voor luchtwegprotectie | Prospectief observationeel onderzoek | Patiënten verwezen naar ziekenhuis vanwege intoxicatie. Exclusie: intoxicaties die eenvoudig met antidota konden worden behandeld, geen initiële GCS bekend, conservatieve behandeling vanwege geassocieerde medische problemen | Niet beschreven       | 393 patiënten, 44% man, 66% tussen 15 en 34 jaar. 38% alcoholintoxicatie, 27% benzodiazepinen, 12% acetaminophen, 9% tricyclische antidepressiva. 43 patiënten geïntubeerd, 16 kortdurende ventilatie op de SEH, 27 naar ICU | -           | -        | Relatie tussen GCS en intubatie | GCS≤8 bij 55 patiënten; 18 van hen kregen geen intubatie. 41 patiënten werden geïntubeerd. 37 van hen hadden GCS≤8 | Behoorlijk, vertekening tussen groepen die wel en niet geïntubeerd werden (bijv. leeftijd), geen geconroleerd onderzoek | Matig     | GCS≤8 is een goede indicator voor intubatie bij patiënten met een intoxicatie. |             |

GCS: Glasgow Coma Score; GHB: gamma-hydroxybutyrate; ICU: intensive care unit; SEH: spoedeisende hulp; vs: versus; VS: Verenigde Staten

## Intubatie en aspiratiepneumonie

| Eerste auteur   | Jaartal | Setting                       | Doel onderzoek                                                                                         | Studie-type   | In-/exclusiecriteria                                               | Studie-duur/follow-up | Patiënten-karakteristieken | Interventie | Controle       | Uitkomst-maten                                             | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Risk of bias                                                                                                                                   | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Opmerkingen                                                                                                                               |
|-----------------|---------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------|----------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Christ</b>   | 2006    | Universitaire IC, Zwitserland | Onderzoeken risicofactoren, incidentie en outcome van pneumonieën bij IC patiënten met een intoxicatie | Retrospectief | Alle IC patiënten met een intoxicatie gedurende 3 jaar (1998-2001) | 6 maanden             | 273 patiënten              | Pneumonie   | Geen pneumonie | Verschillende patiënten karakteristieken en uitkomst-maten | Incidentie aspiratiepneumonie 17% (47/273). Vergeleken met intoxicatie patiënten zonder aspiratie pneumonie zijn/hebben patiënten met aspiratie pneumonie significant lagere GCS (3-9 vs 9-15, $p<0.001$ ), hogere APACHE II (15 vs 7, $p<0.001$ ), hogere pols (104 vs 88, $p=0.013$ ), hoger Kalium (3.9 vs 3.7, $p=0.018$ ), hogere leukocyten (9.9 vs 8.4, $p=0.008$ ), meer opiaten (38% vs 12%, $p<0.001$ ), meer noninvasief (13% vs 0%, $p<0.001$ ), en invasief beademd (47% vs 3%, $p<0.001$ ), meer hartstilstand (6.4% vs 0.9%, $p=0.037$ ), hogere voorspelde ziekenhuis mortaliteit (1.1% vs 0.6%), langere IC (1dag vs 1dag, $p=0.025$ ), %, en ziekenhuis opnameduur (2 dagen vs 1 dag, $p<0.001$ ) | Retrospectief, onduidelijk of de GCS bij artsen de trigger is om patiënten te intuberen. Selectie bias door alleen IC patiënten te includeren. | Matig     | Aspiratie pneumonie is een vaak voorkomende complicatie bij IC patiënten opgenomen vanwege een intoxicatie. Patiënten met een pneumonie hebben vaker cardiac arrest en zijn langer opgenomen. Onafhankelijke risicofactoren voor een pneumonie bij binnenkomst zijn een lage GCS, opiaat intoxicatie en leukocytengetal | Studie zegt niets over de preventie van pneumonieën. Geselecteerde groep patiënten die op IC opgenomen worden. Geen mortaliteitsverschil. |
| <b>Isbister</b> | 2004    | Toxicologie afdeling al       | Onderzoeken risicofactoren, incidentie                                                                 | Retrospectief | Alle patiënten met intoxicatie                                     | geen                  | 4562                       | Pneumonie   | Geen pneumonie | Verschillende patiënten karakteristieken                   | Incidentie aspiratiepneumonie 1.6% (71/4562). Vergeleken met intoxicatie patiënten zonder aspiratie pneumonie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Retrospectief, onduidelijk of de GCS bij art-                                                                                                  | Matig     | Patiënten met intoxicatie gecompliceerd door een aspiratiepneumonie hebben een significant hogere mortaliteit en                                                                                                                                                                                                        | Studie zegt niets over de preventie van pneumonieën<br>In univariate                                                                      |

| Eerste auteur       | Jaartal | Setting                      | Doel onderzoek                                                                              | Studie-type   | In-/exclusiecriteria                                                | Studie-duur/follow-up | Patiënten-karakteristieken | Interventie | Controle       | Uitkomst-maten                                         | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Risk of bias                                               | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                                                                                                         | Opmerkingen                                                                                                       |
|---------------------|---------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------|----------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |         | gemeen ziekenhuis, Australië | en outcome pneumonieën bij patiënten met intoxicatie                                        |               | gedurende 6 jaar (1997-2002)                                        |                       |                            |             |                | en uitkomsten                                          | zijn/hebben patiënten met aspiratie pneumonie significant hogere leeftijd (44 vs 33 jaar, p,0.001), vaker man (61% vs 39%, p<0.001), langere pre-hospitale fase (4.67 hr, vs 2.27hr, p=0.007) lagere GCS (GCS<8 17% pneumonie GCS≥ 8 9% pneumonie), spontaan braken(34% vs 11%, p<0.001) meer TCA (19% vs 7%, p<0.001), insulten (16% vs 2%, p<0.001), meer invasief beademd (73 % vs 6%, p<0.0001), hogere ziekenhuis mortaliteit (8.5 % vs 0.4%, p<0.0001), vaker IC opname (90% vs 11%, p<0.0001), langere ziekenhuis opnameduur (126 hr vs 14.7 hr, p<0.0001) | sen de trigger is om patiënten te intuberen.               |           | ziekenhuis opnameduur. Risicofactoren geassocieerd met aspiratiepneumonie zijn leeftijd, geslacht, GCS, braken, insulten, TCA intoxicatie en prehospitala duur. Onafhankelijke risicofactoren zijn leeftijd, braken, prehospitala duur.   | analyse is GCS een risicofactor voor aspiratie pneumonie, in een multivariate analyse niet                        |
| <b>Liisananntti</b> | 2003    | Universitaire IC, Finland    | Onderzoeken risicofactoren, incidentie en outcome pneumonieën bij patiënten met intoxicatie | Retrospectief | Alle IC patiënten met een intoxicatie gedurende 11 jaar (1989-2000) | geen                  | 257                        | Pneumonie   | Geen pneumonie | Verschillende patiënten karakteristieken en uitkomsten | Incidentie aspiratiepneumonie 28.4% (73/257). Vergeleken met intoxicatie patiënten zonder aspiratie pneumonie zijn/hebben patiënten met aspiratie lagere GCS (GCS<8 32.2% pneumonie GCS≥ 8 20.5% pneumonie), langere IC opnameduur (1.9 dagen vs 0.9 dagen), langere ziekenhuis opnameduur (6.5 dagen vs 2.8                                                                                                                                                                                                                                                      | Retrospectief, 20.6% niet geëxcludeerd i.v.m. missing data | Matig     | Om aspiratiepneumonie te voorkomen wordt geadviseerd intoxicatiepatiënten met een GCS <8 door ambulancepersoneel te laten intuberen. Maagspoelen en toedienen van geactiveerde kool aan ongeïntubeerde geïntoxiceerde patiënten met GCS<8 | GCS score niet in dossiers genoteerd, gebruik van data uit prehospitala fase (20.6% missing data en geëxcludeerd) |

| Eerste auteur | Jaartal | Setting | Doel onderzoek | Studie-type | In-/exclusiecriteria | Studie-duur/follow-up | Patiënten-karakteristieken | Interventie | Controle | Uitkomst-maten | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Risk of bias | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                               | Opmerkingen |
|---------------|---------|---------|----------------|-------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|-------------|----------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|               |         |         |                |             |                      |                       |                            |             |          |                | <p>dagen). De Odds ratio voor aspiratie pneumonie voor patiënten met GCS&lt;8 op de aangetroffen plaats is 2.9(CI1.2-7.0), op de SEH 2.2(CI0.9-5.4), en 1.8(0.6-5.7) indien GCS&lt;8 en geintubeerd op de aangetroffen plaats, 3.4 (CI 1.3-8.7) indien GCS&lt;8 en geintubeerd op de SEH en 3.5 (CI 1.1-10.7) indien GCS&lt;8 en geintubeerd op de IC. ). De Odds ratio voor aspiratie pneumonie voor patiënten met GCS&lt;8 die maagspoeling ondergaan is 2.7 (CI 0.78-10.7) voor niet geintubeerde patiënten en 1.5 (CI 0.7-3.2) voor geintubeerde patiënten. De Odds ratio voor aspiratie pneumonie voor patiënten met GCS&lt;8 die geactiveerde kool toegediend kregen is 3.7 (CI 1.1-12.5) zonder intubatie en 1.8 (CI 0.8-3.9) met intubatie. Totale mortaliteit was 1.6% (4/257)</p> |              |           | <p>verhoogt de kans op aspiratiepneumonie. Aspiratiepneumonie verlengt zowel de opname-duur op de IC als in het ziekenhuis.</p> |             |

## Gebruik/gevaren van naloxon

| Eerste auteur       | Jaartal | Setting          | Doel onderzoek                                                                                                                                                   | Studie-type                            | In-/exclusiecriteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                                                                                                 | Interventie                                                                | Controle                                                           | Uitkomstmaten                                                                                                         | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Risk of bias                                                                                                                                                                             | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                                          | Opmerkingen                                             |
|---------------------|---------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Aghabiklooei</b> | 2013    | Ziekenhuis, Iran | Onderzoeken effectiviteit single-dose orale naltrexon ter preventie van respiratoire depressie en bewustzijnsverlies bij patiënten met acute methadonintoxicatie | Dubbelblind placebo gecontroleerde RCT | In: verwijzing naar ziekenhuis vanwege acute methadonintoxicatie; Ex: opioïdafhankelijkheid, leveraandoeningen, verhoogd transaminase, acute vergiftiging met complicaties voor presentatie (bijv. aspiratiepneumonie, hersentrauma, longtrauma), ontwenningsverschijnselen na inname naltrexon, plotse terugtrekking patiënt na inname naloxon, en vroeg vrijwillig ontslag | 48 uur                | 60 patiënten, gem. leeftijd 29 jaar, 44% man, 83% suïcidopogers, gem. methadoninname 130 mg (sd 116), gem. tijd sinds inname 6 uur (sd 6) | 50 mg naltrexon capsule oraal, na emergency management (inclusief naloxon) | Placebo capsule oraal, na emergency management (inclusief naloxon) | Bewustzijnsverlies, bradypneu, apneu, respiratoire acidose en hypercapnie, hypoxie, intensive care opname, opnameduur | Betere resultaten met naltrexon t.o.v.: Bewustzijnsverlies (0 vs 37%; p<0,01), bradypneu (0 vs 41%, P<0,01), apneu (0 vs 19%; p=0,02), respiratoire acidose en hypercapnie (4 vs 26%; p=0,05), hypoxie (4 vs 30%, p=0,02), intensive care opname (0 vs 52%, p<0,01), opnameduur (gem 26 uur (sd 17) vs 38 uur (sd 21), p<0,01) | In principe relatief goed opgezette studie; niet helder of het opeenvolgende patiënten betreft en of uitkomstmaten vooraf zijn gedefinieerd, behoorlijk geselecteerde patiëntenpopulatie | Matig     | Oraal naltrexon is effectief en veilig voor de preventie en behandeling van ademhalingsdepressie en bewustzijnsverlies bij acute methadonintoxicatie bij nieuwe gebruikers | Toepasbaarheid in de Nederlandse situatie twijfelachtig |
| <b>Barrie</b>       | 2006    | SEH              | Onderzoeken of naloxon leidt tot ontwaken bij patiënten die geen opiaten hebben gebruikt                                                                         | Korte rapportage systematische review  | Literatuurstudie naar diagnostische eigenschappen naloxone/narcotic antagonist bij narcotics overdosis (1966-2006)                                                                                                                                                                                                                                                           | -                     | 3 studies gevonden (niet nader beschreven; 1991-1999)                                                                                     |                                                                            |                                                                    | Vermindering GCS en respiratoire depressie                                                                            | Een deel van de patiënten die geen opiaten hebben gebruikt, hebben wél respons op naloxon; maar geen toxi-                                                                                                                                                                                                                     | Fors, geen beschrijving patiënten+studies, grote kans op vertekening resultaten, onbetrouwbare                                                                                           | Zeer laag | Opioïd antagonisten kunnen mogelijk het bewustzijn verbeteren bij patiënten die geen opiaten hebben gebruikt                                                               | De auteurs suggereren een beperkte diagnostische waarde |

| Eerste auteur      | Jaartal | Setting                              | Doel onderzoek                                                                                                   | Studie-type                          | In-/exclusiecriteria                                                                                                                                              | Studie-duur/follow-up                            | Patiëntenkarakteristieken                                                                       | Interventie                     | Controle           | Uitkomstmaten                                                                | Resultaten                                                                                                                                                                     | Risk of bias                                              | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                   | Opmerkingen                                                                                                 |
|--------------------|---------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |         |                                      |                                                                                                                  |                                      |                                                                                                                                                                   |                                                  |                                                                                                 |                                 |                    |                                                                              | cologische analyse voor definitieve diagnose                                                                                                                                   | diagnosestelling                                          |           |                                                                                                                                                     | van naloxon; daarvoor is echter onderzoek nodig.                                                            |
| <b>Boyer</b>       | 2012    |                                      |                                                                                                                  | Narratieve review                    |                                                                                                                                                                   |                                                  |                                                                                                 |                                 |                    |                                                                              |                                                                                                                                                                                |                                                           |           |                                                                                                                                                     | Deze studie kan wegens de niet systematische opzet niet gebruikt worden als wetenschappelijke onderbouwing. |
| <b>Etherington</b> | 2000    | SEH, universiteitsziekenhuis, Canada | Onderzoeken frequentie adverse events bij patiënten met naloxongebruik na vermeende opioïden overdosis, vermogen | Prospectief observationeel onderzoek | Patiënten die naloxon kregen op de SEH vanwege verdenking opioïd overdosis. Exclusie: overlijden <1 uur na toediening naloxon, verlaten SEH tegen medisch advies, | Geen termijn vermeld, wel follow-up met telefoon | 573 patiënten, gem. leeftijd 36 jaar, 82% man, 93% bevestigde opioïden misbruik, veelal cocaïne | Naloxon, niet gestandaardiseerd | Geen controlegroep | Inschatting ontslagmogelijkheden 1 uur na naloxon toediening, adverse events | 0% mortaliteit, 16% ziekenhuisopname na veilig ontslag (doorgaans vanwege zuurstofbehoefte door hypoxie of herhaling naloxon vanwege bradypneu). Inschatting arts mogelijkheid | Relatief laag, geen gestandaardiseerde naloxon toediening | Hoog      | Ernstige adverse events na naloxon toediening vanwege vermeende opioïden overdosis komen niet veel voor. Hoogrisicopatiënten kunnen geïdentificeerd | Aanbeveling voor ontwikkelen klinische beslisregel.                                                         |

| Eerste auteur | Jaartal | Setting | Doel onderzoek                                                        | Studie-type                    | In-/exclusiecriteria | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkenmerken | Interventie | Controle | Uitkomstmaten | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                 | Risk of bias | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                       | Opmerkingen                                                                                                 |
|---------------|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------|--------------------|-------------|----------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |         |         | tot risicofificatie door artsen en veiligheid selectief vroeg ontslag |                                | weigering follow-up  |                       |                    |             |          |               | vroeg ontslag: sensitiviteit 94% (87-97), specificiteit 58% (54-63), positief voorspellende waarde 31% (26-37), negatief voorspellende waarde 98% (95-99). Groep very comfortable vroeg ontslag: 3,5% adverse event; very uncomfortable: 37% adverse event |              |           | worden op basis van klinische kenmerken. Selectief vroeg ontslag is veilig en lange observatie onnodig. |                                                                                                             |
| <b>Kim</b>    | 2015    |         |                                                                       | Farmacologische review naloxon |                      |                       |                    |             |          |               |                                                                                                                                                                                                                                                            |              |           |                                                                                                         | Deze studie kan wegens de niet systematische opzet niet gebruikt worden als wetenschappelijke onderbouwing. |

GCS: Glasgow Coma Score; gem: gemiddelde; i.m.: intramusculair; i.v.: intraveneus; mg: milligram; RCT: randomised controlled trial; sd: standaarddeviatie; SEH: spoedeisende hulp; t.o.v.: ten opzichte van; vs: versus; VS: Verenigde Staten

## Flumazenil

| Eerste auteur  | Jaartal | Setting                   | Doel onderzoek                                                                                                                                     | Studie-type                                                   | In-/exclusie-criteria                                                                                                                                                                                                                               | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                                                                        | Interventie                                                                                                    | Controle                                            | Uitkomstmaten                                                                                                                            | Resultaten                                                                                                                                                                                                          | Risk of bias                                                                                         | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                                                                                       | Opmerkingen                                                                                                                                                                   |
|----------------|---------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gueye</b>   | 2002    | ICU, Frankrijk            | Onder andere: onderzoeken of lage doses flumazenil verhoogde luchtwegweerstand en ademarbeid vanwege benzodiazepine intoxicatie kunnen verminderen | Niet gerandomiseerd, niet geblindeerd experimenteel onderzoek | Leeftijd >18 jaar, GCS<12, klinische tekenen van benzodiazepine intoxicaties<br>Exclusie: toevallen, co-infectie andere drugs, respiratoire of cardiale aandoeningen (incl. tekenen), psychose, obstructief slaapapneusyndroom, obesitas, zwangeren | Niet vermeld          | 25 patiënten, van wie 18 niet geïntubeerd, gem. leeftijd 42 jaar, 44% man, allen met benzodiazepine intoxicaties | Niet geïntubeerde patiënten (vanwege klinische kenmerken, niet vanwege de studie). Patiënten kregen flumazenil | Geïntubeerde patiënten. Patiënten kregen flumazenil | Verbetering respiratoire functie, gedefinieerd door vermindering snurken of variantie in oesofagusdruk (met ballon in oesofagus), GCS≥13 | Na flumazenil toediening: onder andere: weerstand bij niet geïntubeerde patiënten nam af van 0,75 naar 0,3 J/L (p<0,01); bij geïntubeerde patiënten nam deze toe van 0,25 naar 0,3 J/L (niet significant)           | Zeer groot: weinig patiënten, geen randomisatie, zeer selectieve rapportage                          | Zeer laag | Flumazenil toediening aan patiënten met een benzodiazepine geïnduceerd coma is geassocieerd met normalisatie van respiratoire parameters, inclusief ademarbeid, wanneer dit wordt vergeleken met geïntubeerde patiënten | De resultaten van dit onderzoek zijn waarschijnlijk zeer vertekend. Deze resultaten kunnen daarom eigenlijk niet meegenomen worden bij de beantwoording van de uitgangsvraag. |
| <b>Kreshak</b> | 2012    | Vergiftigingen centrum VS | Onderzoeken frequentie optreden toevallen bij patiënten die flumazenil toegediend hebben gekregen en                                               | Retro-specatieve case series                                  | Patiënten >18 jaar die flumazenil hebben gebruikt                                                                                                                                                                                                   | Geen                  | 904 patiënten, gem. leeftijd 43 jaar (18-92), 36% man                                                            | Geen                                                                                                           | Geen                                                | Toevallen                                                                                                                                | Toevallen bij 1,4%, veelal direct na flumazenil toediening. Associatie met proconvulsieve drugs (OR 3,4 (1,1-10,7)). Geen toevallen bij patiënten zonder bekende drugs-expositie. Mentale status voor/na toediening | Zeer groot: geen gecontroleerde omstandigheden, niet bekend of gevonden resultaten aan flumazenil of | Zeer laag | Toevallen komen weinig voor bij patiënten met een acute vergiftiging die flumazenil toegediend krijgen. Proconvulsieve drugs                                                                                            |                                                                                                                                                                               |

| Eerste auteur       | Jaartal | Setting        | Doel onderzoek                                                                                     | Studie-type                          | In-/exclusie-criteria                                                              | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                        | Interventie                                                       | Controle                                       | Uitkomstmaten                                                                       | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Risk of bias                                                              | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                        | Opmerkingen                        |
|---------------------|---------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                     |         |                | daarmee geassocieerde factoren                                                                     |                                      |                                                                                    |                       |                                                                  |                                                                   |                                                |                                                                                     | bekend bij 60% van de patiënten: 53% daarvan had een verbeterde mentale status na toediening flumazenil                                                                                                                                                                                                                                                                                   | drugs toe te schrijven zijn. Waarschijnlijk selectieve reporting          |           | zijn geassocieerd met optreden van gevallen na flumazenil toediening.                                                    |                                    |
| <b>Mathieu-Nolf</b> | 2001    | SEH, Frankrijk | Onderzoeken frequentie en geschiktheid flumazenil gebruik en vergelijken met aanbevolen indicaties | Prospectief observationeel onderzoek | Patiënten met benzodiazepine overdosering                                          | Niet vermeld          | 478 patiënten met verdenking benzodiazepine intoxicatie, 35% man | Flumazenil, vanwege klinische beoordeling, niet gestandaardiseerd | Geen flumazenil, vanwege klinische beoordeling | Accurate van flumazenil (vergeleken met aanbevelingen) prescriptie en effectiviteit | 6% van de patiënten kreeg flumazenil. Bij 38% daarvan was dit eigenlijk niet aanbevolen. Aan 38% (n=11) werd flumazenil gegeven terwijl dit potentieel gevaarlijk was. Er was één ernstig adverse event. Inaccurate relatief laag: 2,4%, maar potentieel gevaarlijk gebruik 12%. Geen verschil in complicaties en complexe procedures tussen flumazenil gebruikers en gematchte controles | Weinig patiënten in de groep die flumazenil gebruikte; power dus erg laag | Matig     | Een positief effect van flumazenil is niet aangetoond en contra-indicaties voor gebruik van flumazenil worden onderschat | Relatief oude studie               |
| <b>Ngo</b>          | 2007    | SEH, ICU       | Onderzoeken veiligheid en effectiviteit flumazenil bij coma-                                       | Systematische review van RCT's       | Studies met patiënten op SEH of ICU met verminderd bewustzijn vanwege vergiftiging | Geen                  | 7 dubbelblinde placebo gecontroleerde RCT's, in totaal 466       | Flumazenil i.v. (elke dosering)                                   | Placebo                                        | Verbetering bewustzijn binnen 5 minuten na interventie (gemeten met GCS),           | Ontwaken uit coma: RR 5,0 (3,1-7,9) in het voordeel van flumazenil. De standardized mean difference in GCS was 1,1 (0,7-1,6) in het                                                                                                                                                                                                                                                       | Behoorlijk groot, randomisatieprocedures en blinding niet                 | Matig     | Flumazenil kan effectief zijn in het opheffen van coma bij patiënten met een drug overdosis, hoewel                      | Relatief oude studies geïncludeerd |

| Eerste auteur | Jaartal | Setting                   | Doel onderzoek                                                                                                                                                        | Studie-type                     | In-/exclusie-criteria                                                      | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                                                    | Interventie         | Controle                 | Uitkomstmaten                            | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Risk of bias                                                           | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                                                                                                                  | Opmerkingen |
|---------------|---------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|               |         |                           | teuze patiënten met verdenking drugs overdosering                                                                                                                     |                                 | met onbekende middelen, inclusief benzodiazepinen                          |                       | patiënten, leeftijd 17-83 jaar. Variatie flumazenil dosering 1-10 mg.                        |                     |                          | ernstige en minder ernstige bijwerkingen | voordeel van flumazenil. Angst als bijwerking trad meer op bij flumazenil (RR 2,8; 1,3-6,3), geen significant verschil in ernstige adverse events                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | overall vermeld, niet overall intention to treat analyse               |           | de klinische relevantie van dit effect niet duidelijk is.                                                                                                                                                                                          |             |
| <b>Veirah</b> | 2011    | Vergiftigingen-centrum UK | Onderzoeken frequentie flumazenil gebruik bij benzodiazepineoverdosis en daarmee geassocieerde factoren en onderzoeken veiligheid en effectiviteit gebruik flumazenil | Retro-spectief cohort onderzoek | Patiënten met benzodiazepine overdosering, opgenomen in nationale database | Geen                  | 4504 patiënten met benzodiazepine overdosering, van wie er 80 met flumazenil waren behandeld | Flumazenil gekregen | Geen flumazenil gekregen | Effectiviteit en veiligheid flumazenil   | Factoren geassocieerd met flumazenilgebruik: hogere leeftijd (gem. verschil 6 jaar (1,8-10,7)), ernstiger intoxicatie (PSS verschil 44% (33-55)), ventilatoir falen ( $p < 0,001$ ). Bij 85% van de patiënten die flumazenil kregen had geen ventilatoir falen of een contra-indicatie voor gebruik van flumazenil. Bij 70% van de flumazenilgebruikers verbeterde het bewustzijn of de ventilatie. Bij 2 patiënten kwamen ernstige adverse events voor: toevallen en agitatie. | Behoorlijk groot, vanwege retrospectief design; onvergelykbare groepen | Matig     | Flumazenil wordt maar beperkt voorgeschreven bij patiënten met een benzodiazepine overdosis. Flumazenil is effectief voor het herstel van ventilatoir falen en bewustzijn, maar wordt ook veel voorgeschreven bij patiënten met contra-indicaties. |             |

| Eerste auteur   | Jaartal | Setting | Doel onderzoek                                                                                                                                                   | Studie-type                    | In-/exclusie-criteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Studie-duur/follow-up | Patiëntenkarakteristieken                                                               | Interventie                                        | Controle | Uitkomstmaten                                                       | Resultaten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Risk of bias                                                                                                                                                 | Kwaliteit | Conclusie auteurs                                                                                                                                           | Opmerkingen |
|-----------------|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Penninga</b> | 2015    | SEH     | Onderzoeken van het risico op (ernstige) bijwerkingen van flumazenil bij patiënten met beperkt bewustzijn vanwege (verdenking op) een benzodiazepine intoxicatie | Systematische review van RCT's | RCT's bij patiënten verwezen naar SEH met beperkt bewustzijn vanwege (verdenking op) benzodiazepine intoxicatie, behandeld met flumazenil of placebo; zowel mono- als co-intoxicaties<br>Exclusie: studies bij dieren, gezonde vrijwilligers, chirurgische patiënten, langdurige gebruikers benzodiazepinen, patiënten zonder overdosering en chronisch zieken | 10 minuten – 24 uur   | 13 RCT's met in totaal 990 patiënten, 45% man, gemiddelde leeftijd in RCT's 32-57 jaar. | Flumazenil, in variërende doseringen (1,0-10,0 mg) | Placebo  | Aantal bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, inclusief mortaliteit | Meer bijwerkingen in flumazenilgroep: RR 2,85 (95%BI: 2,11-3,84); NNH: 5,5<br>Bijwerkingen met name: agitatie, angst, gastro-intestinale symptomen<br>Meer ernstige bijwerkingen in flumazenilgroep: RR 3,81 (95%BI: 1,28-11,39); NNH: 50<br>Ernstige bijwerkingen met name: supraventriculaire aritmie, tachycardie, convulsies, multiële ventriculaire slagen, plotselinge daling bloeddruk<br>Geen mortaliteit | Behoorlijk, de systematische reviews is goed uitgevoerd, maar de geïncludeerde RCT's hebben een fors risk of bias (met name vanwege problemen met allocatie) | Matig     | Flumazenil, toegediend aan patiënten met (verdenking op) een benzodiazepine intoxicatie is geassocieerd met een verhoogde risico op (ernstige) bijwerkingen |             |

GCS: Glasgow Coma Scale; gem: gemiddelde; ICU: intensive care unit; NNH: number needed to harm; PSS: Poisons Severity Score; RCT: randomised controlled trial; SEH: spoedeisende hulp; TCA: tricyclische antidepressiva; UK: United Kingdom; VS: Verenigde Staten

## Behandeling hyperthermie

| Eerste auteur      | Jaartal | Setting | Doel onderzoek                                                                                                                                                      | Studie-type                               | In-/exclusiecriteria                                                                                                                            | Studie-duur/<br>follow-up | Patiënten-karakteristieken | Interventie                                   | Controle               | Uitkomst-maten               | Resultaten                                        | Risk of bias    | Kwaliteit       | Conclusie auteurs                                                                                                                                                        | Opmerkingen |
|--------------------|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Probert(26)</b> | 2008    | SEH     | Onderzoeken of dantroleen toegevoegd aan standaard behandeling met benzodiazepinen de temperatuurreductie vergroot bij patiënten met hyperthermie na cocaïnegebruik | Korte rapportage van systematische review | Literatuurstudie: hyperthermie na cocaïnemisbruik, effectiviteit toevoeging dantroleen i.p.v. benzodiazepine alleen, doel: verlagen temperatuur | -                         | -                          | Dantroleen als toevoeging aan benzodiazepinen | Alleen benzodiazepinen | Reductie lichaamstemperatuur | 61 artikelen gevonden; geen beantwoordde de vraag | Niet te bepalen | Niet te bepalen | Het is niet bekend of dantroleen toegevoegd aan benzodiazepinen effectief is om hyperthermie te behandelen bij patiënten met hyperthermie als gevolg van cocaïnemisbruik |             |

## Bijlage 4. Belangenverklaringen

| Naam                    | Hoofdfunc-tie                                                  | Nevenwerkzaam-heden                                                                                                                                     | Per-son-lijke fi-nanci-ële be-langen | Per-son-lijke re-laties      | Reputatiemana-gement                                                                                                              | Extern gefi-nancierd on-derzoek                                                                     | Kennisvalorisatie                                                                                                                                         | Overige belan-gen              |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Douwe Dekker            | Internist acute geneeskunde - klinisch farmacoloog             | geen                                                                                                                                                    | geen                                 | geen                         | Aanspreekpunt voor toxicologische onderwerpen binnen Dutch Acute Medicine (DAM, beroepsvereniging voor acute interne geneeskunde) | Diabetes Fonds; 2007-2010, AGIKO salaris                                                            | Registratie patent voor gebruik van atazanavir als bilirubineverhogend geneesmiddel met anti-inflammatoire, anti-oxidante effecten, publicatie 31-03-2011 | geen                           |
| Dylan de Lange          | Internist-intensivist, UMC Utrecht                             | Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, UMC Utrecht                                                                                                | Geen conflicterende belangen         | Geen conflicterende belangen | Geen (conflicterende) belangen                                                                                                    | Geen (conflicterende) belangen                                                                      | Geen (conflicterende) belangen                                                                                                                            | Geen (conflicterende) belangen |
| Frank Jansman           | Ziekenhuis-apotheker                                           | Docent en onderzoeker Afdeling Farmacotherapie, Epidemiologie en Economie, Universiteit Groningen; lid METC Isala Zwolle; lid METC Stichting Bebo Assen | n.v.t.                               | n.v.t.                       | n.v.t.                                                                                                                            | n.v.t.                                                                                              | n.v.t.                                                                                                                                                    | n.v.t.                         |
| Gabriel Jacobs          | Psychiater - klinisch farmacoloog, VU Medisch Centrum, 0,6 FTE | Klinisch onderzoeker, Centre for Human Drug Research, 0,4 FTE                                                                                           | geen                                 | geen                         | geen                                                                                                                              | Gesponsord geneesmiddelenonderzoek, 2013 - heden, Stichting Centre for Human Drug Research, salaris | geen                                                                                                                                                      | geen                           |
| Henk van Leeuwen        | Internist-intensivist                                          |                                                                                                                                                         |                                      |                              |                                                                                                                                   |                                                                                                     |                                                                                                                                                           |                                |
| Ingrid Mertens zur Borg | Anesthesioloog, MMT-arts, defensie anesthesioloog              | Forensisch arts in opleiding                                                                                                                            | n.v.t.                               | n.v.t.                       | n.v.t.                                                                                                                            | n.v.t.                                                                                              | n.v.t.                                                                                                                                                    | n.v.t.                         |
| Jan Benedictus          | Beleidsmedewerker Patiëntenfederatie NPCF                      | geen                                                                                                                                                    | geen                                 | n.v.t.                       | geen                                                                                                                              | geen                                                                                                | n.v.t.                                                                                                                                                    | geen                           |
| Kees Kramers            | Internist-klinisch farmacoloog                                 | geen                                                                                                                                                    | geen                                 | geen                         | geen                                                                                                                              | geen                                                                                                | geen                                                                                                                                                      | geen                           |

|                        |                                                                     |                                                               |      |      |      |      |      |      |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Mariska Tuut           | Eigenaar PROVA (advies-bureau evidence-based richtlijnontwikkeling) | geen                                                          | geen | geen | geen | geen | geen | geen |
| Roel Sentjens          |                                                                     |                                                               | -    | -    | -    | -    | -    | -    |
| Sieuwert Jan ten Napel | SEH-arts KNMG                                                       | Opleider Spoedeisende Geneeskunde Rijnstate Ziekenhuis Arnhem | geen | geen | geen | geen | geen | geen |
| Trudy van Dijken       | SEH-arts KNMG St Antonius Ziekenhuis                                |                                                               | geen | geen | geen | geen | geen | geen |

## Bijlage 5. Lijst met gebruikte afkortingen

- µg microgram
- 95%BI 95% betrouwbaarheidsinterval
- ABCDE Airway, Breath, Circulation, Disabilities (,Exposure/Environment)
- ABS Agitated Behaviour Scale
- ACEP American College of Emergency Physicians
- ACLS Advanced Cardiovascular Life Support
- ADHD attention deficit hyperactivity syndrome
- AF atriumfibrilleren
- ALI acute lung injury
- ALS Advanced Life Support
- AP aspiratiepneumonie
- AVR afleiding rechterarm
- BAS Barnes Akathisia Scale
- BIS bispectral monitoring
- BLS basic life support
- BOPZ Bijzondere opnemingen in psychiatrische ziekenhuizen
- BTB bundeltakblok
- BZD benzodiazepine
- CAVHDF continue arterio-veneuze hemodiafiltratie
- CBRN Chemische, biologische, radiologische of nucleaire stoffen
- cc centiliter
- COPD chronic obstructive pulmonary disease
- CT Computer Tomografie
- CVA cerebrovasculair accident
- CVVH continue veno-veneuze hemofiltratie
- CVVHDF continue veno-veneuze hemodiafiltratie
- DOA drugs of abuse
- ECG electrocardiogram
- ECMO Extra Corporele Membraan Oxygenatie
- EDS excited delirium syndrome
- EMV Eyes Movement Verbal
- EUS endoscopische echografie
- EXTRIP Extracorporeal Treatment in Poisoning
- g gram
- GABA gamma-aminoboterzuur
- GAGS Gezondheidskundig Adviseur Gevaarlijke Stoffen
- GCS Glasgow Coma Score
- GHB gammahydroxyboterzuur
- GRADE Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- HD hemodynamisch
- hERG human ether-a-go-go-related-gene
- i.m. intramusculair
- i.v. intraveneus
- IBS inbewaringstelling
- IC Intensive Care
- IHD intermitterende hemodialyse

- kg kilogram
- KNMG Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Geneeskunst
- KNO keel-neus-oor
- L liter
- MAP mean arterial pressure
- MDMA 3,4-methyleendioxymethamfetamine
- mEq milli-equivalent
- mg milligram
- min minuut
- ml milliliter
- mmol millimol
- MPU medisc- psychiatrische unit
- ms milliseconde
- NICE National Institute for Health and Clinical Excellence
- NISPA Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction
- NIV Nederlandse Internisten Vereniging
- NPDS National Poison Data System
- NSIAD non-steroidal anti-inflammatory drug
- NVIC Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum
- OGD oesofago-gastro-duodenoscopie
- OR odds ratio
- OWS opioid withdrawal syndrome
- p.o. per os
- PAAZ psychiatrische afdeling algemeen ziekenhuis
- PAC prematuur atriaal complex
- PAM positief allosterische modulators
- PEEP Positive End-Expiratory Pressure
- PK farmacokinetiek
- PPS Poison Severity Score
- PVC premature ventriculaire contractie
- RBTB rechterbundeltakblok
- RCT randomised controlled trial
- RR risk ratio / bloeddruk
- SAS Simpson-Angus Scale
- SEH Spoedeisende Hulp
- SKMS Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialististen
- SMD standardized mean difference
- SSRI selectieve serotonine heropnameremmer
- STIP systematische toxicologische identificatie procedure
- SVT supraventriculair
- TCA tricyclische antidepressiva
- TM telemetrie
- TS tentamen suicidii
- VBI vrijheidsbeperkende interventies
- VF ventrikelfibrilleren
- vs. versus
- VT ventriculaire tachycardie

- WGBO Wet Geneeskundige Behandelovereenkomst
- ZiROP Ziekenhuizen Rampen Opvang Plan