

Fatale intoxicatie met het handdesinfectans Sterillium

L.R.H. de Wijkerslooth ^a, A.D. Heijnis ^b, R. Lange ^c,
M.M. Malingré ^c en C.A.J.M. Gaillard ^{d*}

^a Arts-assistent, Afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^b Student farmacie, Afdeling Apotheek, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^c Ziekenhuisapotheker, Afdeling Apotheek, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

^d Internist-nefroloog, Afdeling Interne Geneeskunde, Meander Medisch Centrum, Amersfoort.

* Correspondentie: cajm.gaillard@meandermc.nl.

Kernpunten

- Een 71-jarige alcoholist werd tijdens een opname tweemaal comateus aangetroffen met hemodynamische instabiliteit, sterk gedaald bewustzijn, symmetrische pinpointpupillen en een verhoogde ethanolspiegel (1,8‰).
- Analyse toonde toxische serumspiegels van 2-propanol (1600 mg/l), aceton (55 mg/l) en 1-propanol (850 mg/l), hetgeen een vermoeden op intoxicatie met Sterillium bevestigde.
- De behandeling van intoxicaties met Sterillium omvat absorptie-verhinderende maatregelen, versnelde eliminatie met hemodialyse en zo nodig ondersteuning van vitale functies.

Handhygiëne wordt beschouwd als een van de effectiefste maatregelen ter voorkoming van transmissie van infecties in ziekenhuizen. Desondanks handelen artsen en verpleegkundigen niet altijd overeenkomstig [1]. Om de praktijk van adequate handhygiëne te bevorderen, zijn alcoholbevattende huidlotions geïntroduceerd. Indien deze lotions binnen handbereik van ziekenhuisbedden staan, is een significante toename van de compliantie te zien, die blijkt samen te gaan met afname in nosocomiale infecties en MRSA-transmissie [1-3].

De introductie van deze antiseptische middelen kent echter ook nadelen. Alcoholen zoals 2-propanol (isopropylalcohol, isopropanol), al dan niet gecombineerd met quaternaire ammoniumverbindingen, zijn toxisch. Deze stoffen hebben een toepassing in desinfectie-middelen, antivries, schoonmaakmiddelen en anti-acnemiddelen. Accidentele intoxicaties en suïcidepogingen zijn waargenomen bij kinderen en volwassenen (met name alcoholverslaafden). In deze ziektegeschiedenis beschrijven wij een letale intoxicatie met het handdesinfectans Sterillium.

Casus

Meneer D, een 71-jarige zwervende alcoholist met het wernicke-korsakoffsyndroom in zijn medische voorgeschiedenis, wordt in ons

Abstract

Fatal intoxication with hand disinfectant Sterillium

A 71 year old hospitalized alcoholic was discovered comatose during rounds. On examination he was haemodynamically instable with nonfocal neurologic symptoms and unresponsive pinpoint pupils. The results of routine laboratory tests were normal, except an elevated serum ethanol concentration (1.8‰). Patient recovered from this episode. However, several days later a similar event occurred. Unfortunately, this time the patient did not survive. Toxicological screening of serum samples collected earlier, revealed a toxic 2-propanol level of 1600 mg/l, an acetone level of 55 mg/l and a 1-propanol level of 850 mg/l, which confirmed an earlier presumed accidental intoxication with the hand disinfectant Sterillium. The main constituent of Sterillium is 2-propanol, one of its actions on ingestion being depression of the central nervous system. Post-ingestion an increased osmol gap and a slight metabolic acidosis may be measured in serum. Treatment of a Sterillium intoxication includes prevention of absorption, enhanced elimination using haemodialysis and support of vital functions as necessary.

PW Wetenschappelijk Platform. 2009;3(1):17-19

ziekenhuis opgenomen in verband met een symptomatische hyponatriëmie. De eerste twee dagen van de opname verblijft hij op de intensive care, om een acceptabele serumnatriumwaarde na te streven. Gezien het risico op het bestaan van symptomatische vitamine-B-deficiënties bij alcoholisten, krijgt hij de vitaminen B1, B6 en B12 gesuppleerd.

Enkele dagen later op de verpleegafdeling wordt meneer D plots comateus in bed aangetroffen. Volgens het verplegend personeel zou hij 200 ml van het desinfectans alcohol ketonatus 70% gedronken hebben. Hij is comateus, heeft pinpointpupillen, aan beide voetzolen reflex volgens Babinsky en een bloeddruk van 74/38 mmHg. Meneer D krijgt colloïden (Voluven), hydrocortison en naloxon geïnfundeerd, zonder veel effect op bloeddruk en bewustzijn. Laboratoriumonderzoek toont een ethanolspiegel van 1,8‰ met een normaal bloedgas. Wel worden ketonen in de urine aangetoond. Na herbeoordeling door de intensivist wordt meneer D, mede gezien het bestaan van het wernicke-korsakoffsyndroom en zijn algehele verwaarlozing, niet opnieuw opgenomen op de intensive care. Uiteindelijk herstelt hij. In verband met het vermoeden van een accidentele intoxicatie in een zoektocht naar alcohol, verwijderd het verplegend personeel alle alcoholbevattende desinfectantia uit de directe omgeving van meneer D, om herhaling te voorkomen.

Tabel 1

Effecten van inname van 2-propanol [5-7, 10]

Orgaan(systeem)	Symptomen
Centraal zenuwstelsel	duizeligheid, ongecoördineerde spierbewegingen, hoofdpijn, verwardheid, stupor, mirose, coma
Maagdarmkanaal	misselijkheid, braken, buikpijn, gastritis, hematemesis
Hartvaatstelsel	myocardiale depressie en hypotensie, hartritmestoornissen (sinustachycardie, atriale aritmieën, ventriculaire ectopie, asystolie)
Ademhaling	respiratoir arrest ten gevolge van depressie van het centraal zenuwstelsel
Nieren	acute tubulusnecrose
Bloed	hemolytische anemie
Stofwisseling	acetonemie, hypoglykemie, ketonurie, hypothermie
Zuur-base-evenwicht	milde metabole acidose, verhoogde osmol-gap

Twee dagen later is meneer D opnieuw comateus. Twee lege flacons worden aangetroffen, van Sterillium handalcohol (500 ml) en chloorhexidine 0,5% in ethanol 70% (250 ml). Meneer D is comateus, heeft pinpointpupillen, een cheyne-stokesademhaling, een saturatie van 97%, een bloeddruk van 70/30 mmHg en een temperatuur van 35°C. Het electrocardiogram toont een nodale bradycardie van 42/min. Meneer D krijgt colloïden geïnfundeed en vitaminen en naloxon geïnjecteerd. Gezien de nodale bradycardie krijgt hij ook intraveneus atropinesulfaat 1 mg toegediend. Ondanks deze maatregelen is er slechts weinig effect op de bloeddruk. Laboratoriumonderzoek toont nu een milde metabole acidose met de volgende waarden: pH 7,33 (7,35-7,45), pCO₂ 5,2 kPa (4,7-6,0), waterstofcarbonaat 20 mmol/l (23-28), base-overschot -6 mmol/l (-3-3), pO₂ 28,0 kPa met zuurstof (9,3-13,3). De ethanolspiegel bedraagt 0,7‰. Na nieuw overleg wordt besloten meneer D niet weer op de intensive care te behandelen. Dialyse is niet haalbaar, wegens zijn hemodynamische instabiliteit. Enkele uren later overlijdt meneer D op de verpleegafdeling ten gevolge van deze intoxicatie. Een verklaring van niet-natuurlijk dood wordt afgegeven.

Beschouwing

Intoxicaties met middelen als ethanol, methanol en etheenglycol (ethyleenglycol, antivries) zijn uitgebreid in de literatuur beschreven. Intoxicaties met 2-propanol worden echter onterecht zelden genoemd. Wel zijn enkele intoxicaties bij kinderen en alcoholisten beschreven [4, 5]. Het klinische beeld met niet-focale neurologische symptomen en hemodynamische instabiliteit, gezien bij deze intoxicaties met 2-propanol, wordt wellicht niet altijd als dusdanig herkend.

Farmacologie

2-Propanol (CH₃CHOHCH₃) is een heldere, kleurloze, vluchtige vloeistof met karakteristieke geur en bittere smaak. 2-Propanol wordt bij orale inname snel en volledig geabsorbeerd binnen 30 minuten [6]. Het verdelingsvolume bedraagt 0,6 l/kg lichaamsgewicht [7, 8]. Van 2-propanol wordt een klein gedeelte (ongeveer 20%) onveranderd uitgescheiden via nieren en longen [8, 9]. Eliminatie geschiedt voornamelijk door een langzame metabolisering in de lever via alcoholdehydrogenase tot aceton. De eliminatiehalfwaardetijd varieert tussen 3 en 7 uur, maar is significant langer

bij co-ingestie van ethanol [7]. Aceton wordt veel minder snel geklaard door het lichaam en heeft een variabele halfwaardetijd van meer dan 10 uur. Acidose komt niet vaak voor na inname van 2-propanol (dit in tegenstelling tot intoxicaties met etheenglycol of methanol) omdat zowel 2-propanol als aceton geen organisch zuur is. Een hoge acetonconcentratie in serum of urine zonder een metabole acidose is dan ook een sterke aanwijzing voor een 2-propanolintoxicatie. In sommige gevallen is wel een milde metabole acidose waar te nemen. Die is dan het gevolg van lactaatacidose ten gevolge van ontstane hypotensie. Wel geeft inname van 2-propanol een toegenomen osmol-gap. Deze osmol-gap wordt bepaald aan de hand van het verschil tussen de gemeten en de berekende serumosmolaliteit. Ten gevolge van 'exogene' osmolen als aceton en 2-propanol, vindt men bij dergelijke intoxicatie een verhoogde osmol-gap [10].

Toxicologie

Alcoholverbindingen hebben een dempend effect op het centrale zenuwstelsel [7]. Aceton draagt ook bij aan de mate van depressie, zij het in mindere mate [11]. De verschillende symptomen die bij een 2-propanolintoxicatie kunnen ontstaan zijn weergegeven in tabel 1. Deze verschijnselen zijn waar te nemen bij concentraties in het bloed vanaf 200 mg/l [6]. Letale intoxicaties zijn gerapporteerd bij concentraties vanaf 1500 mg/l [12].

Therapie

De behandeling van een intoxicatie met 2-propanol kent drie elementen: voorkómen van verdere absorptie, versnelde eliminatie en ondersteunende maatregelen. Maaglavage is gezien de snelle absorptie alleen zinvol direct na het innametijdstip, evenals absorptieverhindering door toediening van geactiveerde kool en laxans [10]. Voor toediening van exogeen ethanol – zoals toegepast bij intoxicaties met methanol en ethyleenglycol ter inhibitie van de alcoholdehydrogenase – is geen plaats. De metabooliet aceton is namelijk minder toxisch dan 2-propanol [7, 10]. Ook is de metabooliet van 2-propanol minder toxisch dan de metaboolieten van methanol en ethyleenglycol. Hemodialyse kan de eliminatie van 2-propanol en aceton versnellen. Bij een intoxicatie met 2-propanol zijn ondersteunende maatregelen en symptomatische therapie vooral gericht op circulatie, ventilatie en centraal zenuwstelsel. Respiratoire depressie ten gevolge van 2-propanol kan kunstmatige beademing noodzakelijk maken.

Casus

In deze casus was sprake van een letale accidentele intoxicatie met Sterillium. Dit desinfectiemiddel bevat onder meer 2-propanol 381 mg/ml, 1-propanol 254 mg/ml en mecetroniummethylsulfaat 1,7 mg/ml (quaternaire ammoniumverbinding). Postmortem zijn met behulp van gaschromatografie bij de beschreven patiënt in reeds eerder verzamelde monsters de volgende serumconcentraties vastgesteld: 2-propanol 1600 mg/l, aceton 55 mg/l en 1-propanol 850 mg/l. Helaas zijn de waarde van lactaat en de gemeten osmolaliteit niet bepaald. Waarschijnlijk is sprake geweest van een toegenomen osmol-gap en een lichte metabole acidose ten gevolge van accumulatie van lactaat. Achteraf bleek het gehele klinische beeld te verklaren op basis van deze intoxicatie. Wellicht is er ook bij de eerste intoxicatie sprake geweest van een Sterillium-inname.

Conclusie en aanbevelingen

Beschreven is een letale intoxicatie met het ogenschijnlijk onschuldige handdesinfectiemiddel Sterillium. In eerste instantie is het klinische beeld niet herkend en begrepen. Pas bij de tweede presentatie met direct bewijs van lege Sterillium-flacons is een 2-propanolintoxicatie overwogen. Indien een patiënt zich presenteert met het klinische beeld van niet-focale neurologische symptomen met pinpointpupillen en hemodynamische instabiliteit, ondersteund door een milde metabole acidose met verhoogde osmol-gap in het laboratoriumonderzoek, dient een 2-propanol-intoxicatie te worden overwogen.

2-Propanolbevattende handdesinfectiemiddelen zijn niet meer weg te denken uit de dagelijkse praktijk. Wel zullen artsen zich moeten realiseren dat 2-propanol een potentieel toxisch middel is en in overweging moeten nemen om bij opname van alcoholisten of kinderen, dispensers met dergelijke middelen uit de directe

omgeving te verwijderen en een eventueel verhoogde kans op infectietransmissie voor lief te nemen. Recent is door Emadi en Coberly [13] reeds gesuggereerd de tekstbeschrijving op de Sterillium-flacons te veranderen van isopropylalcohol naar isopropanol of propaan-2-ol. Dit zal voor alcoholisten wellicht het risico op accidentele intoxicaties tijdens opname doen afnemen.

LITERATUUR

- 1 Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet*. 2000;356:1307-12.
- 2 Pittet D. Compliance with hand disinfection and its impact on hospital-acquired infections. *J Hosp Infect*. 2001;48:S40-6.
- 3 King S. Provision of alcohol hand rub at the hospital bedside: a case study. *J Hosp Infect*. 2004;56:S10-2.
- 4 Stremski E, Hennes H. Accidental isopropanol ingestion in children. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16:238-240.
- 5 Zaman F, Pervez A, Abreo K. Isopropyl alcohol intoxication: A diagnostic challenge. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:E12.
- 6 Lacouture PG, Wason S, Abrams A, et al. Acute isopropyl alcohol intoxication. *Am J Med*. 1983;75:680-6.
- 7 Abramson S, Singh AK. Treatment of the alcohol intoxications: ethylene glycol, methanol and isopropanol. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2000;9:695-701.
- 8 Vujasinovic M, Kocar M, Kramer K, et al. Poisoning with 1-propanol and 2-propanol. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26:975-8.
- 9 Gaudet MP, Fraser GL. Isopropanol ingestion. Case report with pharmacokinetic analysis. *Am J Emerg Med*. 1989;7:297-9.
- 10 Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: Clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:208-25.
- 11 Church AS, Witting MD. Laboratory testing in ethanol, methanol, ethylene glycol, and isopropanol toxicities. *J Emerg Med*. 1997;15:687-92.
- 12 Andelson L. Fatal intoxication with isopropyl alcohol (rubbing alcohol). *Am J Clin Pathol*. 1962;38:144-51.
- 13 Emadi A, Coberly L. Intoxication of a hospitalized patient with an isopropanol-based hand sanitizer. *N Engl J Med*. 2007;356:530-1.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Relevantie van absorptiesnelheid en lag time voor snelle actie bij migraine

Suzanne Vink-Hermeling

Een van de grote behoeften bij de optimale behandeling van migraine is een snelle vermindering van de pijn. Voor het afbreken van een migraineaanval is timing essentieel. Als de actie traag is, verergert de migraine en kan zelfs onbehandelbaar worden. Van triptanen is aangetoond dat ze effectief zijn in het afbreken van een migraineaanval. Na subcutane en intranasale toediening van triptanen is deze snelle actie gewaarborgd. De patiënten hebben echter een grote voorkeur voor orale middelen vanwege het toediengemak. Er is dus een grote behoefte aan orale formuleringen met verbeterde karakteristieken. In deze studie hebben de auteurs de werking van orale sumatriptanformuleringen met verschillende absorptiekarakteristieken bekeken met behulp van een Markov-model voor migraineaanvallen.

De farmacokinetische waarden van de sumatriptanformuleringen

zijn verkregen uit een klinische studie waarin vaste formuleringen toegediend zijn. De simulatieprofielen zijn gegenereerd door de absorptieconstante en de lag time te variëren. Daarna zijn de gesimuleerde profielen geëvalueerd in een ziektemodel van migraine om intreding en duur van het effect (pijnvermindering) te voorspellen. De voorspellingen wekken de indruk dat een verbetering van de absorptiesnelheid van de huidige (op de markt zijnde) sumatriptanformuleringen resulteert in een zowel klinisch als statistisch relevante toename van een pijnvrije respons. Een verkorting van de lag time bleek minder efficiënt dan een verandering in de absorptiesnelheid.

Maas HJ, Spruit MA, Danhof M, Della Pasqua OE. Relevance of absorption rate and lag time to the onset of action in migraine. *Clin Pharmacokinet* 2008;47(2):139-46.