

# Valkuilen van een ethyleenglycol-intoxicatie door radiatorvloeistof

A.H.M. de Vries Schultink<sup>a,b\*</sup>, K.P. van Rhee<sup>c</sup>, C.R.G.M. Daemen<sup>d</sup> en W. Lagas<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheker i.o., klinisch farmacoloog, Tergooi Ziekenhuis, Hilversum & Blaricum.

<sup>b</sup> Ziekenhuisapotheker i.o., klinisch farmacoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein & Utrecht.

<sup>c</sup> Ziekenhuisapotheker, Tergooi Ziekenhuis, Hilversum & Blaricum.

<sup>d</sup> Internist, Tergooi Ziekenhuis, Hilversum & Blaricum.

\* Correspondentie: a.schultink@antoniuziekenhuis.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: de Vries Schultink AHM, van Rhee KP, Daemen CRGM, Lagas W. Valkuilen van een ethyleenglycolintoxicatie door radiatorvloeistof. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2021;6:a1743.

## KERNPUNTEN

- Intoxicaties met ethyleenglycol kunnen leiden tot ernstige toxische effecten, waarbij een aantal valkuilen bestaan.
- Beoordeling van de osmolgap en aniongap moeten worden geïnterpreteerd in relatie tot het (vermoede) inname-tijdspit.
- Inname van relatief kleine volumina ethyleenglycol kunnen al tot toxische effecten leiden.
- Kennis van het metabolisme van ethyleenglycol en correcte interpretatie van de laboratoriumuitslagen zijn van belang voor adequate afhandeling van de intoxicatie.

## INLEIDING

Ethyleenglycol is een geur- en kleurloze vloeistof met een zoete smaak en komt voor in antivriesmiddelen. Ethyleenglycolintoxicatie komt relatief weinig voor, maar kan leiden tot ernstige toxiciteit. Daarnaast kent de intoxicatie een aantal valkuilen, waardoor de ernst soms wordt onderschat en behandeling niet tijdig wordt ingezet. Aan de hand van een recente casus worden de belangrijkste aspecten en aandachtspunten bij deze intoxicatie besproken.

## ABSTRACT

*Pitfalls of an ethylene glycol intoxication with radiator fluid*

Ethylene glycol intoxications are relatively rare, though they can potentially cause serious toxic effects, such as a metabolic acidosis and renal failure. In addition, the intoxication is known to have several challenging aspects, such as diagnosis based on laboratory values, antidote therapy and dialysis strategy. These aspects and pitfalls are illustrated by a case from clinical practice.

## CASUSBESCHRIJVING

Een 33-jarige vrouw presenteerde zich op de spoedeisende hulp (SEH) na inname van meerdere geneesmiddelen. Zij zou quetiapine, zolpidem en pantoprazol hebben ingenomen, allen in hoeveelheden onder de maximale dagdosering. Daarnaast zou zij mogelijk een aantal slokjes ethyleenglycolbevattende radiatorvloeistof hebben ingenomen. De inname van deze middelen bleek gespreid over twee inname-momenten: 14 uur voor opname en mogelijk 1-2 uur voor opname. Een minimale hoeveelheid vloeistof ontbrak uit de meegebrachte fles; het gehalte ethyleenglycol ontbrak op het etiket.

Bij lichamelijk onderzoek werd een aanspreekbare vrouw gezien (EMV-score 15) met een normale bloeddruk (129/75 mmHg), milde tachycardie (111/min) en een normale temperatuur (37,9 °C). In het laboratorium werden de volgende waarden gemeten: creatinine 88 µmol/L (eGFR 75 mL/min), pH 7,36, bicarbonaat 23,1 mmol/L en pCO<sub>2</sub> 5,5 kPa. De aniongap was niet verhoogd (8,9 mmol/L (referentiewaarde 8 ± 3 mmol/L)). Gezien de eerste inname mogelijk reeds 14 uur geleden had plaatsgevonden, werd aanvankelijk getwijfeld aan de inname van ethyleenglycol. Op advies van de dienstdoende ziekenhuisapotheker werd de osmolaliteit bepaald in het bloedmonster van binnenkomst.

Met behulp van de gemeten en berekende osmolaliteit werd een osmolgap van 27 mosmol/kg berekend (referentiewaarde < 10 mosmol/kg). Hierop werd een ethyleenglycolbepaling ingezet. In de tussentijd ontwikkelde de patiënt een acidose, waarbij de pH daalde naar 7,34 2 uur na opname en 7,27 9 uur na opname. In verband met verslechtering van haar bewustzijn werd patiënt overgeplaatst naar de intensiverecare-unit. Ter ondersteuning van de afweging om ethanol of fomepizol te starten, werd gezien de leeftijd van de patiënt een zwangerschapstest uitgevoerd. De zwangerschapstest was negatief, waarop een ethanolinfuus werd gestart. Een toxische ethyleenglycolspiegel van 1060 mg/L werd gemeten in het spijserserum, waarna gestart werd met hemodialyse.

Predialyse werd een bloedafname gedaan, waarin later een ethyleenglycolspiegel van 267 mg/L werd teruggevonden. In combinatie met de optredende acidose duidde de daling van de ethyleenglycolspiegel van 1060 mg/L naar 267 mg/L op vorming van zure metaboliëten uit ethyleenglycol. Op basis van de acidose werd in totaal 3 uur hemodialyse ingezet. De ethyleenglycolspiegel daalde naar 80 mg/L 2 uur na start dialyse. De pH herstelde zich tijdens en na hemodialyse. De nierfunctie bleef adequaat en stabiel gedurende de opname. De volgende dag werd de patiënt overgeplaatst naar een verpleegafdeling en 3 dagen later werd zij ontslagen uit het ziekenhuis.

### BESCHOUWING

De ethyleenglycolintoxicatie werd bij opname niet gelijk herkend door onzekerheid in de anamnese, een normaal klinisch beeld en normale laboratoriumwaarden bij een relatief lange tijd tussen eerste inname van ethyleenglycol en presentatie op de SEH. De osmolgap gaf uitsluitel over een meer recente inname, echter duurde deze bepaling met 2 uur relatief lang. Vervolgens moest de ethyleenglycol met behulp van gaschromatografie bepaald worden. De ernst van de intoxicatie werd hierdoor een aantal uur na presentatie duidelijk, waardoor therapie in de vorm van een antidotum en hemodialyse vertraagd werd ingezet. Indien bepaling van de osmolaliteit lang duurt, kan overwogen worden om laagdrempeliger de ethyleenglycolbepaling in te zetten.

### INTERPRETATIE OSMOL- EN ANIONGAP

Een klassieke valkuil bij een ethyleenglycolintoxicatie is

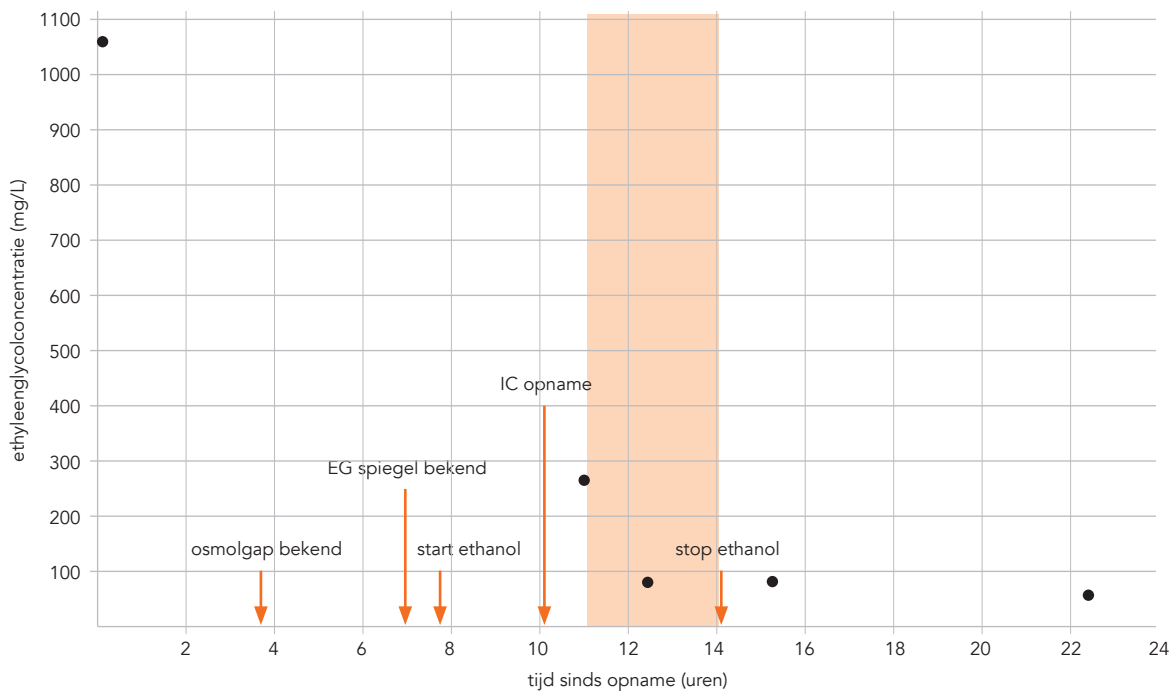
de interpretatie van de osmol- en aniongap ten aanzien van het innametijdstip.

Ethyleenglycol heeft geen toxische eigenschappen maar wordt door het enzym alcoholdehydrogenase (ADH) omgezet in toxische zure metaboliëten, onder andere glycolzuur en oxaalzuur [1]. De halfwaardetijd van ethyleenglycol is 2,5-3 uur, waarbij 20% onveranderd renaal wordt geklaard. De overige 80% wordt gemetaboliseerd in de lever [2]. Indien een patiënt zich presenteert vlak na inname is het aandeel metaboliëten in het bloed nog klein. Er is dan nog geen sprake van een acidose. Het berekenen van een osmolgap kan informatie geven over de aanwezigheid van exogene stoffen in het bloed. De osmolgap is het verschil tussen de gemeten osmolaliteit in het bloed en de berekende osmolaliteit op basis van de stoffen die het meest bijdragen aan de osmolaliteit. Bij een ethyleenglycolintoxicatie is de osmolgap na inname verhoogd, door aanwezigheid van ethyleenglycol.

De casus illustreert dit mechanisme: in het bloedmonster dat vlak na presentatie werd afgenomen werd een osmolgap van 27 mosmol/kg en een ethyleenglycolspiegel van 1060 mg/L teruggevonden. De metaboliëten van ethyleenglycol dragen minder bij aan de osmolgap, waardoor na omzetting de osmolgap kan afnemen over de tijd [1,3]. De osmolgap is daardoor een minder betrouwbare parameter voor de inschatting van de ernst van de intoxicatie bij een langere tijd na inname. De aniongap is juist vlak na inname laag en neemt toe over de tijd, wanneer de patiënt een metabole acidose ontwikkelt [4].

Na diagnose moet behandeling worden ingezet om de gevolgen van de intoxicatie te beperken. Effecten die optreden in de beginfase zijn onder andere misselijkheid, braken, slaperigheid en verminderde aanspreekbaarheid. Later ontwikkelt zich een metabole acidose. Het lichaam probeert deze acidose te compenseren waardoor tachypnoe, hyperventilatie en Kussmaulademhaling kunnen optreden. In de laatste fase van een onbehandelde intoxicatie kan acute nierinsufficiëntie optreden, doordat het gevormde oxaalzuur een complex vormt met calciumionen en neerslaat in de nieren. Hierdoor kan tevens een hypocalciëmie ontstaan [1]. Behandeling van een ethyleenglycolintoxicatie is gefocust op het voorkomen van het metabolisme van ethyleenglycol en, bij ernstige intoxicaties, op het versnellen van de eliminatie van ethyleenglycol en metaboliëten.

**FIGUUR 1 TIJDSLIJN KLINISCHE GEBEURTENISSEN MET ETHYLEENGLYCOLCONCENTRATIE-TIJD BELOOP**



EG: ethyleenglycol, IC: intensive care

## ANTIDOTA

Ethanol of fomepizol kunnen worden gebruikt als antidota. ADH heeft een grotere affiniteit voor deze stoffen dan voor ethyleenglycol [5,6]. Door de concentratie ethanol rond de 1-1,5 promille (1000-1500 mg/L) te houden met behulp van continue intraveneuze toediening, wordt ethyleenglycol niet gemetaboliseerd [7]. Fomepizol wordt toegediend via intermitterende intraveneuze toediening [8]. Ethyleenglycol wordt in aanwezigheid van een antidotum hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden via de urine. In de aanwezigheid van een antidotum is de halfwaardetijd van ethyleenglycol verlengd naar 17-20 uur bij een adequate nierfunctie [6,9]. Zowel fomepizol als ethanol zijn (relatief) gecontra-indiceerd bij zwangerschap [8]. De effecten op de foetus van een eenmalige behandeling met ethanol en fomepizol zijn onbekend. Het risico hiervan moet worden afge-

wogen tegen het risico van een metabole acidose en het ontwikkelen van nierinsufficiëntie. Fomepizol heeft een gunstiger bijwerkingenprofiel en wordt off-label toegepast bij kinderen [10,11]. Nadelen van fomepizol zijn de hogere kosten in vergelijking met ethanol. Gezien een ethyleenglycolintoxicatie relatief weinig voorkomt, fomepizol duurder is en antidotumtherapie kan worden gegeven in de vorm van ethanol, wordt fomepizol vaak niet opgenomen in lokale formularia van ziekenhuisapotheken.

Ethanol draagt bij aan de osmolaliteit van het bloed. Hiermee moet rekening worden gehouden bij interpretatie van de osmolgap na starten van het antidotum [12].

## HEMODIALYSE

Hemodialyse kan zowel ethyleenglycol als de metabolieten uit het bloed verwijderen. Hemodialyse wordt

meestal ingezet wanneer aan ten minste één van de volgende criteria wordt voldaan: (1) ernstige metabole acidose met een aniongap (pH < 7,25 of 7,30); (2) verslechtering van vitale functies ondanks intensieve *supportive care*; (3) een ethyleenglycolspiegel > 500 mg/L.

Bij deze casus ontwikkelde de patiënt een metabole acidose waarbij de pH daalde tot 7,27 en werd een ethyleenglycolspiegel van 1060 mg/L gemeten. Hierop werd besloten over te gaan op hemodialyse. De ethyleenglycolspiegel daalde reeds voor het starten van hemodialyse naar 267 mg/L; deze predialysespiegel werd pas tegen het einde van de dialysesessie bekend. Het derde criterium is echter geen hard criterium: indien antidotumtherapie kort na inname wordt gestart bij een patiënt zonder acidose of orgaanfalen, kan (theoretisch) behandeling met uitsluitend een antidotum volstaan, ondanks spiegels > 500 mg/L. Indien sprake is van een ernstige metabole acidose is dialyse altijd geïndiceerd, ondanks spiegels < 500 mg/L, zoals bij deze casus.

Ethanol en fomepizol worden door hemodialyse geklaard. De doseringen moeten daarom tijdens hemodialyse worden verhoogd [8,9]. Daarnaast kan na dialyse redistributie optreden. In figuur 1 is te zien dat de spiegel tijdens dialyse vergelijkbaar is met de ethyleenglycolspiegel 2 uur na dialyse, duidend op redistributie. Dialyse wordt uitgevoerd totdat de spiegel < 200 mg/L is en de metabole acidose is verdwenen.

### INSCHATTING INGENOMEN HOEVEELHEID

Een minimaal volume ethyleenglycolintoxicatie kan al leiden tot een ernstige intoxicatie. In de ingenomen radiatorvloeistof van de casus bleek, na contact met het producerende bedrijf, 32-38% pure ethyleenglycol te zitten (320-380 mg/L), wat neerkomt op een concentratie van 0,4 g/mL (dichtheid van ethyleenglycol: 1,11 g/mL). Een toxische dosering voor een patiënt van 65 kg is 13

gram ethyleenglycol (200 mg/kg) en een lethale dosering 91 gram (1,4 g/kg). Dit komt neer op inname van respectievelijk 31 mL en 216 mL.

Indien de concentratie ethyleenglycol en het aantal ingenomen milliliters bekend zijn, kan een inschatting worden gemaakt van de hoogte van de spiegel na inname [4]:

$$\text{conc ethyleenglycol}_{\text{bloed}} = \frac{\text{aantal mL}_{\text{ingenomen}} * \text{fractie ethyleenglycol}_{\text{product}} * \text{dichtheid} \left(\frac{\text{g}}{\text{mL}}\right)}{\text{Vd} \left(\frac{\text{L}}{\text{kg}}\right) * \text{gewicht patiënt (kg)}}$$

De formule is minder betrouwbaar voor het terugrekenen van het aantal ingenomen milliliters op basis van de spiegel, omdat de ethyleenglycol al kan zijn gemetaboliseerd. In het geval van de casus is het waarschijnlijk dat de patiënt zich presenteerde vlak na inname, gezien de goede kliniek en de normale laboratoriumuitslagen. Om een concentratie van 1060 mg/L te berekenen moet er minstens 98 mL van de vloeistof zijn ingenomen.

## CONCLUSIE

Een ethyleenglycolintoxicatie komt relatief weinig voor. Kennis van de achtergrond van de intoxicatie is essentieel voor optimale diagnose en inzet van behandeling. In deze casuïstiekbeschrijving zijn de belangrijkste aspecten en valkuilen van een ethyleenglycolintoxicatie aan de orde gekomen. In het geval zich een dergelijke intoxicatie voordoet is overleg tussen behandelend artsen, ziekenhuisapothekers en klinisch chemici van belang voor het opstellen van een strategie voor de juiste analyses, een correcte interpretatie van labuitslagen, snelle diagnose en inzet van levensreddende therapie. ■

Zie voor literatuurreferenties: [NPF0.nl](http://NPF0.nl).