

# Csináljam vagy ne csináljam? – A betegmenedzselés sarokpontjai valproát-mérgezésben

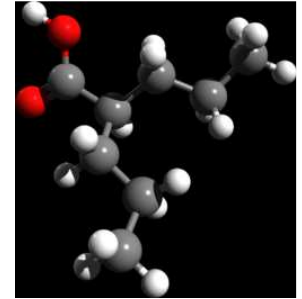
Pap Csaba Zsolt dr., Elek István dr., Ballaginé Szabó  
Klára dr.

Sürgősségi Betegellátó Osztály és Klinikai Toxikológia  
Péterfy Kórház, Budapest

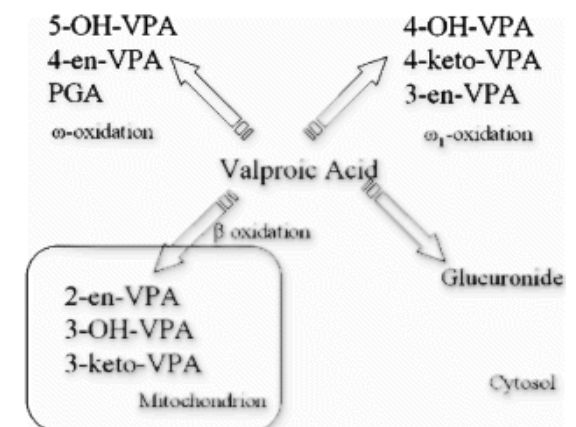
# Az apropó

- A közelmúltban világrekorder eset
- A ritkaságban rejlő veszély
- „Hej, azok a gyönyörű gyomormosások!”
- Magyar virtus?

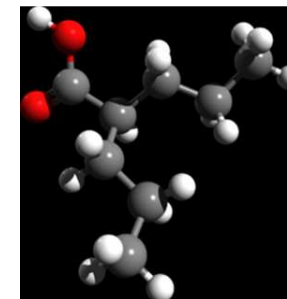
## J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40(6): 789-801



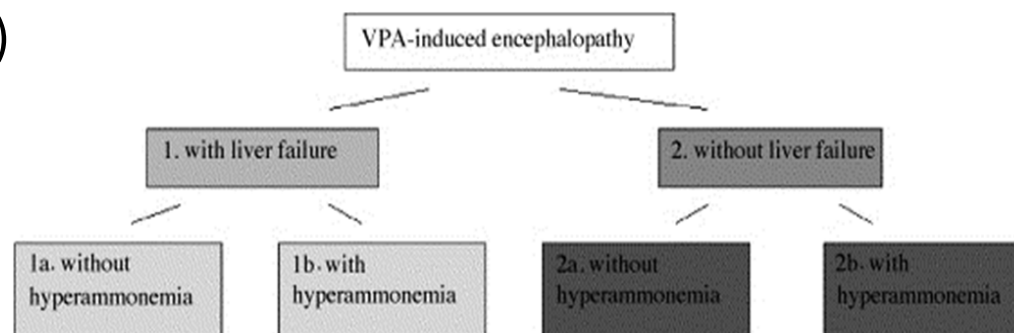
- *Epilepszia, bipoláris zavar, depresszió, migrén profilaxis, neuropátia*
- USA, 2000: 5204 szándékos, 3880 véletlen túladagolás, 373 súlyos eset, *16 halál*
- Csúcskoncentráció 1-4 óra (terápiás adagolás), **1-18 óra (akut túladagolás)**; terápiás tartomány: 50-100(150?) mg/L
- Fehérjekötődés: 90% (40 mg/L), 81.5% (130 mg/L), 54-70% (>150 mg/L), **35% (>300 mg/L)**
- Féléleletidő: 12.2+-3.7 (8-21.5) óra (terápiás adagolás), **akár>30 óra (túladagolás)**
- Metabolizmus:

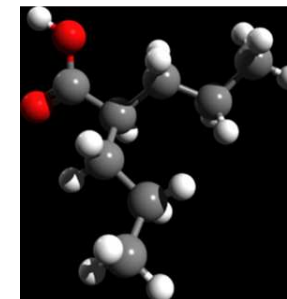


## J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40(6): 789-801



- Hatásmechanizmus: agyi *GABA* koncentráció növelése, indirekt úton (+ NMDA-receptor blokádnak + NaCB)
- Dózishatárok: **50-200-400-1000 mg/kg**
- Toxicitás:
  - Idegrendszeri toxicitás: **hipovigilitás** (A, K); **zavartság** (A, K); **agyödéma** (A, K); **konvulzió** (K>A - epilepsziásakban); **légzési elégtelenség** (A, K); **miózis** (A); n. opticus atrófia (késleltetett)
  - Kardiovaszkuláris toxicitás: **hipotenzió**, sokk (A); **tachikardia** (A); QT ↑ (A); kamrai aritmiák (K – polidrog, gyerek); nemkardiogén tüdőödéma (késleltetett)
  - GI toxicitás: hányinger, hányás (A), **pankreatitisz** (A, K); májkárosodás (K>>A)
  - Anyagcsere toxicitás: **hiperammonémia** (A, K), (2-en-VPA ↑,) **hipernatrémia** (A>>K), anion gap és/vagy laktát **acidózis** (A), **hipokalcémia** (A), VC ↓
  - Hematológiai toxicitás: **trombocitopénia**, **leukopénia**, **anémia** (A, K - késleltetett), koagulopátia (K>>A)
  - Egyéb: alopecia (A, K), Stevens-Johnson, toxikus epidermális nekrolízis





- Terápia:

- Alapelvek: 1. **légutak védelme**; 2. ismételt, ha kell, sorozatos **szérumszint meghatározás**; 3. tudatzavar esetén szérum **ammónia meghatározás**

- Dekontamináció

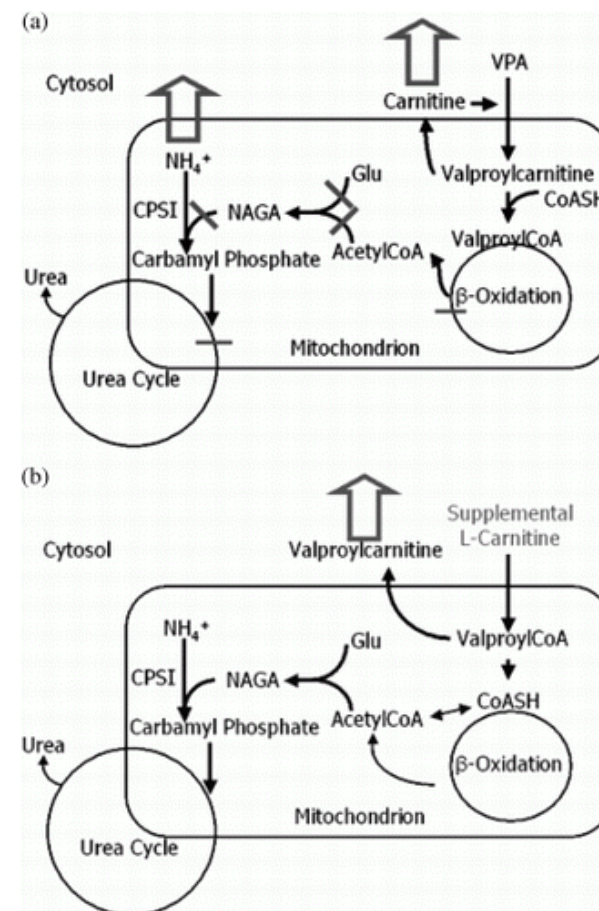
- <1 óra és kontraindikáció hiányában aktív szén
- Bélmosás(WBI): szelektált esetekben hasznos lehet

- Elimináció

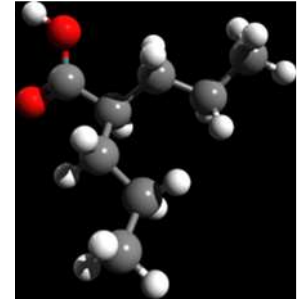
- Ismételt orvosi szén (MDAC): váltakozó eredmények
- Extrakorporális elimináció: HP vagy HD (T1/2 13 → 1.7 óra), **high-flux HD** (23.41 → 2.74 óra); az abszolút szérumszint nem lehet az elimináció indikátora

- Antidotum

- Naloxon: váltakozó eredmények
- L-karnitin: klinikai haszna (hepatoprotekció, hipovigilitás gyorsabb javulása tekintetében) még nem egyértelmű; javallat: nagy rizikójú gyermekek

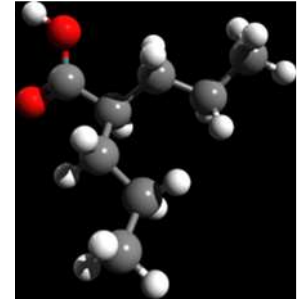


## Clin Toxicol. 2000; 38(7): 755-60



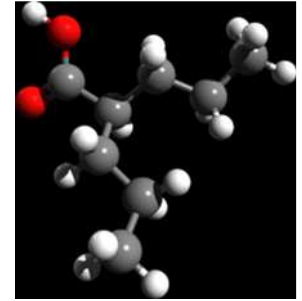
- **Prospektív multicenter study, 7 amerikai PC;**  
1998. szeptember – 1999. augusztus; kor, nem, dózis, társuló medikáció, tünetek, vitális paraméterek, laborleletek, kórházi tartózkodás, kimenetel
- Beválogatás: **>100 mg/L**, minimum 2 szérumszint, csak valproát, **133 eset**
- Eredmények: 93 ffi, 40 nő; 30 (2-66) év; szérumszint: 254 (121-1840) mg/L, 120-450 mg/L: 103 beteg, 450-850 mg/L: 14 beteg, >850 mg/L 16 beteg; csúcskoncentrációig eltelt: 6 (1-18) óra, >10 óra: 19 beteg; **hipovigilitás 94 (71%)**, tachikardia = >100/perc 24 (17%), kóma = **AVPU-U 19 (15%)**, trombocitopénia =  $\text{trc} < 150,000/\text{mm}^3$  11 (8%), metabolikus acidózis =  $\text{se HCO}_3 < 20 \text{ mmol/L}$  8 (6%), aspiráció 8 (6%), leukopénia =  $\text{fvs} < 3,500/\text{mm}^3$  4 (3%), **hipotenzió = <90 Hgmm 4 (3%)**, veseelégtelenség 1 (1%)
- Terápia: lélegeztetés 11, hemodialízis 7, L-karnitin 4, vazopresszor 4, transzfúzió 1 beteg

# Clin Toxicol. 2000; 38(7): 755-60



	Összes eset	Szérumszint >450 mg/L	Szérumszint >850 mg/L
		>48 óra a kórházban    p<0.05	acidózis    p<0.005
		trombocitopénia    11/11	aspiráció    p<0.005
kóma	19/133 (15%)		16/16 (100%)    p<0.005
légzési elégtelenség	10/137 (8%)		10/16 (63%)    p<0.005
hipotenzió	4/133 (3%)		4/16 (25%)    p<0.05
halál	0/133		2/133 (szérumszint>1200 mg/L)
leukopénia			mind a 4

	Szérum ammónia	Szérum ammónia korrelációja
összesen	85 (33-204) µmol/L	kimenetellel    p=0.37
PSS 0-1	130+-65.6 µmol/L	szérum valproát szinttel    p=0.23
PSS 2-3	95+-57.8 µmol/L	



- Valproic acid poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management
  - Szuicid szándék, szándékos abúzus gyanúja esetén referálás SBO-ra (Grade D).
  - Kóma, görcs esetén referálás SBO-ra (Grade C).
  - Tünetmentes beteg, >50mg/kg bevétele esetén referálás SBO-ra (Grade C).
  - Nem szándékos, tünetmentes, azonnali felszívódású, >6 óra, otthoni obs. (Grade C).
  - Nem szándékos, tünetmentes, elhúzódó felszívódású, >12 óra, otthoni obs. (Grade C).
  - SBO-ra nem referálandó terhes nő elirányítása nőgyógyászhoz (Grade D).
  - Hánytatás tilos (Grade C).
  - Orvosi szén, ha 1 órán belül vett be valproát tartalmú szert (Grade C). Egészségügyi személyzet adja. Legyen helyi protokoll. A transzportot ne késleltesse (Grade D).
  - Kóma esetén, főleg ha légzésdepresszióval társul, naloxon adható az opioid-túladagolásban megszokott dózisban (Grade C).
  - Konvulzió esetén, engedéllyel bíró egészségügyi személyzet által benzodiazepin adható/adandó (Grade C).



- Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination

B. E. BENSON <sup>1</sup> , K. HOPPU <sup>2</sup> , W. G. TROUTMAN <sup>1</sup> , R. BEDRY <sup>2</sup> , A. ERDMAN <sup>1</sup> , J. HÖJER <sup>2</sup> , B. MÉGARBANE <sup>2</sup> , R. THANACOODY <sup>2</sup> , and E. M. CARAVATI <sup>1</sup> - <sup>1</sup> *American Academy of Clinical Toxicology, McLean, VA, USA* <sup>2</sup> *European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Brussels, Belgium*; **2013**

- the conclusion remains the same as in 2004: gastric lavage **should not be performed routinely, if at all**, for the treatment of poisoned patients. New evidence since 2004 suggests the need to emphasize that gastric lavage should be performed **only where the expertise exists**

- Position Paper: Single-Dose Activated Charcoal

*American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists*; **2005**

- activated charcoal **may be considered if a patient has ingested a potentially toxic amount** of a poison **up to one hour following ingestion**. The potential for benefit after one hour cannot be excluded.

- Position Statement and Practice Guidelines on the Use of Multi-Dose Activated Charcoal in the Treatment of Acute Poisoning

*American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists*; **1999**

- **should be considered** if the patient has ingested a **life threatening amount of carbamazepine, dapsone, phenobarbital, quinine, or theophylline**

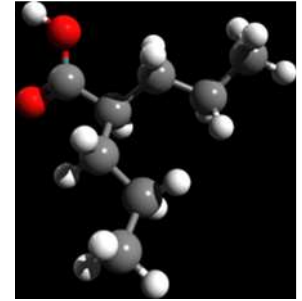
- Position paper update: Whole bowel irrigation for gastrointestinal decontamination of overdose patients

R. THANACOODY <sup>1</sup> , E. M. CARAVATI <sup>2</sup> , W. G. TROUTMAN <sup>1</sup> , J. HÖJER <sup>1</sup> , B. E. BENSON <sup>2</sup> , K. HOPPU <sup>1</sup> , A. ERDMAN <sup>2</sup> , R. BEDRY <sup>1</sup> and B. MÉGARBANE <sup>1</sup> - <sup>1</sup> *European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, Brussels, Belgium* <sup>2</sup> *American Academy of Clinical Toxicology, McLean, VA, USA*; **2014**

- the conclusion remains the same as in 2004: WBI **should not be performed routinely**
- but **can be considered for potentially toxic ingestions of sustained-release or enteric-coated drugs**, drugs not adsorbed by activated charcoal

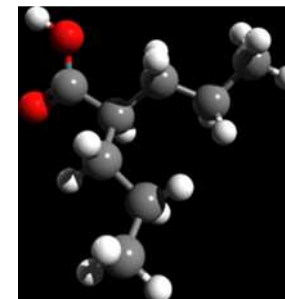


- dekontamináció indokolt: >400mg/kg vagy ismeretlen, de valószínűleg szignifikáns dózis



- Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: Systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup
  - A valproát (VPA) közepesen dializálható (B)
  - Súlyos VPA-mérgezésben extrakorporális elimináció indokolt (1D):
    - szérumban VPA koncentráció > 1300 mg/L (9000 µmol/L)(1D) vagy egyértelmű agyödéma (1D) vagy shock (1D)
    - szérumban VPA koncentráció > 900 mg/L (6250 µmol/L)(2D) vagy kóma vagy légzési elégtelenség (2D) vagy akut hiperammonémia (2D) vagy pH ≤ 7.10 (2D).
  - Az elimináció abbahagyása:
    - egyértelmű klinikai javulás (1D) vagy
    - szérumban VPA koncentráció 50-100 mg/L (350–700 µmol/L)(2D).
  - Preferált módszer:
    - intermittáló HD (1D)
    - intermittáló HP (1D) vagy CVVHF (2D)

## Így csináltuk



- **Retrospektív** adatfeldolgozás, 2011. január 1. – 2015.december 31.; kor, nem, gyanított dózis, társuló hatóanyagok, bevallott expozíciós idő, vitális paraméterek, tünetek, laborleletek, terápia, kórházi tartózkodás, kimenetel
- **Beválogatás:** valproát mérgezésre utaló tünetek/előzmények ÉS >100mg/L – **Kizárás:** egyéb releváns toxin ÉS szérum valproát <450mg/L
- **Eredmények:** 22 férfi, 41 nő, 17-68 év; 3-90 gramm, 45 perc-23 óra; *hatékony gyomormosás 34/38, hatékony bélmosás 8/15*; ITO 10 beteg, HP 4 beteg, exit 1 beteg
- **Alcsoport vizsgálat:** 10 férfi, 21 nő, 19-56 év; 3-90 gramm, 45 perc-23 óra; *hatékony gyomormosás 16/20, hatékony bélmosás 4/8*; ITO 6 beteg, HP 4 beteg, exit 1 beteg – **szövődmények:** aspiráció 4 (12.9%), hipotenzió = <90 Hgmm 3 (9.6%), szepszis 1 (3.2%), HIT (3.2%), veseelégtelenség 0 (0%) – **terápia:** lélegeztetés 6, hemoperfúzió 4, L-karnitin 0, vazopresszor 1, transzfúzió 1 beteg

Súlyosság	Szérumszint 100-450 mg/L (n=20)	Szérumszint 450-850 mg/L (n=8)	Szérumszint >850 mg/L (n=3)	Átlagos szérumszint (mg/L)	Bevett mennyiség (gramm)	Expozíciós idő (óra)	Ápolási idő (nap)
PSS 1 (n=21)	<b>19</b>	2	0	244.96	16.76 (n=17)	4.88 (n=18)	1.47
PSS 2 (n=3)	1	2	0	351.65	30 (n=1)	12.0 (n=3)	2.33
PSS 3 (n=6)	0	3	3	<b>916.98</b>	53.75 (n=4)	7.33 (n=6)	8.5
Exit (n=1)	0	1	0	491.01	?	>48	42 óra

*J R Soc Med 1991; 84(1): 35-7 – J R Soc Med 1991; 84(5): 274-6*

	PSS 1 (n=21)					PSS 2 (n=3)					PSS 3 (n=6)					exit
Eltelt idő (óra)	<1	1-3	3-6	>6	?	<1	1-3	3-6	>6	?	<1	1-3	3-6	>6	?	>6
Nagyon hatékony (n=8)	1	<b>4</b>	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Hatékony (n=8)	0	0	<b>3</b>	<b>1</b>	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0
Nem hatékony (n=4)	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
Nem volt (n=11)	2	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

# Így gondoljuk mi

- *Mottó: „A position paper presents an arguable opinion about an issue.”*
- Dekontamináció
  - Gyomormosás
    - Megfontolandó >200mg/kg
    - Kötelező >400mg/kg, 6 órán belül
    - Kötelező >1000mg/kg, 6 órán túl is
  - Bélmosás
    - Megfontolandó >400mg/kg
- Elimináció
  - Forszírozott diurézis
    - Közepes súlyos tünetek esetén
  - Hemodialízis
    - Guideline (EXTRIP Group) alapján
- Antidotum nem viszi előre a világot, így a beteg sorsát
- A szupportív terápia nem kérdés
  - Szérumszint meghatározás: mindenkinél + AVPU-P, AVPU-U esetén ismételt

# Köszönöm a figyelmet!

