

Fomepizol versus ethanol bij methanol of ethyleenglycol vergiftigingen



Prof.dr. Jan Meulenbelt
UMC Utrecht
13 september 2013

Fomepizol versus ethanol

Waar gaan we het over hebben:

- Presentie van patiënt met hoog risico op complicaties
- Moeilijkheden om de diagnose snel te stellen
- Pragmatische oplossingen
- Keuze van antidotum
- Wanneer hemodialyse (indicatie/stoppen)
- Take home messages

Fomepizol versus ethanol

Presentie van patiënt met hoog risico op complicaties

- Neurologische verschijnselen:
verwardheid, somnolentie, dysartrie, ataxie, convulsies, coma, uitval hersenzenuwen, CT-scan hersenoedeem
- Nierinsufficiëntie (ethyleenglycol):
oligurie, anurie
(oxalaatkristallen in sediment bij ethyleenglycol)
- Visusstoornissen (methanol):
visusdaling, dubbelzien, blindheid
- Metabole ontregeling:
metabole acidose, anion gap, osmol gap, hypocalciemie (bij ethyleenglycol)
- Secundaire symptomatologie:
Kussmaulse ademhaling, respiratoire insufficiëntie, hypotensie, rhabdomyolyse,



Fomepizol versus ethanol

Waar gaan we het over hebben:

- Presentie van patiënt met hoog risico op complicaties
- Moeilijkheden om de diagnose snel te stellen
- Pragmatische oplossingen
- Keuze van antidotum
- Wanneer hemodialyse (indicatie/stoppen)
- Take home messages

Fomepizol versus ethanol

Moeilijkheden om de diagnose snel te stellen

- Geen analyse beschikbaar voor bepaling van:
 - Ethyleenglycol of methanol
 - Toxische metabolieten glycolzuur (ethyleenglycol) of mierenzuur (methanol)
- Regelmatig onjuist verhoogde lactaatwaarde gemeten bij ethyleenglycol
Fijen JW, Kemperman H, F. F. Tessa Ververs FFT, Meulenbelt J. Intensive Care Med 2006; 32:626–627



Casus 1 - Ingestie met ?

Man, 50 jaar (1):

Bij opname elders:

- Coma (GCS 3) na ingestie 12 g diclofenac en 60 mg diazepam.
- Hersenstamreflexen intact
- Hemodynamisch stabiel, bloeddruk 160/85 mmHg, freq. 65/min
- Temperatuur 33 °C, warme huid en acra
- Kussmaulse ademhaling 20/min

Casus 1 - Ingestie met ?

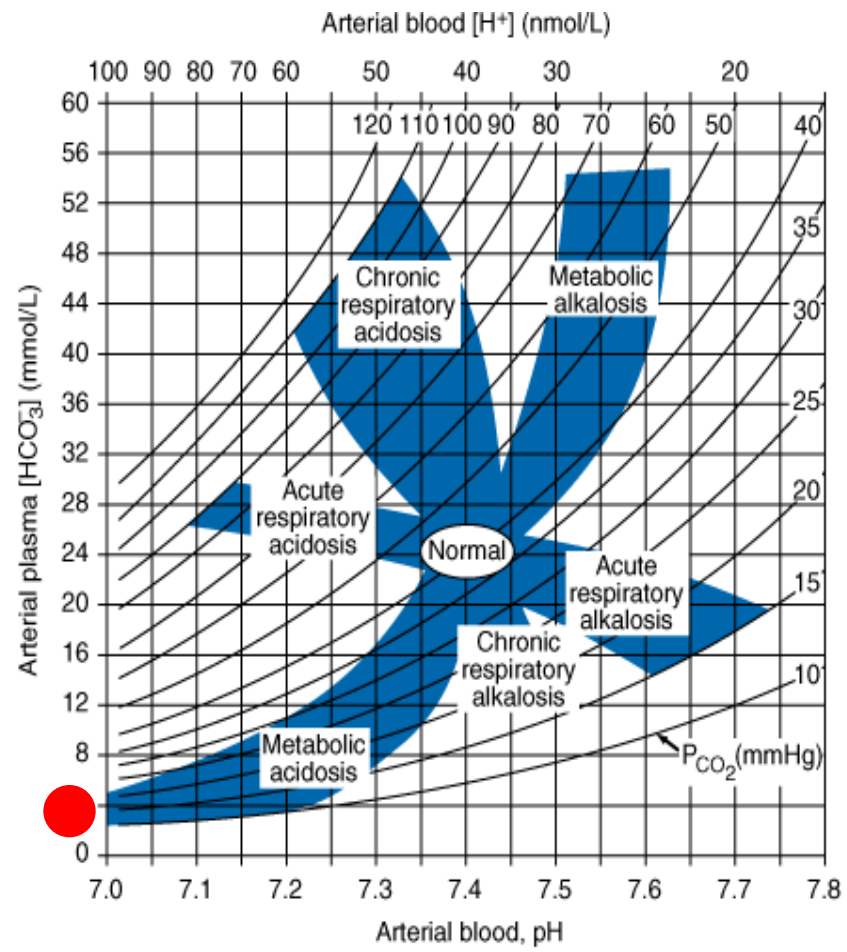
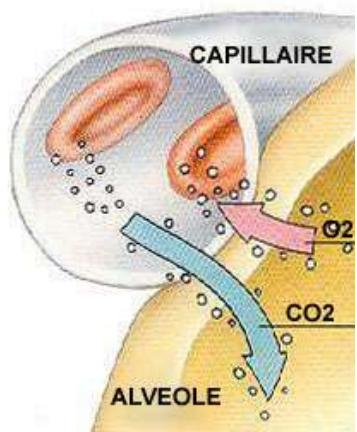
Man, 50 jaar (2):

Laboratorium elders

- Hb 9.2 mmol/l
- Leuco's 30.5 x 10⁹/l
- CRP normaal
- creat 167 umol/l
- **pH 6.81**
- **HCO₃⁻ 3.9 mmol/l**
- arterieel bloedgas (FiO₂ 100%):
 - pO₂ 275 mmHg
 - pCO₂ 23 mmHg
- *Na⁺ 142 mmol/l*
- *K⁺ 5.7 mmol/l*
- *Cl⁻ 106 mmol/l*
- geïoniseerd calcium 0.78 mmol/l
- gluc 14.8 mmol/l
- **lactaat 15,3 mmol/l**
- leverenzymen 'normaal'
- **anion gap 37 mmol/l**

Casus 1 - Ingestie met ?

Man, 50 jaar (3):



anion gap 37 mmol/l

Casus 1 - Ingestie met ?

Man, 50 jaar (2):

Laboratorium elders

- Hb 9.2 mmol/l
- Leuco's 30.5 x 10⁹/l
- CRP normaal
- creat 167 umol/l
- **pH 6.81**
- **HCO₃⁻ 3.9 mmol/l**
- arterieel bloedgas (FiO₂ 100%):
 - pO₂ 275 mmHg
 - pCO₂ 23 mmHg
- Na⁺ 142 mmol/l
- K⁺ 5.7 mmol/l
- Cl⁻ 106 mmol/l
- geïoniseerd calcium 0.78 mmol/l
- gluc 14.8 mmol/l
- **lactaat 15,3 mmol/l**
- leverenzymen 'normaal'
- **osmol gap 33 mOsm/kg**
- **anion gap 37 mmol/l**

Echtgenote geeft 17 uur na opname aan dat echtgenoot mogelijk ook > 500 ml ethyleenglycol had gedronken.

Kijk ook naar oxalaatkristallen in urine



MIND THE GAP

Casus 1 - Ingestie met ?

Man, 50 jaar (4):

Opmerkelijk is de verhoogde lactaatconcentratie:

- **Geen metaboliet van methanol of ethyleenglycol**
- **Bepalingsfout?**
- De verhoogde lactaatconcentratie werd alleen gemeten met de Rapidlab-865 bloedgas analyzer (Bayer Health Care, Tarrytown, NY, USA) en niet met de Vitros-250 chemistry analyzer (Johnson and Johnson, Rochester, NY, USA).
- De L-lactaat oxidase gebruikt bij de Vitros-250 chemistry chemistry analyzer meet alleen L-lactaat, terwijl de L-lactaat oxidase gebruikt bij de Rapidlab bloedgas analyzer cross-reageert met glycolaat.
- Ook de lactaatmeting met de Beckman LX 20 cross-reageert met glycolaat.
- **Het is belangrijk te weten dat sommige automatische analyse apparaten foutief verhoogde lactaatwaarden meten terwijl het glycolaat dient te zijn.**

Casus 2 - Ingestie met ?

Man, 22 jaar (1):

- Comateus door ouders op zijn kamer aangetroffen
- 24 h eerder hadden zijn ouders nog activiteit opgemerkt op zijn kamer
- Snijwond linker pols
- Bekend met alcohol abusius
- Op zijn kamer werd aangetroffen:
 - Leeg blister pack met oxazepam
 - Lege fles met ethyleenglycol
- Opname elders → verwezen naar UMC Utrecht voor verdere behandeling

Casus 2 - Ingestie met ?

Man, 22 jaar (2):

Bij opname UMC Utrecht:

- Beademd wegens ademstilstand
- Coma (EMV score 3)
- Pupillen isoform, reactie op licht +/+, nystagmus
- Bicepspees reflex R-, L+; kniepees reflex +/+; Achillespees -/-; voetzoolreflex bdz. indifferent
- Druk leasies aan bdz. binnenkant knie

Casus 2 - Ingestie met ?

Man, 22 jaar (3):

Bij opname UMC Utrecht:

Laboratorium:

- Hb 9.2 mmol/l
- Leuco's 21.9 x 10⁹/l;
 - diff. 89% granulocytes; geen staven
- creat 403 umol/l
- ureum 8.7 mmol/l
- pH 7.11
- **HCO_3^- 3.7 mmol/l**
- arterieel bloedgas (FiO₂ 100%)
 - pO₂ 238 mmHg
 - pCO₂ 19.6 mmHg
- Na^+ 147 mmol/l
- K^+ 4.6 mmol/l
- Cl^- 107 mmol/l
- **geïoniseerd calcium 0.91 mmol/l**
- gluc 20.8 mmol/l
- geen osmol gap aanwezig
- **anion gap 40.9 mmol/l**

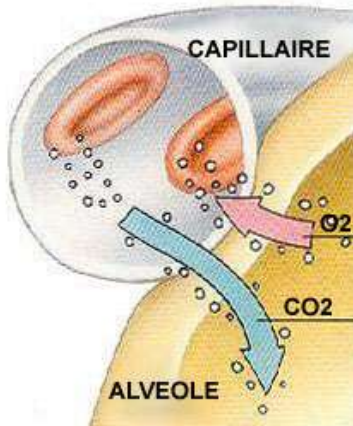
Geen urine productie, dus geen urinesediment met oxalaatkristallen



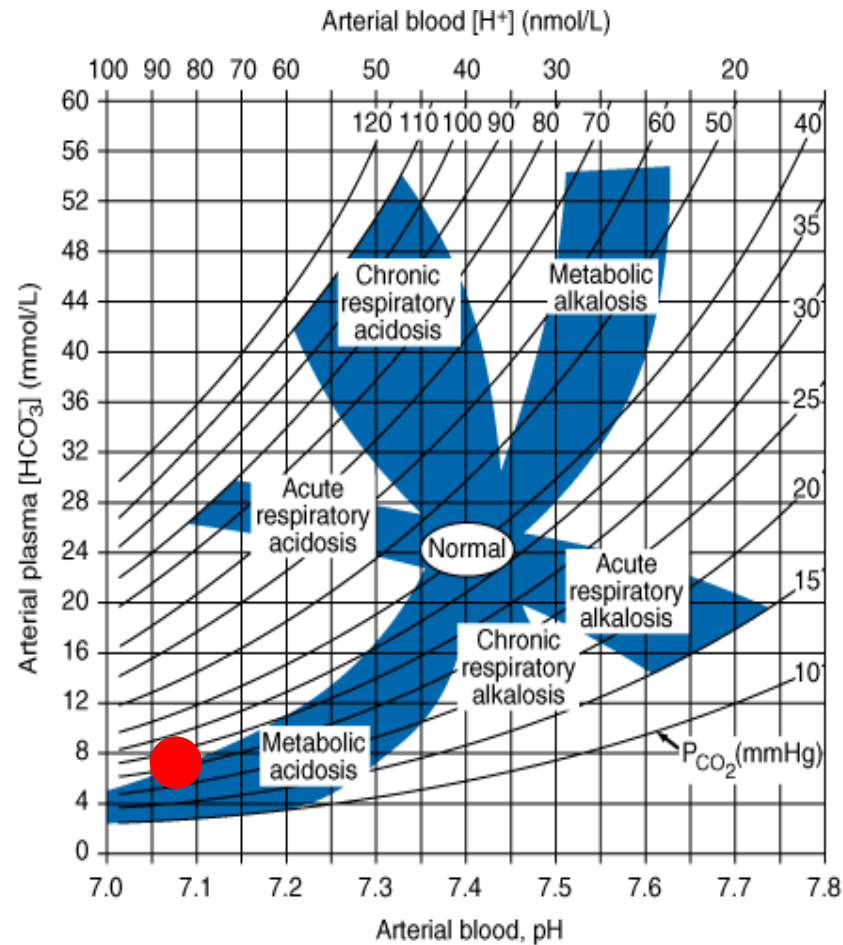
MIND THE GAP

Casus 2 - Ingestie met ?

Man, 22 years (4):



anion gap 40.9 mmol/l



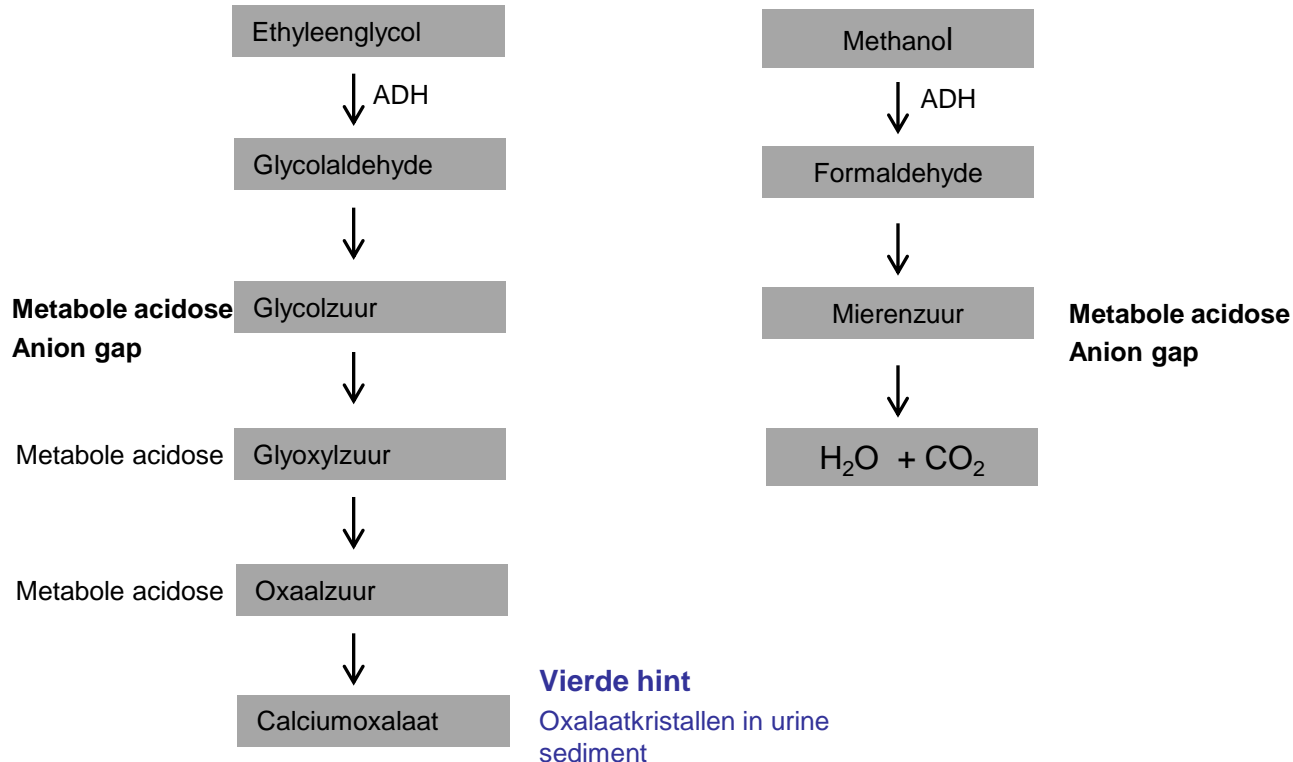
Fomepizol versus ethanol

Waar gaan we het over hebben:

- Presentie van patiënt met hoog risico op complicaties
- Moeilijkheden om de diagnose snel te stellen
- **Pragmatische oplossingen**
- Keuze van antidotum
- Wanneer hemodialyse (indicatie/stoppen)
- Take home messages

Fomepizol versus ethanol

Eerste hint de anion gap



Metabolisme van ethyleenglycol (EG) en methanol. ADH = alcoholdehydrogenase

Tweede hint specifieke symptomatologie

Calciumoxalaat kristallen slaan neer in organen maar vooral in de nier → **nierinsufficiëntie**

Mierenzuur is erg toxisch voor retina en nervus opticus → **visusstoornissen**



Fomepizol versus ethanol

Derde hint de osmol gap

Compound	Concentration (mg/L)	Osmolal Contribution (mOsm/kg H ₂ O)
Propylene glycol	1000 (13 mmol/L)	13
Ethylene glycol	1000 (16 mmol/L)	16
Isopropanol	1000 (17 mmol/L)	17
Acetone	1000 (18 mmol/L)	18
Ethanol	1000 (22 mmol/L)	22
Methanol	1000 (34 mmol/L)	34

Barceloux et al. Clinical Toxicology 2002; 40(4):415–446

Brent J. Clinical Toxicology 2010; 48:401-406



Fomepizol versus ethanol

Osmol gap

De osmol gap is het verschil tussen de gemeten plasma-osmolaliteit door vriespuntddaling en berekende plasma-osmolaliteit.

Berekende plasma-osmolaliteit $\text{mOsm/kg} = 2 ([\text{Na}^+ \text{ mmol/L}] + [\text{glucose mmol/L}] + [\text{ureum mmol/L}])$

normaalwaarde 275-300 mOsm/kg

normaal is osmol gap < 10 mOsm/kg

Anion gap

De anion gap is het berekende verschil tussen de gemeten kationen en anionen in mmol/L in het plasma:

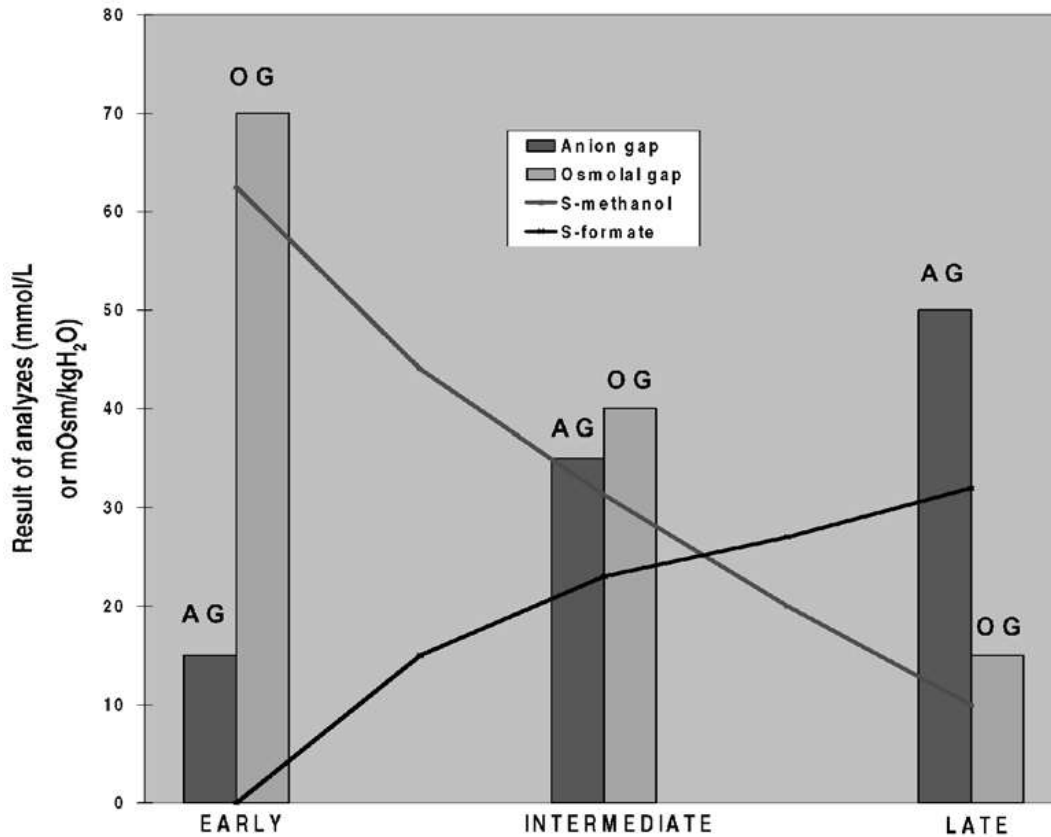
$\text{anion gap} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$

normaal is de anion gap van niet gemeten anionen < 12-13 mmol/L ($\pm 4 \text{ mmol/L}$),

is anion gap toegenomen dan moet je op zoek naar de ontbrekende anionen



Fomepizol versus ethanol

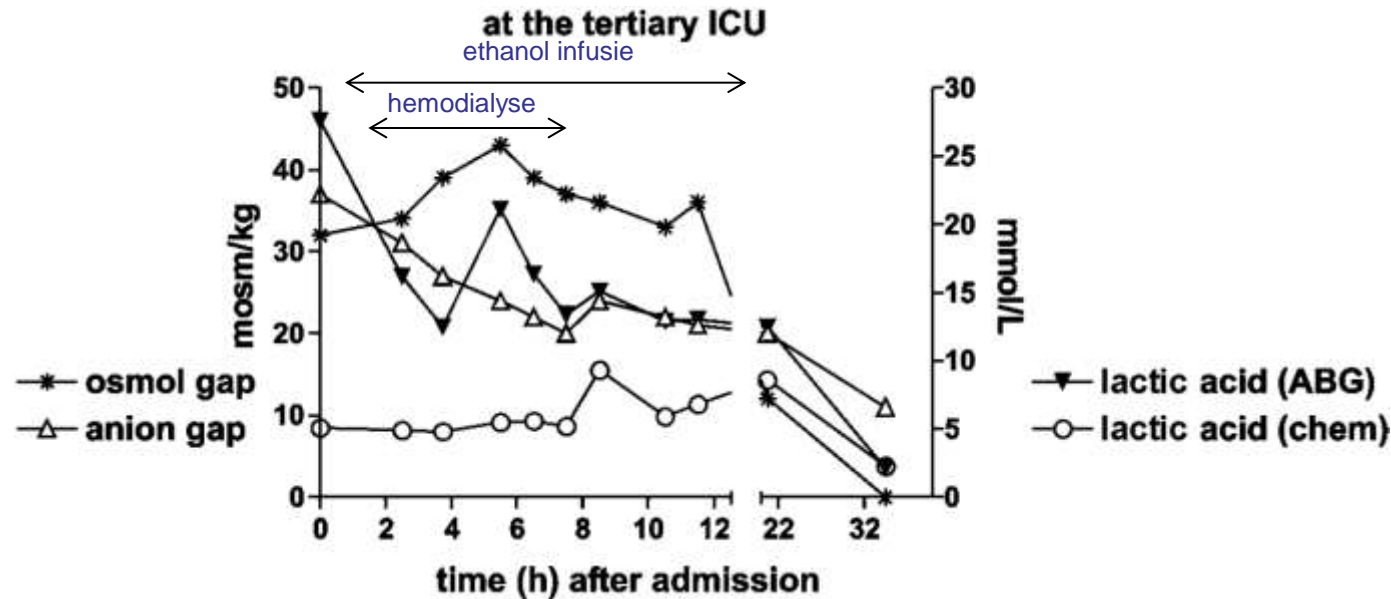


Hovda et al. Intensive Care Med (2004) 30:1842–1846



Casus 1 - Ingestie met ?

Man, 50 jaar (5): $T_0 = 27$ h na ingestie en 10 h na opname in verwijzend ziekenhuis.



Plasma lactaatconcentratie gemeten m.b.v. arterieel bloedgasapparaat (Rapidlab-865) en chemical chemistry analyzer (Vitros-250).

Wat vind u opmerkelijk aan het beloop?

Fijen JW, Kemperman H, F. F. Tessa Ververs FFT, Meulenbelt J. Intensive Care Med (2006) 32:626–627

Fomepizol versus ethanol

Waar gaan we het over hebben:

- Presentie van patiënt met hoog risico op complicaties
- Moeilijkheden om de diagnose snel te stellen
- Pragmatische oplossingen
- **Keuze van antidotum**
- Wanneer hemodialyse (indicatie/stoppen)
- Take home messages



Fomepizol versus ethanol

Criteria om met een antidotum te starten bij een ethyleenglycol- of methanolvergiftiging

1. **Plasmaconcentratie ≥ 200 mg/L** (3.2 mmol/L voor **ethyleenglycol** en 6.2 mmol/L voor **methanol**)
OF
2. **Recente** ingestie van toxische hoeveelheden ethyleenglycol of methanol en osmol gap > 10 mOsm/kg
OF
3. **Verdenking** van ethyleenglycol of methanol ingestie en tenminste 3 (voor ethyleenglycol vergiftiging) of 2 (voor methanol vergiftiging) van de volgende criteria:
 - **Arteriële pH < 7.3**
 - **Serum bicarbonaat < 20 mmol/L**
 - **Osmol gap > 10 mOsm/L**
 - **Oxalaat crystalluria (alleen bij ethyleenglycol)**

Barceloux et al. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1999; 37:537-560.

Barceloux et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40:415-446.

Fomepizol versus ethanol

Keuze van antidotum

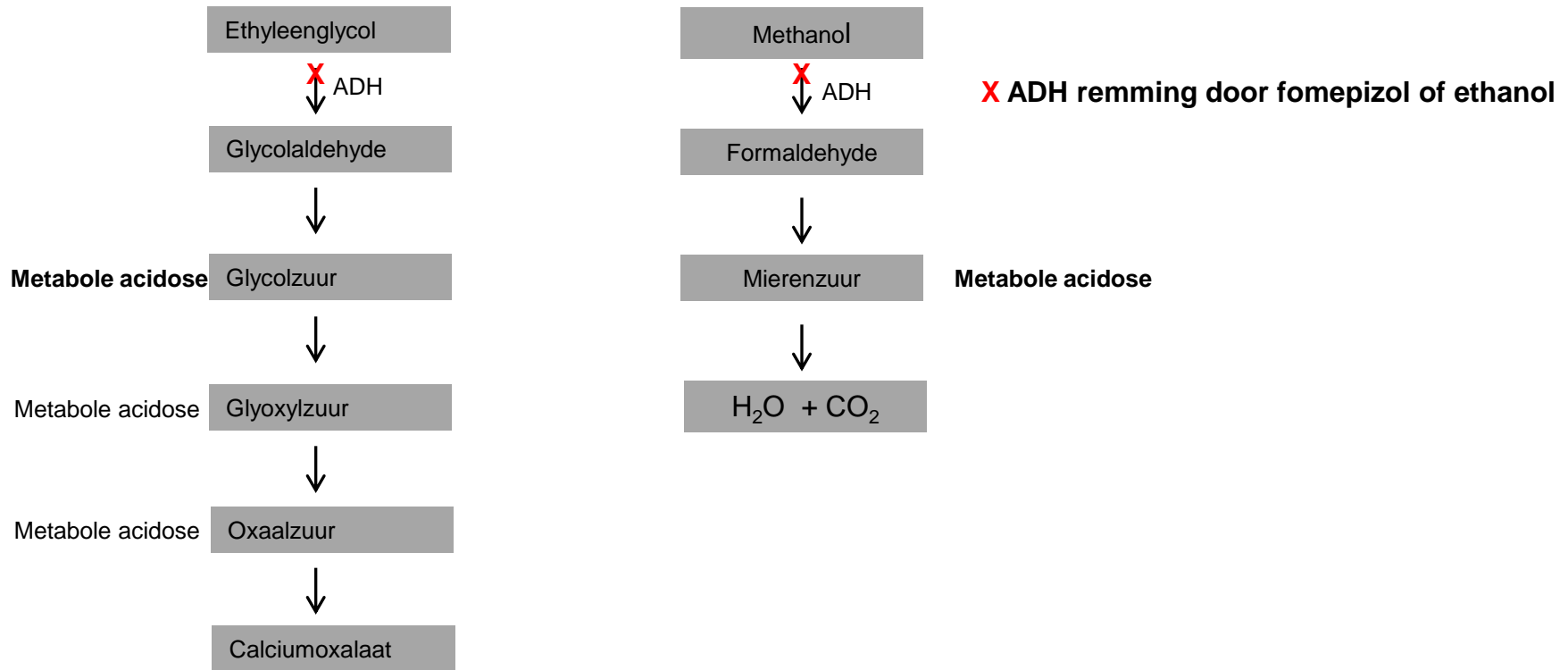
Er zijn 2 antidota:

- **Ethanol** is een competitieve substraat voor alcohol dehydrogenase (ADH) met hogere affiniteit voor ADH dan ethyleenglycol en methanol
- **fomepizole** (4-methylpyrazole) een ADH inhibitor

Door remming van het metabolisme via ADH wordt de productie van toxische metabolieten geremd.

Dus deze antidota moeten **zo snel** mogelijk worden toegediend als de diagnose methanol of ethyleenglycolvergiftiging is gesteld of als een zeer sterk vermoeden op zo'n vergiftiging is

Fomepizol versus ethanol



Metabolisme van ethyleenglycol (EG) en methanol. ADH = alcoholdehydrogenase

Dus de toxische metabolieten ontstaan niet?

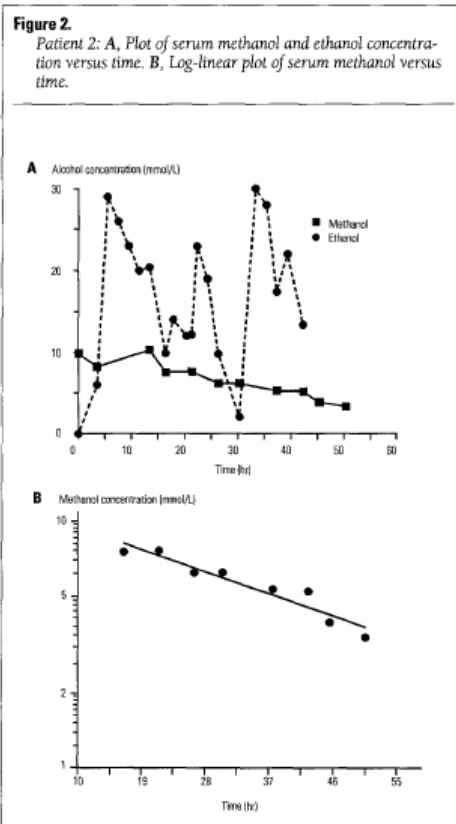
Toegediend in **vroege** fase wordt bij ethyleen glycol **nierinsufficiëntie** en bij methanol **visusstoornissen voorkomen**

Fomepizol versus ethanol

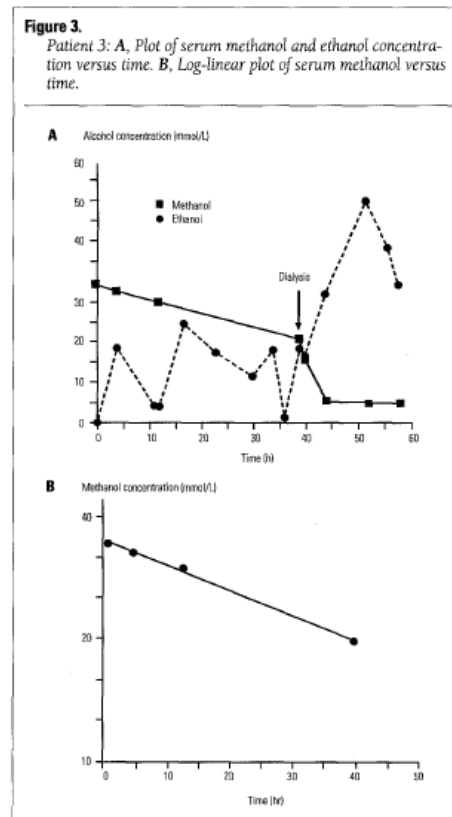
	Fomepizol	Ethanol
Voordelen	<ul style="list-style-type: none">• Hoge affiniteit voor ADH• Geringe bijwerkingen met name geen toename van depressie CZS zoals bij ethanol behandeling (vooral relevant bij kinderintoxicaties)• Monitoren van fomepizol bloedconcentraties is niet nodig (gestandaardiseerd toedieningsschema)• Opname op ICU minder vaak nodig• Het wordt geclaimd dat hemodialyse mogelijk niet nodig zou zijn maar dan is de duur van ziekenhuisbehandeling wel lang omdat de T1/2 erg verlengd wordt met antidota.	<ul style="list-style-type: none">• Goedkoop• Vrijwel in elke kliniek voorradig• Traditioneel antidotum: meer mensen met ervaring beschikbaar
Nadelen	<ul style="list-style-type: none">• Duur• Beperkt beschikbaar• Beperkte bewaar termijn (~ 3 jaar)• Minder ervaring mee dan met ethanol• Houd er rekening mee dat serum T1/2 van ethyleenglycol en methanol sterk wordt verlengd (overweeg ook hemodialyse).	<ul style="list-style-type: none">• Lagere affiniteit met ADH dan fomepizol• Observatie in ICU nodig daar met ethanolbehandeling CZS depressie toeneemt• Intensieve monitoring van ethanol concentratie nodig om de concentratie tussen 1-1,25 promille te houden.• Om ethanol geïnduceerde hypoglycemie tijds te behandelen dient glucose monitoring plaats te vinden.• Houd er rekening mee dat serum T1/2 ethyleenglycol en methanol sterk wordt verlengd (overweeg ook hemodialyse).

Fomepizol versus ethanol

Methanol intoxicatie
zonder dialyse
Let op: ethanol conc. en
toegenomen T $\frac{1}{2}$ methanol



Methanol intoxicatie
met dialyse →
snelle daling methanol conc.



Palatnick et al. Methanol half-life during ethanol administration: Implications for management of methanol poisoning. *Ann Emerg Med* 1995;26:202-207.

Fomepizol versus ethanol

Beatty et al. A Systematic Review of Ethanol and Fomepizole Use in Toxic Alcohol Ingestions. Emergency Medicine International:Volume 2013, Article ID 638057

Conclusies Beatty et al.:

- Adviseren verder onderzoek naar de relatieve voordelen van ethanol versus fomepizol bij de behandeling van toxische alcohol ingestie.
- Met de nu beschikbare informatie maakt het niet uit of fomipezol of ethanol als antidotum wordt gegeven.
- Andere factoren spelen nu mede een rol bij de keuze welk antidotum de voorkeur heeft, zoals:
 - kosten
 - efficiency
 - beschikbaarheid van antidotum
 - bekendheid met het gebruik van het antidotum bij toxische alcohol ingestie.

Fomepizol versus ethanol

Lepik et al. Adverse Drug Events Associated With the Antidotes for Methanol and Ethylene Glycol Poisoning: A Comparison of Ethanol and Fomepizole.

Ann Emerg Med. 2009;53:439-450

Conclusie Lepik et al.

Ondanks de beperkingen van de beschikbare onderzoekgegevens lijken bijwerkingen bij fomipezol minder op te treden dan bij ethanol.

Fomepizol versus ethanol

Waar gaan we het over hebben:

- Presentie van patiënt met hoog risico op complicaties
- Moeilijkheden om de diagnose snel te stellen
- Pragmatische oplossingen
- Keuze van antidotum
- Wanneer hemodialyse (indicatie/stoppen)
- Take home messages

Fomepizol versus ethanol

Ethyleenglycol start hemodialyse

- Serum ethyleenglycolconcentratie > 500 mg/L
- Ernstige osmol gap
- Metabole acidose met sterk toegenomen anion gap
- Relatieve indicaties:
 - Afname van vitale functies ondanks intensieve behandeling
 - Nierfalen
 - Verstoring van elektrolyten niet reagerend op conventionele therapie
 - Verkorting opnameduur

Stoppen hemodialyse als:

- Ethyleenglycolconcentratie < 200 mg/L
- Osmol gap < 20 mOsm/kg
- Anion gap genormaliseerd is
- Er kan rebound optreden (meestal < 24 uur)

Fomepizol versus ethanol

De serumhalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van ethyleenglycol

	Ethyleenglycol
Alleen ethyleenglycol	3-8,6 uur
Met antidotum ethanol	17-18 uur
Met antidotum fomepizol	14-20 uur
Met ethanol en dialyse	2,5-3,5 uur

Fomepizol versus ethanol

Methanol start hemodialyse

- Nieuwe visusdaling in welke vorm dan ook bij een patiënt met acidose of met een detecteerbare methanol concentratie.
- Serum methanolconcentratie > 500 mg/L
- Ernstige osmol gap
- Metabole acidose met sterk toegenomen anion gap
- Relatieve indicaties:
 - Afname van vitale functies ondanks intensieve behandeling
 - Nierfalen
 - Verstoring van elektrolyten niet reagerend op conventionele therapie
 - Verkorting opnameduur

Stoppen hemodialyse als:

- Methanolconcentratie < 200 mg/L
- Osmol gap < 20 mOsm/kg
- Anion gap genormaliseerd is
- Er kan rebound optreden (meestal < 24 uur)

Fomepizol versus ethanol

De serumhalfwaardetijd ($T_{1/2}$) van **methanol**

	methanol
Alleen methanol	1,5 -3,2 uur (lichte intoxicatie)
Alleen methanol	14-20 uur (milde intoxicatie)
Alleen methanol	24-30 uur (ernstige intoxicatie)
Met antidotum ethanol	30-52 uur
Met antidotum fomepizol	54-70 uur
Met ethanol en dialyse	2,8-3,5 uur

De halfwaardetijd van de metaboliet **formaldehyde** is 1-2 minuten.

Fomepizol versus ethanol

Take home messages

- Denk bij patiënt met nieuw ontstane neurologische verschijnselen of visusstoornissen en een ernstige metabole acidose aan een methanol/ethyleenglycol vergiftiging
- Bepaal Osmol- en anion gap
- Overweeg in vroeg stadium antidotum te starten. Je wint tijd!
- Bij geen ervaring in het gebruik van ethanol of fomepezol als antidotum dan heeft fomepizol de voorkeur.



Fomepizol versus ethanol

Dank u voor uw aandacht

Heeft u vragen?



Fomepizol versus ethanol

Fomepizol dosis	Route	Omschrijving
Oplaaddosis	Intraveneus	Intraveneus (aanbevolen route) 15 mg/kg, verdund tot minstens 100 mL normale zoutoplossing of 5% glucose en toegediend (per infuus) in 30 minuten.
Onderhoudsdosis	Oraal	De orale oplaaddosis fomepizol is 15 mg/kg.
	Intraveneus	Intraveneus 4x 10 mg/kg elke 12 uur, gevolgd door 15 mg/kg elke 12 uur tot ethyleenglycolconcentraties < 200 mg/L (3,2 mmol/L) en de patiënt asymptomatisch is. Bij patiënten met voortgaande problemen (acidose, nierinsufficiëntie) of met eind-organafalen kan het wenselijk zijn fomepizol toe te dienen tot ethyleenglycol concentraties niet meer detecteerbaar zijn.
	Oraal	De oplaaddosis wordt gevolgd door 5 mg/kg 12 uur later en vervolgens elke 12 uur 10 mg/kg tot plasma ethyleenglycolconcentraties niet meer detecteerbaar zijn.
Tijdens hemodialyse		Fomepizol is dialyseerbaar. Daarom dient fomepizol tijdens hemodialyse elke 4 uur toegediend te worden. Aan het eind van de hemodialyse dient onmiddellijk een nieuwe dosis fomepizol toegediend te worden, tenzij het minder dan 1 uur geleden is dat fomepizol is toegediend. Een halve dosis fomepizol wordt toegediend als de vorige dosis 1-3 uur geleden gegeven is en een hele dosis als fomepizol langer dan 3 uur geleden toegediend is. De daarop volgende dosis kan 12 uur later toegediend worden.

Streef plasmaconcentratie voor fomepizol is > 0,8 mg/L

Fomepizol versus ethanol

De streef plasma ethanolconcentratie is 1,0 -1,25 g/L (= 22 - 27 mmol/L of 1,0-1,25 promille):

Ethanol dosis	Route	Niet-drinker	Chronische ethanolgebruiker
Oplaaddosis	Intraveneus (10%)	600-700 mg/kg [bre2, had]	
		750-1000 mg/kg	750-1000 mg/kg
		7,5-10 mL/kg	7,5-10 mL/kg
Onderhoudsdosis	Oraal (40%, 80% zuiver)	2,5 mL/kg	
	Intraveneus (10%)	66 mg/kg/uur	154 mg/kg/uur
		0,66 mL/kg/uur	1,54 mL/kg/uur
Onderhoudsdosis tijdens hemodialyse	Oraal (40%, 80% zuiver)	0,22 mL/kg/uur	0,51 mL/kg/uur
	Intraveneus (10%)	169 mg/kg/uur	257 mg/kg/uur
		1,69 mL/kg/uur	2,57 mL/kg/uur
	Oraal (40%, 80% zuiver)	0,56 mL/kg/uur	0,86 mL/kg/uur
Oplaaddosis	$LG \times Vd \times (E_{gew} - E_{gem})$		
Onderhoudsdosis	$LG \times MEC \times E_{gew} / (MM + E_{gew})$		
Tijdens hemodialyse	0,15 g/kg/uur (1,9 mL/kg/uur van een 10% oplossing) extra bij de berekende onderhoudsdosering.		

LG: lichaamsgewicht (kg)

Vd: verdelingsvolume (0,6 L/kg)

E_{gew} : gewenste ethanolconcentratie (1000-1500 mg/L)

E_{gem} : gemeten ethanolconcentratie

MEC: maximale enzymatische capaciteit (0,075 g/kg/uur bij kinderen en niet-drinkers, 0,125 g/kg/uur bij incidentele ethanolgebruikers en 0,175 g/kg/uur bij alcoholisten)

MM: Michaelis-Menten-constante (0,138 g/L)

Fomepizol versus ethanol

- Toediening van **folinezuur**, co-factor in metabolisme van methanol:
 - Folinezuur (dosis 4-6 dd 50 mg i.v. gedurende behandeling van intoxicatie) versnelt de omzetting mierenzuur in CO₂.
Dierexperimenten en humane lever homogenaten suggereren dat folinezuurtoediening gunstig zou kunnen zijn.
- Toediening van pyridoxine en thiamine, co-factoren in het ethyleenglycol metabolisme:
 - Pyridoxine (4 dd 50 mg i.v. gedurende 24-48 uren) bevordert metabolisme van glyoxylaat in glycine
 - Thiamine (4 dd 100 mg i.v. gedurende 24-48 uren) bevordert omzetting van glycolzuur in het niet toxische α -hydroxy- β -keto adipate, waardoor er minder oxaalzuur wordt gevormd
- Bewijs dat toedienen van co-factoren de prognose van de patiënt verbetert is niet geleverd

Fomepizol versus ethanol

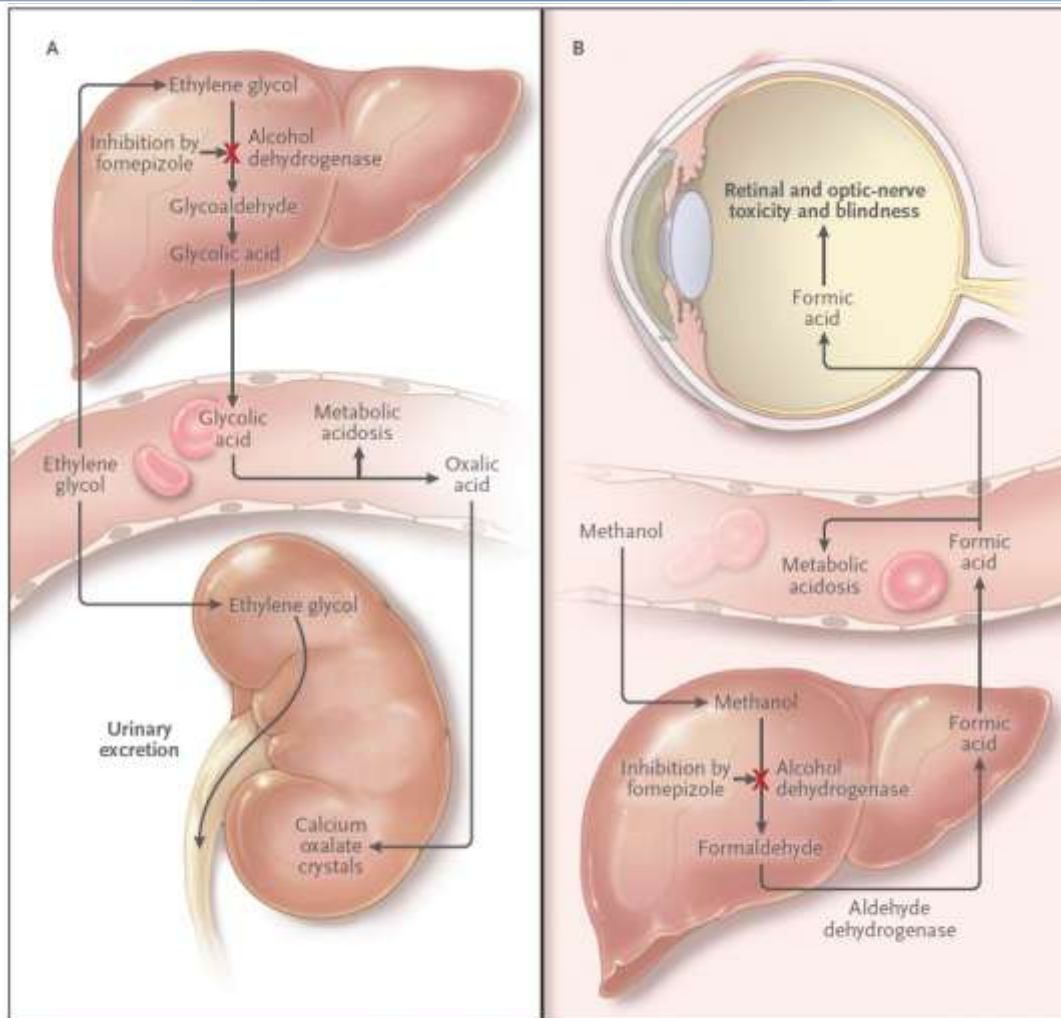
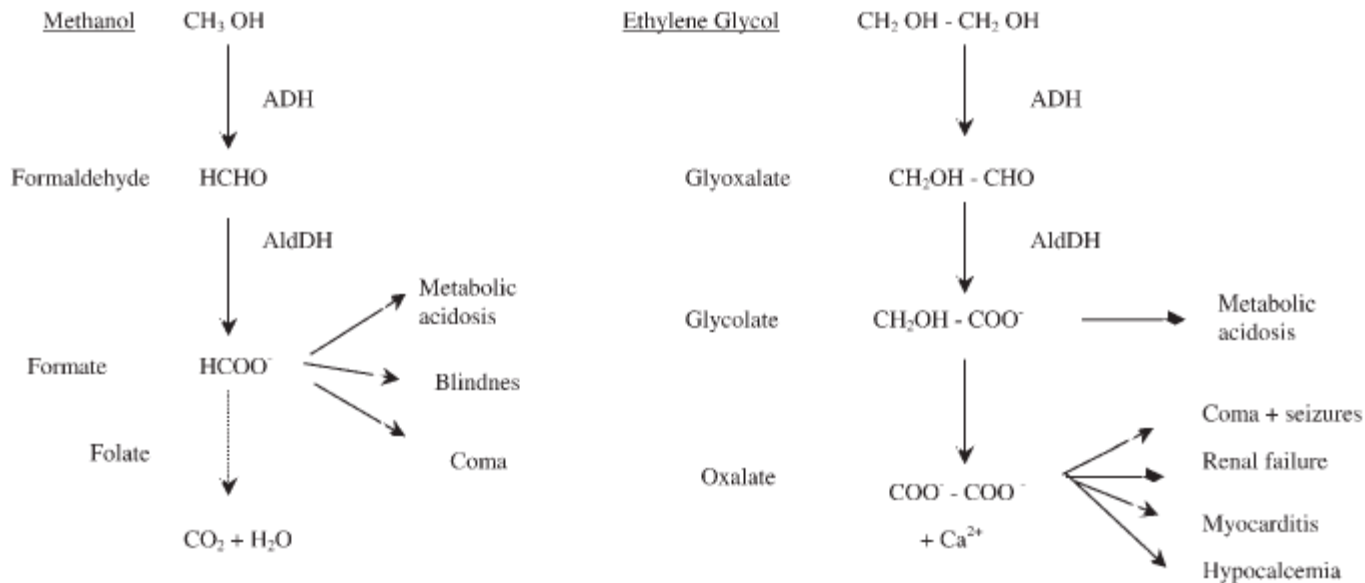


Figure 1. Effect of Fomepizol on the Pathophysiological Effects of Poisoning from Ethylene Glycol and Methanol.

Panel A shows the metabolic transformation of ethylene glycol to glycolic acid, which is responsible for metabolic acidosis. Glycolic acid is further metabolized through the intermediate glyoxylic acid to oxalic acid. When the solubility product of calcium oxalate is exceeded, precipitates form in the renal tubules, causing acute kidney injury. In severe cases, calcium oxalate crystals deposit diffusely in multiple organs. Panel B shows similar effects of fomepizol on methanol metabolism.

Brent et al. N Engl J Med 2009;360:2216-23.

Fomepizol versus ethanol



Fomepizol versus ethanol

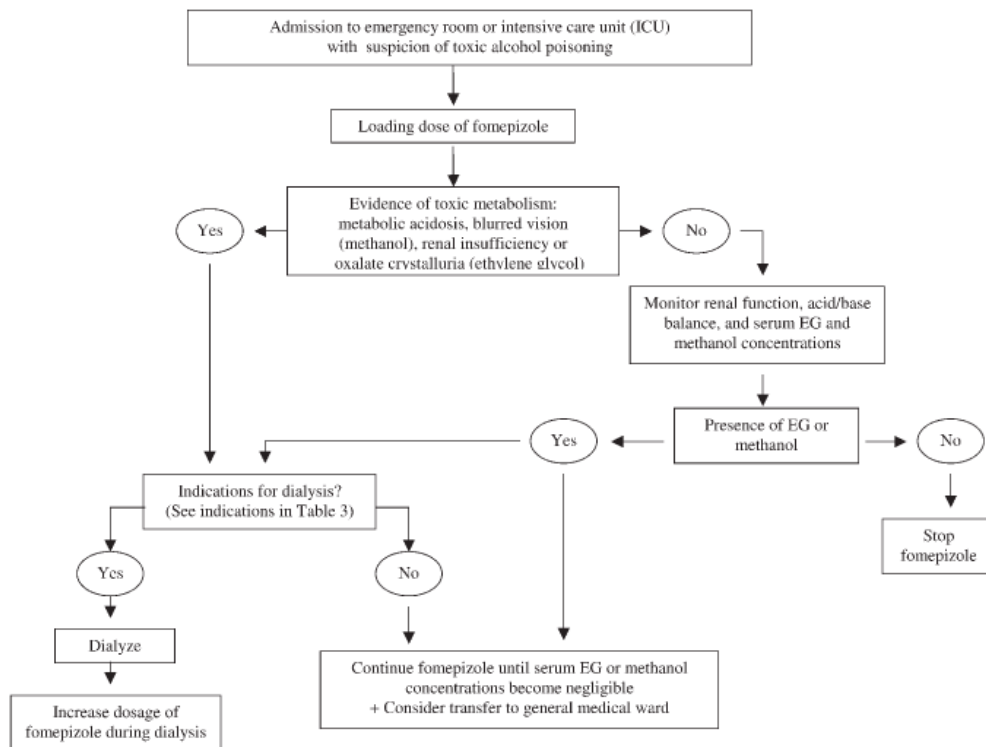


Fig. 2 Proposed algorithm for treatment of EG and methanol-poisoned patients. This algorithm is based on series and case reports.

Fomepizol versus ethanol

Table 2 Toxicokinetic parameters of ethylene glycol and methanol and their modifications in relation to hemodialysis or antidota treatment.

	Ethylene glycol	Methanol
Lethal dose	1.4–1.6 ml/kg	1.2 ml/kg (risk of blindness: 10–15 ml)
Molecular weight	62.4 g	32.04 g
Distribution volume	0.5–0.8 l/kg	0.6–0.77 l/kg
Elimination	Zero or 1st order	Zero order
Total body clearance	70 ml/min	11 ml/min
Renal clearance ^a	17–39 ml/min	1 ml/min
Half-life + fomepizole	~20 h	~54 h
+ ethanol	11–18 h	30–52 h
Half-life under dialysis	150–210 min	197–219 min
Dialysis clearance ^b	192–210 ml/min	95–176 ml/min
Main metabolite clearance ^c	254 ml/min	223 ml/min

^a Dependent on renal function

^b Dependent on blood flow during hemodialysis

^c Glycolate regarding ethylene glycol and formate regarding methanol

Fomepizol versus ethanol

Indicatie tot hemodialyse

Ethylene glycol poisoning:

Arterial pH $<7.10^9$ or 7.25–7.30 [16]

Drop in arterial pH >0.05 resulting in a pH outside the normal range despite bicarbonate infusion

Inability to maintain arterial pH >7.3 despite bicarbonate therapy

Decrease in bicarbonate concentration >5 mmol/l, despite bicarbonate therapy

Renal failure (serum creatinine concentration >265 $\mu\text{mol/l}$ or rise in the serum creatinine by >90 $\mu\text{mol/l}$ [10])

Deteriorating vital signs despite intensive supportive care

Initial plasma e.g., concentration ≥ 0.5 g/l (8.1 mmol/l) unless fomepizole is administered in the absence of both renal dysfunction and significant acidosis^a

Methanol poisoning:

Initial arterial pH $<7.10^9$ or 7.25–7.30 [16]

Drop in arterial pH >0.05 resulting in a pH outside the normal range despite bicarbonate infusion

Inability to maintain arterial pH >7.3 despite bicarbonate therapy

Decrease in bicarbonate concentration >5 mmol/l, despite bicarbonate therapy

Visual impairment

Renal failure

Deteriorating vital signs despite intensive supportive care

Initial plasma methanol concentration ≥ 0.5 g/l (15.6 mmol/l)^a

Rate of methanol decline <0.1 g/l (3.1 mmol/l) per 24 h

^a The recommendation for routine hemodialysis on the basis of serum concentrations alone has been recently called into question