

Butlletí d'Antídots de Catalunya

Vol. 1, núm. 2 · juny - setembre de 2018



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'Antídots de Catalunya

- Utilització de l'EDTA i altres quelants en la intoxicació per plom (saturnisme).
- Intoxicació per fluoropirimidines.

Utilització de l'EDTA i altres quelants en la intoxicació per plom (saturnisme) ■

Santiago Nogué Xarau. Secció de Toxicologia Clínica,
Àrea d'Urgències, Hospital Clínic de Barcelona.

Nuria Corominas. Servei de Farmàcia, Hospital Clínic
de Barcelona.

■ Introducció

La intoxicació per plom o saturnisme sol ser d'origen laboral, però també pot originar-se a l'ambient domèstic o per contaminació alimentària. Des del punt de vista toxicològic, s'ha de distingir entre el plom metàl·lic i els seus compostos inorgànics, com el monòxid de plom o litargiri, el triòxid o mini, el carbonat o cerussa, i els seus derivats orgànics, com el tetraetil o el naftenat de plom.

■ Fonts d'exposició al plom

Els processos laborals amb risc més elevat d'exposició al plom són els que corresponen a la seva fosa, soldadura, poliment d'aliatges, recuperació de bateries, pigments, antioxidants, esmalts per a ceràmica i vidre, i remoció de pintures velles. Les fonts més importants de plom orgànic són alguns olis lubricants amb naftenat i, fins fa poc, les gasolines, però aquest risc s'ha reduït amb els nous tipus de combustibles.

La contaminació alimentària acostuma a provenir d'antigues canalitzacions de plom que vehiculen aigua domèstica amb un pH àcid, i dels vins a granel i aliments o begudes àcides dipositats en recipients de fang o ceràmica que contenen sals de plom. També s'han descrit intoxicacions plúmbiques en nens en edat preescolar, quan tenen l'hàbit d'arrencar i mastegar trossos de pintura escantellada de les parets d'habitatges antics. També és possible el saturnisme quan s'ingereixen «medicaments» amb plom, com pot passar en el cas de la medicina ayurvèdica.

■ Mecanisme d'acció

El plom es combina amb grups sulfhidril de les proteïnes i amb altres grups per inhibir diversos sistemes enzimàtics i funcions fisiològiques, especialment mitocondrials. Una de les repercussions més importants és la inhibició de la síntesi de l'hem dels eritroblastos de la medulla òssia, quan actua sobre l'enzim àcid deltaminolevulínic-deshidrasa i l'enzim ferroquelatasa, que comporta la disminució de la producció d'eritrocits i l'escurçament de la seva vida mitjana.

■ Quadre clínic

La ingesta aguda de plom és excepcional però possible (p. ex., de mini). Produeix vòmits, dolors abdominals i diarrea, i s'hi poden objectivar hemòlisi, citòlisi hepàtica i afecció tubular renal. En casos molt greus es podria produir una depressió del sistema nerviós central (SNC).

En la intoxicació crònica hi ha una fase d'impregnació, en la qual els pacients es troben asimptomàtics, però ja poden tenir alteracions biològiques amb concentracions de plom en sang entre 30 i 50 µg/dL. Es pot observar el dipòsit gris blavós de sulfur de plom a la vora lliure de les genives, que es coneix com a rivet de Burton.

La fase clínic es caracteritza inicialment per astènia, debilitat, miàlgies i irritabilitat. La repercussió hematològica es manifesta, amb concentracions de plom en sang a partir de 50 µg/dL, mitjançant una anèmia normocítica i lleugerament hipocromàtica, acompanyada de sideroblastos, reticulocitosi, hipersiderèmia i puntejat basòfil. Com a signes digestius, els pacients esmenten l'anorèxia i el restrenyiment i, en casos greus, dolors abdominals i vòmits.

Des del punt de vista neurològic destaca l'afecció del SNC, que és molt més freqüent en el cas dels nens.

També s'observen alteracions de la memòria, irritabilitat, dificultats de concentració i cefalees, que poden evolucionar, amb signes d'hipertensió endocranial. En el cas dels adults, és freqüent la polineuropatia de predomini motor i a les extremitats superiors, amb una característica paràlisi radial, mentre que les concentracions de plom en sang solen ser en aquesta fase de més de 70 µg/dL.

Els derivats orgànics del plom tenen afinitat prioritària pel SNC i causen cefalea, insomni, síndrome maníaca i agitació i, en casos molt greus, convulsions i coma. No sol haver-hi anèmia ni alteracions en les porfirines, i les concentracions de plom en sang i orina són relativament baixes.

■ Tractament

En la intoxicació aguda per plom (ingesta oral), el tractament inicial es basa en les mesures de descontaminació digestiva habituals (buidatge gàstric i carbó activat), i en la intoxicació crònica, en la supressió de la font contaminant. En qualsevol cas, s'ha de decidir si, a més, s'aplica un tractament amb quelants, els quals formen complexos inerts i estables amb el plom que, majoritàriament, s'excreten per via renal. En les intoxicacions agudes o cròniques en les quals el malalt sigui simptomàtic o tingui signes de toxicitat biològica o amb plumbèmies de més 50 µg/dL, s'ha d'instaurar sempre el tractament quelant.

■ Quelació en el saturnisme

El quelant de primera elecció en una intoxicació per plom és l'EDTA càlcic disòdic. Des de la seva introducció com a tractament, a començament dels anys cinquanta, es disposa d'una àmplia experiència d'ús de l'EDTA càlcic disòdic, que mostra excel·lents resultats en el saturnisme. Es tracta d'un agent quelant que s'uneix fortament al plom extracel·lular i forma un compost molt estable, soluble i no ionitzat,

que és excretat ràpidament per l'orina mitjançant filtració glomerular.

L'EDTA càlcic disòdic és pràcticament inabsorbible per via oral. S'administra en perfusió endovenosa lenta, cada 12 hores, a dosis d'1 g en 500 ml de sèrum salí fisiològic (SSF) o sèrum glucosat (SG) al 5% (màx. 75 mg/kg/dia) per a adults i de 25-50 mg/kg/dia per a nens, segons la plumbèmia. En el cas de pacients pediàtrics, l'administració del quelant també es realitza diluint-lo en SSF o SG al 5%, amb una concentració màxima de 5 mg/ml. Aquesta tanda de tractament s'administra durant 5 dies i pot tornar a repetir-se després d'almenys dos dies d'interrupció.

En cas d'encefalopatia, la prevalença de la qual és molt més elevada en els nens, cal administrar el quelant esmentat lentament per via endovenosa (en infusió contínua) o bé per via intramuscular (dosi de 250 mg/m²/4 h) per evitar l'augment de la concentració de plom en el SNC i disminuir el risc d'edema cerebral. Alguns autors n'aconsellen l'administració combinada amb dimercaprol (BAL) a dosi de 4 mg/kg per via intramuscular profunda cada 4 hores durant 2-7 dies, segons els nivells de plom. Cal assenyalar que BAL és un quelant que s'administra únicament per via intramuscular (injecció molt dolorosa) i que té un perfil de toxicitat considerable, per la qual cosa l'ús com a tractament cada vegada és més limitat.

L'efecte advers més important de l'EDTA càlcic disòdic és la nefrotoxicitat (proteïnúria, oligúria), que usualment es reverteix quan finalitza el tractament i que pot ser reduïda assegurant una adequada hidratació durant el tractament amb l'esmentat antídote. La necrosi tubular renal atribuïble a aquest agent s'ha relacionat amb dosis que superen les màximes recomanades. Altres efectes adversos comunicats, la majoria dels quals són poc comuns, inclouen el mal de cap, fatiga, miàlgia, anèmia, mielosupressió transitòria, canvis a l'electrocardiograma i símptomes gastrointestinals.

Amb més freqüència, s'han comunicat elevacions lleus de les concentracions sèriques d'alanilamino-transferasa (ALT) o aspartatoamino-transferasa (AST) i disminucions en les concentracions sèriques de fosfatasa alcalina, que generalment tornen a la normalitat dins de les 48 hores posteriors a la interrupció del tractament. En general, l'EDTA càlcic disòdic és un fàrmac ben tolerat si se'n respecten les condicions d'administració i la posologia recomanades, i l'experiència sobre això a l'Hospital Clínic de Barcelona és molt positiva.

Tant en les intoxicacions cròniques amb plumbèmies de menys de 50 µg/dL com en les agudes, després d'haver completat el tractament amb EDTA, es pot utilitzar la d-penicil·lamina oral. No obstant això, aquest fàrmac s'està substituint per agents més eficients i segurs, com són els àcids dimercaptosuccínic (DMSA) i dimercaptopropanosulfònic (DMPS), considerats actualment els quelants orals de primera línia. Amb l'excepció de la d-penicil·lamina, els altres quelants esmentats no es troben comercialitzats a Espanya.

No s'ha demostrat que els quelants siguin útils en la intoxicació per compostos orgànics de plom.

■ Bibliografia

Aaseth J, SKaug MA, Cao Y, Andersen O. Chelation in metall intoxication-Principles and paradigmes. *J Trace Elem Med Biol* 2015;31:260-6

Blanusa M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidots of metall toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Curr Med Chem* 2005;12:2771-94.

Calcium edetate disodium®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales. [citad 10 juny 2018]. Disponible a: <https://mse.aemps.es/mse>.

Fernández S, Pollio GA, Domínguez V, Nogué S, Torra M, Cardellach F. Brote de saturnismo asociado a un tratamiento basado en la medicina ayurvédica. *Med Clin (Barc)* 2015;144:166-9.

Nogué S. Metales. A: Rozman C. *Medicina Interna*. Elsevier (Barcelona) 2016; 2488-9.

Intoxicació per fluoropirimidines ■

Berta Renedo Miró. Servei de Farmàcia, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

■ Introducció

Les fluoropirimidines, com 5-fluorouracil (5-FU) i el seu profàrmac oral, capecitabina, són citostàtics antimetabòlits que s'usen àmpliament en el tractament de diferents càncers, com ara el colorectal, el de mama, el gàstric i el de cap i coll, entre d'altres.

En general, les fluoropirimidines són citostàtics ben tolerats amb una toxicitat controlable. Els seus principals efectes adversos són mielosupressió, toxicitat gastrointestinal (diarrea, mucositis, nàusees) i toxicitat dermatològica, principalment en forma de síndrome mà-peu. Ara bé, hi ha una proporció important de pacients, entre un 10% i un 40% segons els estudis, que pateixen toxicitats greus (de grau 3 o superior) durant el tractament amb fluoropirimidines, especialment citopènies i mucositis, tot i que també poden aparèixer altres toxicitats menys freqüents (< 10%) però potencialment greus, com neurotoxicitat (somnia, parestèsia, atàxia cerebel·losa) o cardiotoxicitat. Sovint, el tractament d'aquestes toxicitats comporta interrompre un tractament potencialment eficaç o suspendre'l, amb les repercussions que això pot tenir en un pacient amb càncer. A més, la toxicitat greu per fluoropirimidines està associada a una mortalitat d'entre un 0,5% i un 1%.¹

■ Mecanisme d'acció i metabolisme

El 5-FU és un anàleg de l'uracil, una de les quatre bases nitrogenades que formen l'RNA. És un

profàrmac que requereix un metabolisme intracel·lular per donar lloc als seus metabòlits actius, monofosfat de fluorodesoxiuridina (FdUMP), trifosfat de fluorodesoxiuridina (FdUTP) i trifosfat de fluorouridina (FUTP), els quals són responsables de l'acció citotòxica del fàrmac. L'FdUMP actua inhibint la timidilat sintetasa, enzim que té un paper clau en la replicació i reparació del DNA; l'FdUTP s'incorpora erròniament al DNA i produeix el trencament de les cadenes, mentre que l'FUTP s'incorpora a l'RNA i n'altera el correcte processament i funció. En conjunt, produeixen un dany cel·lular irreparable que acaba comportant la citòlisi.²

L'enzim limitant del catabolisme de les fluoropirimidines és la dihidropirimidina-deshidrogenasa (DPD), la qual té un paper clau tant en l'efectivitat antineoplàstica com en la toxicitat d'aquests fàrmacs. Més del 80% de la dosi de fluoropirimidines administrada és degradada ràpidament en el fetge per l'enzim DPD. Un petit percentatge, aproximadament un 10%, s'elimina directament per via renal i només entre un 1% i un 3% del 5-FU administrat es transforma en metabòlits actius responsables de l'acció farmacològica.³

■ Factors de risc

La toxicitat de les fluoropirimidines està directament relacionada amb l'exposició i, per tant, qualsevol factor que augmenti l'exposició al fàrmac augmentarà el risc de toxicitat. Hi ha una gran variabilitat interindividual en el risc de toxicitat que s'explica per diferents factors.

D'una banda, s'ha observat que determinades característiques clíniques del pacient, concretament la superfície corporal, la funció renal i l'edat, s'associen a més risc de desenvolupar toxicitat greu precoç en pacients tractats amb capecitabina.¹

Un altre factor que pot contribuir a la variabilitat és l'existència de polimorfismes genètics. Els més

estudiats són els del gen DPYD, que codifica per l'enzim DPD, responsable del catabolisme de més del 80% de la dosi de fluoropirimidina administrada. S'estima que entre un 3% i un 5% de la població presenta un dèficit parcial de DPD, cosa que comporta fins a un 50% menys d'activitat enzimàtica i, per tant, un risc important de presentar toxicitat greu –o fins i tot, mortal– associada al tractament amb fluoropirimidines. Hi ha diferents estudis que han demostrat que entre el 39% i el 61% dels pacients que han patit toxicitat greu associada a fluoropirimidines presenten una activitat reduïda de l'enzim DPD. La causa principal del dèficit de DPD són els polimorfismes genètics del gen DPYD. Es tracta d'un gen molt polimòrfic, del que s'han descrit més de 35 polimorfismes diferents, si bé més de la meitat dels casos de deficiència de DPD estan relacionats amb quatre variants del gen: DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G i c.1236G>A.^{3,4}

D'altra banda, una altra causa que pot conduir a un augment de l'exposició a fluoropirimidines i, per tant, a una més gran toxicitat, és la interacció farmacològica, potencialment mortal, amb l'antiviral brivudina (Nervinex®), de la qual hi ha alguns casos publicats.^{5,6,7} L'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha elaborat dues notes informatives en què alerta els professionals sanitaris de la importància d'aquesta interacció, ja que el sistema espanyol de farmacovigilància ha rebut notificacions de casos mortals associats a l'administració conjunta d'aquests fàrmacs.⁸

La brivudina és un nucleòsid anàleg de la timidina amb una activitat potent contra el virus de la varicel·la-zòster. Aquest fàrmac està autoritzat per al tractament precoç de l'herpes zòster en pacients adults immunocompetents,⁹ i presenta l'avantatge respecte a l'aciclovir que s'administra en una única presa diària i que no requereix ajustament de la dosi en cas d'insuficiència renal. La brivudina es metabolitza en els microsomes hepàtics i dona lloc a

metabòlits inactius que s'eliminen per l'orina però el metabòlit principal, el bromovinil uracil (BVU), a través de la unió covalent a la DPD, produeix una inhibició irreversible de l'enzim. En conseqüència, la principal via metabòlica de les fluoropirimidines queda inhibida i es produeix un augment de la semivida i de les concentracions plasmàtiques, que poden arribar a incrementar entre 5 i 15 vegades respecte al valor normal, fet que dona lloc a una toxicitat important, principalment hematològica i gastrointestinal. L'activitat enzimàtica normal de la DPD no es recupera fins a quatre setmanes després i, per tant, és necessari respectar un interval mínim de quatre setmanes entre la finalització del tractament amb brivudina i l'administració de fluoropirimidines.⁷

■ Tractament

Fins fa pocs anys, el tractament en cas de sobreexposició a fluoropirimidines es limitava a mesures de suport, incloent-hi l'administració de factors estimulants de colònies, antibiòtics, antiemètics, fluids intravenosos i monitoratge en una unitat de cures intensives, si bé l'eficàcia d'aquestes mesures és molt baixa.

Antídote

El desembre de 2015 l'Administració de Fàrmacs i Aliments (FDA) dels Estats Units va aprovar el primer fàrmac per al tractament de la sobreexposició a fluoropirimidines, el triacetat d'uridina (Vistogard®). Aquest fàrmac està autoritzat per al tractament de pacients adults i pediàtrics amb intoxicació per 5-FU o capecitabina o que presentin toxicitat greu o potencialment mortal en les 96 hores posteriors a la finalització de la infusió de 5-FU o a l'administració de capecitabina.¹⁰

El triacetat d'uridina és un profàrmac acetilat de la uridina que presenta una elevada biodisponibilitat oral i, un cop absorbit a l'estómac, és hidrolitzat

ràpidament a uridina per esterases inespecífiques presents al torrent sanguini. L'excés d'uridina circulant és trifosforilat i es forma el trifosfat d'uridina (UTP), el qual competeix amb l'FUTP, un dels metabòlits actius del 5-FU, per incorporar-se a l'RNA. Al prevenir la incorporació de l'FUTP a l'RNA, s'aconsegueix atenuar el dany cel·lular causat per les fluoropirimidines, especialment hematològic i gastrointestinal.^{11,12}

Assaigs clínics

Les dades d'eficàcia i seguretat del triacetat d'uridina provenen de dos estudis oberts, multicèntrics, d'un sol braç. En un es van incloure pacients que haguessin rebut una sobredosi de 5-FU o capecitabina (n = 147) i en l'altre, pacients que presentessin aparició precoç de toxicitat greu (n = 26), definida com aquella toxicitat que es presenta en les 96 hores posteriors a l'administració de 5-FU o durant els 14 dies del cicle de capecitabina. En total, es van incloure 173 pacients adults i pediàtrics que van rebre tractament amb triacetat d'uridina (dosi per a adults: 10 g/6 h per 20 dosis; dosi pediàtrica: 6,2 g/m²/6 h per 20 dosis) tan aviat com va ser possible des de la detecció de la sobredosi o l'aparició de la toxicitat. La variable d'eficàcia primària va ser la supervivència o reinici de la quimioteràpia durant el període de seguiment de trenta dies. Com a comparador es va utilitzar una cohort de control històrica de pacients tractats amb mesures de suport obtinguda a partir de la revisió dels casos publicats a la literatura o notificats a les autoritats sanitàries (FDA, ISMP). Dels 173 pacients tractats amb triacetat d'uridina, 158 (94%) van sobreviure, en comparació amb una supervivència de només 4 dels 25 pacients (16%) de la cohort de control històrica. A més, dels 141 pacients que van patir sobredosi i que eren candidats a reiniciar la quimioteràpia, 53 (38%) ho van poder fer abans de trenta dies. Cal destacar que dels 26 pacients que van rebre triacetat d'uridina per toxicitat precoç, 18 van

iniciar el tractament durant les 96 hores posteriors a la finalització de la infusió de 5-FU i el 100% d'aquests pacients van sobreviure. En canvi, només 3 dels 8 pacients (37,5%) que van iniciar el tractament després de 96 hores van sobreviure. En general, el tractament amb triacetat uridina es va tolerar bé. Els efectes adversos notificats amb una incidència \geq 2% van ser vòmits (n = 14; 8,1%), nàusees (n = 8; 4,6%) i diarrea (n = 6; 3,5%).¹³

Posologia

La pauta d'administració és de 10 g per a pacients adults o 6,2 g/m² per a pacients pediàtrics cada 6 hores per a un total de 20 dosis, administrat amb aliments o sense. Es recomana barrejar el contingut del sobre amb un aliment de textura cremosa com iogurt o compota de fruita. En cas necessari, es pot administrar per sonda nasogàstrica o gastrostomia. No requereix ajust de dosi per insuficiència renal o hepàtica.¹⁰

Disponibilitat

Vistogard®, caixa de 20 sobres de 10 g, està comercialitzat als Estats Units pel laboratori Wellstat Pharmaceuticals. A Espanya no està comercialitzat i, per tant, per aconseguir el medicament cal sol·licitar l'autorització via medicació estrangera a l'AEMPS i a continuació contactar amb el laboratori fabricant per telèfon (Wellstat Safety Hotline: 1-240-479-1073) per tal de gestionar l'enviament de la medicació.

■ Bibliografia

¹ Meulendijks D, van Hasselt JG, Huitema AD, van Tinteren H, Deenen MJ, Beijnen JH, et al. Renal function, body surface area, and age are associated with risk of early-onset fluoropyrimidine-associated toxicity in patients treated with capecitabine-based anticancer regimens in daily clinical care. *Eur J Cancer*. 2016;54:120-30.

² Longley D, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3:330-8.

³ Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol*. 2017;28(12):2915-22.

⁴ Boisdrón-Celle M, Capitain O, Faroux R et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: assessment of a multiparametric approach. *Semin Oncol*. 2017; 44(2):159-160.

⁵ Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S, Ludwig C. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol*. 2009;48(4):631-3.

⁶ Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárceñas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):55-8.

⁷ García Fernández V, Garrido Arévalo M, Labrada González E, Hidalgo Correa FJ. Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. *Farm Hosp*. 2013;37(1):72-3.

⁸ Nota informativa MUH (FV), 9/2017. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/NI-MUH_FV_09-2017-brivudina-Nervinex.htm

⁹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Ficha técnica de Nervinex 125 comprimidos. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64917/FT_64917.html [citad 30 agost 2018]

¹⁰ Vistogard® prescribing information. Food and Drug Administration. Disponible a: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208159s000lbl.pdf [citad 30 agost 2018].

¹¹ Cada DJ, Mbogu U, Bindler RJ, Baker DE. Formulary drug review: uridine triacetate. *Hosp Pharm*. 2016;51(6):484-8.

¹² Ison G, Beaver JA, McGuinn WD Jr, Palmby TR, Dinin J, Charlab R. FDA approval: uridine triacetate for the treatment of patients following fluorouracil or capecitabine overdose or exhibiting early-onset severe toxicities following administration of these drugs. *Clin Cancer Res*. 2016;22(18):4545-9.

¹³ Ma WW, Saif MW, El-Rayes BF, Fakhri MG, Cartwright TH, Posey JA. Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer*. 2017;123(2):345-56.

© 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Neus Rams

Subdirector: Josep Davins

Comitè editorial: Raquel Aguilar, Antoni Broto, Edurne Fernández de Gamarra, Milagros García, M. José Gaspar, Anna M. Jambrina, Lúcia Martínez, Santiago Nogué, Manel Rabanal.

Subscripcions: Si voleu rebre aquest butlletí caldrà que ens feu arribar una petició per correu electrònic a l'adreça electrònica butlletiantidots@gencat.cat, indicant el vostre nom i l'adreça de correu electrònic on voleu rebre el butlletí.

ISSN: En tramitació.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/BAC/>

Alguns drets reservats:



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement - NoComercial - SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>