

TOXICOLOGIE Ronde 2015.1

Casus:

In de ochtend heeft patiënte (56 jaar) haar thuismedicatie ingenomen. Daarna had patiënte ruzie met haar partner waarna zij om 14.40 uur een auto-intoxicatie beging met een deel van de thuismedicatie. Vervolgens heeft ze geprobeerd te braken, maar dit lukte niet. Haar partner was weggegaan (dacht dat patiënte het niet echt had ingenomen). Patiënte heeft vriendin gebeld en deze heeft vervolgens de ambulance gebeld. In de ambulance aanvankelijk goed aanspreekbaar met RR van 160/90 mmHg en p 73/min. Op de Centrale Spoed Opvang was patiënte progressief bradycard en hypotensief (RR 100/60 mmHg en pols van 60/min. Er werd gestart met maagspoeling en actieve kool werd gegeven.

Lichamelijk onderzoek bij opname: Algemeen: niet acuut ziek, helder, adequaat, geen hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid. Sombor en emotioneel, ondergaat alles rustig. Neurologisch: EMVmax, pupillen isocoor.

Laboratorium onderzoek bij opname: geen bijzonderheden, alleen een INR van 4.5.

Arteriële bloedgas: geen bijzonderheden.

Aanvullend onderzoek: ECG bij opname: QTc 472 ms.

Thuismedicatie: Salbutamol 100 mcg zn, Sotalol 80 mg 2dd 1/2, Fenprocoumon 3 mg 1 dd va (meestal 1 tablet, ca. 1x/2 wkn 1/2), Losartan 50 mg 1dd 1, Venlafaxine 75 mg 1dd 1, Foster 100/6 mcg 2dd 1 inh, Furosemide 40 mg 1dd 1, Spironolacton 25 mg 1dd 1.

Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: serum: sotalol 25,7 mg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Het betrof een patiënte met in de voorgeschiedenis allergisch astma, atriale ritmestoornissen waarvoor in 1985 met sotalol is gestart, antitrombine III-deficiëntie en recidiverende longembolieën waarvoor ze met fenprocoumon werd behandeld.

Toxicologisch onderzoek leverde op: Paracetamol niet aantoonbaar, sotalol 26,5mg/L. Tijdens het zich voordoen van de casus zijn fenprocoumon en venlafaxine niet bepaald. Deze stoffen zijn ook niet in de casus verwerkt. De bradycardie, hypotensie en verlengde QTc tijd passen bij de sotalol intoxicatie. Het verlengde INR past bij therapeutisch gebruik van fenprocoumon.

Intoxicaties met bètablokkers moeten als ernstig worden beschouwd. Symptomen bij overdosering ontstaan binnen 1 à 2 uur (langer bij vertraagde afgifte) en bestaan over het algemeen uit hypotensie en bradycardie. In ernstiger gevallen ontstaat een cardiogene shock. Bij patiënten met vooraf bestaand hartlijden kunnen hartfalen en hartblok optreden. Bij sotalol is het effect op de bloeddruk mild in vergelijking met andere bètablokkers. Bij sotalol bestaat echter een groot risico op (zeer ernstige) ritmestoornissen, zoals torsade de pointes. Sotalol wordt snel (binnen 4 uur) en volledig opgenomen. Concentraties >5 – 10 mg/L kunnen tot toxische verschijnselen leiden. Een casus met de

symptomen als boven geschetst (bradycardie, hypotensie en QTc verlenging), aangevuld met een bevestiging door middel van het analytisch onderzoek moet ook als een ernstige intoxicatie worden beschouwd met IC-opname gedurende 24 uur en eventueel dialysemogelijkheden achter de hand. Het is opvallend dat een aantal deelnemers de ernst niet herkennen en adviseren om de patiënte op een verpleegafdeling op te laten nemen of zelfs naar huis te gaan.

Glucagon is de eerste keus behandeling. Echter bij ernstige bètablokker vergiftigingen dient men ook direct te starten met insuline – glucose infusie. Glucagon verhoogt het intracellulair cAMP en heeft een positief inotroop en chronotroop effect via een niet-catecholamine gemedieerde receptor.

Beloop:

Ter ritmebewaking werd patiënte opgenomen op de Intensive Care Beademing. De behandeling met actieve kool werd gecontinueerd, naast een infuus met glucose en insuline. Patiënte kreeg extra vulling bij systolische tensies onder de 100 mm Hg en heeft driemaal een bradycardie van onder de 40 slagen per minuut gehad waarop ze 1 mg atropine heeft gekregen, met goed resultaat. Tevens heeft ze bij haar hypotensie en bradycardie eenmalig 5 mg glucagon gekregen (met kaliumsuppletie). Gedurende de nacht volgend op de opname stabiliseerde de patiënte, met ook daling van de sotalol spiegel en normalisering van de QT tijd. Dialyse was niet noodzakelijk. Voor het ontslag werd de psychiatrie geconsulteerd. Overname door de psychiatrie werd niet geadviseerd. Bij goede kliniek en dalende sotalolspiegels werd patiënte direct naar huis ontslagen. Tijdens opname is de fenprocoumon gestaakt geweest. Patiënte werd geadviseerd om na ontslag contact op te nemen met de trombosedienst voor het herstarten van de antistolling.

TOXICOLOGIE Ronde 2015.2

Casus:

Patiënte (28 jaar) vanmiddag ergens in de middag 20 x Temazepam 10 mg genomen. Het is onduidelijk wat de aanleiding is geweest voor deze daad. Na 16:00 uur heeft haar moeder haar gevonden. EMV: 2-3-1 met tekenen van een tongbeet. In de ambulance een epileptisch insult gehad. Op CSO wederom een gegeneraliseerd insult van 1-2 minuten, waarvoor 1 mg Rivotril is gegeven. Patiënte had een lactaat van 13, geduid als gevolg van insult.

Lichamelijk onderzoek bij opname:

Algemeen: wakker, heeft het koud, aan het rillen. E3, M6 V5.

Circulatoir: stabiel. Tensie 125/55. Pols: ST120/min.

Laboratorium onderzoek bij opname/CSO: geen bijzonderheden Behalve een Lactaat van 13.8 mmol/l.

Arteriële bloedgas bij opname: geen bijzonderheden.

Aanvullend onderzoek: ECG bij opname: Sinustachycardie 105/min, basislijnafwijkingen waardoor moeizaam te beoordelen. Eerstegraads AV blok.

Thuismedicatie: Risperdal 3 mg 1dd1, zou hier vandaag mee zijn begonnen. Temazepam 10 mg 1dd1.

Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: serum: pipamperon 4,44 mg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Voorgeschiedenis: Patiënte was bekend bij de psychiatrie met psychoses.

Thuismedicatie: Risperdal 3 mg 1dd1, zou hier op de dag van de intoxicatie mee zijn begonnen. Temazepam 10 mg 1dd1.

Bespreking: Uitgaande van de thuismedicatie zou de in de middag mogelijk 20 x temazepam 10 mg genomen en maximaal 90 tabletten risperidon 1 mg. De tongbeet wijst op medicatie met epileptogene eigenschappen en de risperidon ligt dan voor de hand. In de ambulance heeft ze een epileptisch insult gehad. Op spoedeisende hulp kreeg ze wederom een gegeneraliseerd insult van 1-2 minuten, waarvoor 1 mg Rivotril is gegeven. Bij analytisch onderzoek werd echter pipamperon gevonden. Bij navraag bleek dat de medicatie van de moeder te zijn. Ook pipamperon is epileptogeen en verklaart de verschijnselen. Temazepam werd niet teruggevonden. Het is onduidelijk wat de aanleiding is geweest voor deze daad.

ECG bij opname: Sinustachycardie 105/min, basislijnafwijkingen waardoor moeizaam te beoordelen. Eerstegraads AV blok, passend bij een intoxicatie met een psychofarmacon.

Beloop: De patiënte werd gedurende de nacht opgenomen op de IC ter observatie na een auto-intoxicatie met pipamperon gepaard gaande met cardiotoxiciteit en insulten. Gedurende de observatie periode deden zich geen nieuwe insulten noch andere bijwerkingen voor. In de volgende

ochtend kon patiënte naar de afdeling interne overgeplaatst worden. Daar werd ook de psychiater in consult gevraagd.

Analytisch: de pipamperon is door het merendeel van de deelnemers terug gevonden, alhoewel de juistheid van de concentratie bij een groot aantal deelnemers te wensen over laat. Een acceptabele afwijking bij een gevalideerde analyse is maximaal 20%.

TOXICOLOGIE CITO-TOX 2015

Casus:

Week geleden opgenomen met kortademigheid obv decompensatio cordis. Sinds vanochtend toename kortademigheid. Daarbij volgens zaalarts 'faecaal' gebraakt vanochtend. Niet misselijk, geen overgeven. Geen buikpijn. Defecatie: vanochtend voor het laatst, normaal, geen diarree, geen bloed of slijm. Geen koorts. Geen dysurie.

Relevante voorgeschiedenis: 2009: Decompensatio cordis bij slechte LV-functie o.b.v. ischemisch hartfalen. 2011: DM II.

Medicatie: Ferrofumaraat 200 mg 1dd1, ascal 100 mg 1dd1, sintrom 1mg ogv INR, Nebilet 10 mg 1dd1, aldacton 12,5 mg 1dd1, losec 40 mg 1dd1, lipitor 40 mg 1dd1, burinex 1mg 1 dd1, lanoxin 0.25mg 1dd1, atacand 4 mg 1dd1, metformine 500mg 3dd1.

Onderzoek: Oogt grauw, BP 87/50, pols 85, SO2 97%, Tachypneu 20 - 25/ min, Pul: bdz iets crepiteren. Abdomen: niet bol of gespannen. Zeer spaarzame peristaltiek, niet klinkend. Wisselende tympanie. Geen druk- of loslaatpijn. Soepel abdomen, zeker geen peritoneale prikkeling. Perifeer: koel, maar wel goed gecirculeerd. Cap refil < 3 sec. Diurese: 15 ml geconcentreerde urine in het afgelopen uur.

Aanvullend onderzoek: Lab: leuco 9.9, Hb 7.6, T 156, CRP 126, Na 137, K 4.9, Ureum 18.9, Kreat 152, Amylase 40. BGA: 7.25/ 1.6/ 17.2/ 5.0/97%.

Echo abd (28-2): Echografisch beeld passend bij vrij sterke mate van rechts falen.

Laesie in segment 7, tegen de vena cava inferior aangelegen, brede d.d.: kan passen bij atypisch hemangioom, HCC, adenoom, FNH, fibrolamellair carcinoom.

Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: serum: metformine 17.07 mg/l en digoxine 4,04 µg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

De arts heeft de volgende relevante informatie verstrekt:

- Slechte nierfunctie
- Lage pH van het bloed (7,25)
- Snelle ademhaling
- Lage bloeddruk
- Patiënt verblijft al een week in het ziekenhuis

Is er sprake van een:

- Auto-intoxicatie?

- Cumulatie medicatie door verslechtering nierfunctie?
- Iets anders?

Aangezien de patient al een week op de verpleegafdeling verblijft is een auto-intoxicatie niet zo waarschijnlijk. In eerste instantie focussen we ons op cumulatie van medicatie door de slechte nierfunctie.

Medicatie die kan cumuleren bij nierfunctie achteruitgang (vet gedrukt):

- Ferrofumaraat ijzer
- Ascal salicylzuur
- Sintrom acenocoumarol
- Nebilet **nebivolol**
- Aldactone aldacton
- Losec omeprazol
- Lipitor **atorvastatine**
- Burinex bumetanide
- Lanoxin **digoxine**
- Atacand candesartan/**hydrochloorthiazide**
- Metformine **metformine**

Atorvastatine geeft spierpijn en achteruitgang van de nierfunctie, nebovolol kan tensiedaling geven, digoxine geeft misselijkheid en hartritme stoornissen, de werking van hydrochloorthiazide neemt af en metformine geeft lactaatvorming, pH daling en snelle ademhaling.

De door de zaalarts gerapporteerde verschijnselen kunnen passen bij een metformine geassocieerde lactaat acidose (MALA), en nebivolol overdosering. Verder is nog geen ECG gemaakt, maar is een hoge digoxine spiegel gezien de gegeven dosering (0,25 mg/dag) en de nierfunctie te verwachten en moet worden geadviseerd een ECG te maken. Over spierpijn wordt in de casus (nog) niet gerept.

De deelnemers hebben gerapporteerd:

- 43x intoxicatie JA / 1x intoxicatie NEE
- Digoxine (4,04 microg/L)
 - 43 deelnemers, gem 3,77 microg/L, allen tussen 80 en 120%
- Metformine (17,07 mg/L)
 - 11 deelnemers, gem 22 mg/L (0,72 – 100 mg/L)

Het tijdsverloop tussen ontvangst van het monster en rapportage aan de KKGT bedroeg:

- Zonder metformine: 5:43 (1:30 – 11:45) uur
- Met metformine: 6:24 (3:00 – 9:45) uur

De gegeven adviezen lezend kan het volgende worden geconcludeerd:

- 2/3 van de deelnemers heeft de MALA niet herkend.
- Slechts een paar deelnemers adviseren om lactaat te bepalen.
- De helft van de deelnemers heeft niet gerealiseerd dat de patiënt al een week op de verpleegafdeling was opgenomen waardoor acute overdosering waarschijnlijk niet aan de orde is.
- Digoxine Fab fragmenten worden gegeven op basis van toxische digoxine spiegel + afwijkend ECG. De meeste deelnemers die Fab fragmenten adviseren zeggen niets over een ECG.

De juiste aanpak is:

- Alle medicatie staken
- Overweeg een MALA, bevestig die met meting van lactaat en metformine
- Bepaal de ernst van de digoxine intoxicatie door het meten van de spiegel en het maken van een ECG
- Breng de patiënt over naar de IC i.v.m. dialyse indicatie wegens de MALA

In deze casus is de patiënt overgeplaatst naar de IC en zijn de volgende interventies gepleegd:

- ECG gemaakt; was niet afwijkend dus geen Fab fragmenten gegeven
- Lactaat bepaald; sterk verhoogd, overgeplaatst naar de IC voor dialyse

De patiënte heeft een week later in redelijk goede gezondheid het ziekenhuis verlaten.

TOXICOLOGIE Ronde 2015.3

Casus:

Patiënt uit Armenië (43), oorlogstrauma, geeft aan enkele uren voor opname 45 capsules ingenomen te hebben. Verder is patiënt te suf voor een uitvoerige anamnese.

Lichamelijk onderzoek: slaperige, doch wel wekbare man. Status na traumatische amputatie rechter voet. Geschat gewicht circa 70 kg. Pols 100 RA, RR 135/90, temperatuur 37,2 graad Celsius, saturatie 99% zonder zuurstofsuppletie. Aan hoofd en hals geen bijzonderheden. Normale harttonen zonder souffles. Normaal ademgeruis zonder bijgeluiden. Soepele buik. Normale peristaltiek, Lever en milt niet palpabel. Geen abnormale weerstanden palpabel. Kunstbeen aan de rechter zijde. Links normale perifere pulsaties, soepele kuit, geen enkeloedeem.

Laboratorium: geen bijzonderheden.

ECG: sinusritme, 103 slagen per minuut, QTc-tijd 434 ms.

Medicatie bij opname: patiënt geeft aan 7 soorten medicamenten te gebruiken, maar weet geen enkele naam.

Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: pregabaline 48,85 mg/l,

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Deze casus is bewust gekozen aangezien de meeste laboratoria pregabaline (en vergelijkbare nieuwe anti-epileptica) niet in het standaard screeningspakket hebben. De casus deed zich in ons ziekenhuis voor zoals beschreven. In de urine geen aanwijzingen voor drugs, benzodiazepinen, opiaten e.d. maar het klinisch beeld wees op een intoxicatie. Passende middelen bij een oorlogstrauma en prothesen zijn gabapentine en pregabaline. Op basis van de tachycardie en QTc verlenging zou pregabaline een kandidaat kunnen zijn. Behandeling was symptomatisch, maar gezien de onduidelijkheid van inname wel op de IC. We hebben pregabaline door een extern lab laten bevestigen en de concentratie bedroeg ca 50 mg/l.

Na enkele dagen is de patiënt zonder verdere complicaties ontslagen.

Het is goed om te zien dat veel laboratoria de mogelijke inname van een overdosering pregabaline hebben onderkend en terecht een opmerking hebben gemaakt over de mogelijkheid van innemen van pregabaline.

Wat de analyse betreft denk ik dat indien de teruggevonden waarde niet binnen 20% van de ingewogen waarde is, het laboratorium nog eens kritisch naar de analyse moet kijken.

TOXICOLOGIE Ronde 2015.4

Casus:

Patiënte (36) is thuis niet aanspreekbaar aangetroffen en door een ambulance naar de Centrale Spoedopvang gebracht. Anamnese met patiënte is niet mogelijk. Heteroanamnese ambulanceverpleegkundige: Patiënte zou gisteravond 2-4 liter wijn hebben gedronken samen met een vriend. Vanochtend is deze vriend om 10:15 weer langs geweest. Hij trof patiënte niet aanspreekbaar aan en heeft 112 gebeld. Er zijn zeven lege strips baclofen aangetroffen. Patiënte zou ook trekkingen hebben gehad.

Lichamelijk onderzoek: bloeddruk 132/79mm Hg; pols 71 regulair; CVD niet verhoogd; temperatuur 36 C; saturatie 100%; ademfrequentie ca 18/minuut; capillary refill <2 sec.

Neurologisch: E1M1V4, pupil reflexen +/-

Laboratoriumonderzoek bij opname: geen bijzonderheden (ethanol van 1,8 o/oo).

ECG: QT tijd 464 ms, QTc 497, geen aanwijzingen voor ischemie.

Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: baclofen 6,87 mg/l

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Het betreft een 39-jarige patiënte met een borderline persoonlijkheidsstoornis en meerdere TS-en in de voorgeschiedenis die werd opgenomen vanwege een TS met alcohol en baclofen. Bij overdosering kan baclofen een halfwaardetijd tot 30 uur hebben en aanleiding geven tot hypothermie, hypotensie en insulten.

Het is zinvol om actieve kool te geven, dit was bij deze patiënte echter niet mogelijk wegens een forse motorische onrust. Wel werd (wegens de alcohol verslaving) ter voorkoming van Wernicke encephalopathie gestart met thiamine 250 mg iv., vitamine b complex en vitamine c. Patiënte werd opgenomen op de ICU.

De dag na opname was er sprake van forse onrust op basis van een alcoholonttrekkingsdelier dan wel een baclofen effect. De onrust verminderde na toediening van haloperidol en oxazepam. Daarnaast was er sprake van een passagere hypothermie tot 35.5 graden. Weer een dag later werd zij voor verdere behandeling overgeplaatst naar de psychiatrie.

Conclusie: tentamen suicide met alcohol en baclofen.

Analytisch:

15 van de 43 labs kunnen baclofen bepalen, de meeste van de overige labs noemen baclofen ook en waarschuwen voor de verschijnselen die het kan geven. Opvallend is dat een aantal labs baclofen rapporteren in een range van 0,5 – 3 mg/L. Twee labs zeggen expliciet dat er geen sprake is van een baclofen intoxicatie, een lab vindt ook paracetamol en adviseert om N-acetylcysteine te geven en een lab vindt benzoylecgonine en concludeert dat

er sprake is van cocaine gebruik. Houd er rekening mee dat bij onjuiste bevindingen de psychiater op het verkeerde been wordt gezet.