

TOXICOLOGIE Ronde 2016.1

Casus:

Vanavond heeft vriendin relatie verbroken. Hierop overdosis pijnstillers ingenomen om 1 uur vannacht: totaal 60 tabletten. Geen drugs. Geen andere medicatie.

Voelt zich nu suf en duizelig. Geen dyspnoe. Geen pijn op de borst. Geen mictieklachten. Is onder begeleiding van GGZ.

Lichamelijk onderzoek: RR 140/88 mm Hg. pols 78/ min, sat 98%. E4M6V5. Adequaat, ligt met ogen dicht maar is helder bij aanspreken. Geen bradypnoe. Pupillen: pupillen isocoor met normale lichtreactie. Fors zwetend. Cor S1S2, geen souffles. Pulmones; VAG geen bijgeluiden. Abd: peristaltiek +, soepel. Extr: slank, geen oedemen.

Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: serum: tramadol 2,69 mg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Deze patiënt presenteerde zich zoals aangegeven. Het betrof een jonge man van 37 jaar die i.v.m. chronische pijn werd behandeld met tramadol en een tricyclisch antidepressivum. Het TCA hebben we uit de casus weggelaten.

Tramadol is een racemisch mengsel, bestaande uit (+)-tramadol en (-)-tramadol en wordt tot N- en O-tramadol gedemethyleerd door het cytochroom P 450 enzym systeem. De (+)- O-desmethyl metaboliet is farmacologisch actief met een 6 tot 200 keer grotere affiniteit voor de opioïde μ -receptor dan tramadol en is grotendeels verantwoordelijk voor het opioïd gemedieerde analgesie en toxiciteit. Geen van de deelnemers meldt iets over de N- of O-metaboliet. Deze waren ook niet aan het monster toegevoegd.

Alle deelnemers hebben tramadol gevonden. Als je naar de resultaten kijkt lijkt het alsof er een driedeling plaats vindt: 6 deelnemers vinden een resultaat in de orde van grootte van 50-60%, 7 deelnemers 15% of hoger en de rest (N=24) tussen de 70-130%. Een lab (3216) meet een niet-toxische tramadol concentratie maar maakt een voorbehoud voor de meetonzekerheid.

Vrijwel alle laboratoria bepalen ook paracetamol hetgeen uitstekend is, gezien de vage omschrijving van hetgeen is ingenomen. Eigenlijk is het een kunstfout om paracetamol niet te bepalen als tramadol is gevonden, ook gezien het bestaan van het combinatiepreparaat met paracetamol. Een laboratorium (3244) rapporteert een toxische spiegel voor paracetamol en geeft ook een behandeladvies. Lab 3238 meet ook een hoge paracetamol maar geeft er geen advies bij. Het lijkt me goed dat beide laboratoria nog eens naar die analyses kijken.

Belangrijke complicaties bij deze intoxicatie zijn ademhalingsdepressie, insulpen en serotonine syndroom. Het is goed om iets te zeggen over het bestaan van een retard-preparaat. Op toxicologie.org staat de nodige informatie over de intoxicatie met tramadol.

TOXICOLOGIE Ronde 2016.2

Casus:

Man (47 jaar) door brandweer uit brandend huis gehaald. Geen aanwijzingen voor trauma, geen explosie. Hij was comateus vanaf het begin. Op spoedeisende hulp is een CO intoxicatie geconstateerd met een HbCO van 45%, waarop beademd met 100% zuurstof en naar IC. Op IC wordt hij nu langzaam wakker waarbij hij onrustig en agressief is. Trekt zijn infusen er uit en wil uit bed. Reageert goed op diazepam i.v. Graag in bloed van opname aanvullend toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: serum: GHB 194,9 mg/l

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Dit was analytisch een lastige casus. Het betrof een GHB gebruiker die waarschijnlijk in zijn slaap is verrast door brand in zijn huis. Het slachtoffer is bijtijds door de brandweer uit het huis gehaald en naar het ziekenhuis vervoerd. In het ziekenhuis aangekomen was hij comateus met inhalatietrauma en CO-vergiftiging. Bij standaard screening op drugs werden geen drugs in de urine gevonden. Hij werd overgeplaatst naar de IC voor maximale beademing met 100% zuurstof en sedatie met midazolam. Onder deze therapie nam in de uren na opname het COHb-gehalte af. De patiënt bleef verder hemodynamisch en respiratoir stabiel. Een bronchoscopie 2 dagen later liet minimaal oedeem en roet zien en de patiënt kon vervolgens ontwennen van de midazolam en gedetubeerd worden.

Na detubatie werd de patiënt erg agressief naar het medisch personeel. Daarnaast uitte hij een doodswens, waarvoor de Psychiatrie in consult kwam. Vanwege de agressie en de sterke onrust werd de mogelijkheid geuit van onttrekking en besloten tot behandeling met diazepam en clonidine waarop de patiënt goed kalmeerde. In het bloedmonster wat was afgenomen bij opname in het ziekenhuis is toen nader onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van GHB. De concentratie hiervan bedroeg ca 200 mg/L. Op basis hiervan en de sterke onrust en agressie werd de diagnose GHB-onttrekking gesteld en werd de diazepam geleidelijk afgebouwd. Daarnaast werd de patiënt met corticosteroiden behandeld om de schade van het inhalatietrauma te beperken en kreeg hij extra zuurstof. De patiënt kon later worden overgeplaatst naar de verpleegafdeling waar zuurstof en corticosteroiden werden afgebouwd.

Bij deze patiënt is niet gekozen voor stabilisatie met behulp van GHB aangezien de patiënt goed reageerde op diazepam.

Het is teleurstellend te zien dat de meeste collega's GHB niet hebben gevonden (slechts 18 van de 42 hebben GHB gevonden). De plotse agressie naar het personeel na staken van de sedatie kan wijzen op een ontwenningsyndroom. Het is goed om te achterhalen om welke verslaving het dan gaat zodat gericht kan worden behandeld. In dit geval was behandeling met GHB ook een goede optie geweest.

Nog een opmerking over de thiocynaat; bij brand in een ruimte met plastics kan door de aanwezige kunststoffen cyanide worden gevormd. Cyanide wordt in het lichaam omgezet tot rhodanide (thiocynaat). Bij een cyanide intoxicatie kun je zowel cyanide als thiocynaat terugvinden. De verschijnselen van een cyanide intoxicatie zijn specifiek en er dienen gereede aanwijzingen te zijn aangezien een ernstige intoxicatie snel fataal kan verlopen. Behandeling met b.v. hydroxocobalamine dient dan zo snel mogelijk te geschieden.

TOXICOLOGIE Ronde 2016.3

Casus:

*Patiënt had een normale dag. Was niet ziek, wel iets verkouden. Om 21:00 gaf hij aan dat hij moe was en is op de bank gaan liggen. Nadien reageerde hij wat verward in spraak en gedrag (tilde een thee kopje op en zette deze vervolgens weer neer). Nadien weer in slaap gevallen. Tijdens de slaap plotseling schokkende bewegingen van de ledematen en schuim op de mond. Nadien in diepe slaap en niet wekbaar. Vervolgens heeft vriendin 112 gebeld. Op spoedeisende hulp (nieuw) insult doorgemaakt met schokkende bewegingen van de ledematen en tongbeet. Zou niet een overmatige hoeveelheid medicatie hebben ingenomen. Heeft geen alcohol of drugs gebruikt. Laatste tijd niet somber geweest. Volgens vriendin niet bekend met epilepsie.
Medicatie: Lipitor, Clozapine 2 dd100mg, Paroxetine 20mg.*

Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: serum : clozapine 5,06 mg/l

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Het betrof hier een 38-jarige man, opgenomen in verband met insulten en niet wekbaar zijn. Hij kwam om 21 uur op de CSO na een insult, hij vertoonde daar nog 4 insulten. Gezien de medicatie zijn clozapine en paroxetine bepaald en werd een zeer hoge concentratie clozapine gevonden zonder paroxetine. De spiegel bij opname was ca 5000ug/l (>1000 is toxisch). De insulten verbeterden op diazepam, clonazepam en valproïnezuur. Vanaf 3 uur 's-Nachts had patiënt geen insulten meer en werd hij ter observatie opgenomen op de intensive care.

Ivm met een aspiratie pneumonie werd gestart met Augmentin waaraan later ciprofloxacine werd toegevoegd bij stijgende infectieparameters. Nadat de beademingsdrukken waren afgebouwd werd patiënt gedetubeerd, echter i.v.m hypoxie en onrust volgende vrij snel reintubatie. Hypoxie bleek te berusten op longoedeem waarschijnlijk o.b.v cardiomyopathie ook gezien het snelle herstel op furosemide en ervaring van de psychiaters dat clozapine cardiomyopathie kan veroorzaken. Herstel van de ademhaling ging echter traag. Follow-up metingen van de clozapine lieten een halfwaardetijd van >2 dagen zien, achteraf geduid als gevolg van de interactie met ciprofloxacine, wat een sterke CYP1A2 remmer is. Op dag 7 van opname was patiënt dusdanig respiratoir hersteld dat opnieuw een detubatie plaatsvond en dit maal met succes. Bij onderzoek door zijn psychiater werd een paranoïde psychose geconstateerd waarvoor behandeling met clozapine geïndiceerd is. De clozapine spiegel was ondertussen gezakt naar de therapeutische range zodat dit herstart kon worden. De valproïnezuur werd gestopt. Er werd ook gestart met lorazepam vanwege angst en onrust. Op dag 8 kon patiënt ontslagen worden naar de afdeling.

Enkele algemene opmerkingen: hier was sprake van een acute clozapine intoxicatie. Een intoxicatie als gevolg van roken, koffiedrinken of onderliggende infectie zal zelden tot een dergelijk hoge spiegel leiden. Interacties met sterke CYP1A2 remmende middelen kunnen tot een verzesvoudiging van de spiegel leiden. We hebben geen aanwijzingen gevonden dat er CYP1A2 remmers aanwezig waren, dat de patiënt was gestopt met roken of dat de stijging het gevolg was van de verkoudheid. Later ontwikkelde de patient een infectie waarvoor ciprofloxacine is gegeven. Los van het effect van de infectie op de klaring van clozapine, hebben we iatrogen de klaring vermindert met ciprofloxacine.

In retrospect had de patiënt mogelijk korter op de IC kunnen liggen als een ander antibioticum was gekozen. Deze interactie zou door onze bewakingssystemen ook nooit zijn onderschept. Dit vraagt om actieve bemoeienis van de apotheker op de IC.

IC opname is duidelijk geïndiceerd. Behandeling is symptomatisch, insulden couperen en preventie, vitale functies ondersteunen. Maagspoelen is risicovol bij een comateuze patiënt en op basis van het verhaal lijkt de inname langer dan 1 uur geleden.

Iedereen heeft de intoxicatie met clozapine herkend.

TOXICOLOGIE Ronde 2016.4

Casus:

Patiënte bekend met recidiverende auto-intoxicaties. De meest recente was 3 dagen geleden met 60 stuks methylfenidaat 10 mg, ze is toen tegen advies weggelopen. Nu weer opgenomen op spoedeisende hulp na inname van onbekende medicatie. Comateus aangetroffen op het station en door ambulance naar de spoedeisende hulp gebracht. Ze was alleen, met een tas waarin fluoxetine, diclofenac, domperidon, een laxeermiddel en paracetamol. EMV = 1/1/1, pupillen iets verwijd, ademt 16/min, saturatie 100%. Cardiaal: sinusritme 114/min, QRS 130 ms (vorige ECG 100), QTc 490 ms (vorige 425 ms). Speekselsneltest op drugs of abuse niets aantoonbaar. Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: serum: amitriptyline 1235 µg/l en nortriptyline 122.9 µg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

De casus heeft zich voorgedaan zoals beschreven. Een patiënte bekend met meerdere auto-intoxicaties in het verleden is comateus op het spoorwegstation aangetroffen. Ze was alleen, had een tas bij zich met enkele doosjes medicatie. De ambulance werd opgeroepen en de patiënte is naar de spoedeisende hulp van ons ziekenhuis vervoerd. Bij aankomst was haar EMV score 1-1-1, maar ze ademde nog zelfstandig en hoefde niet te worden geïntubeerd. Op basis van het ECG werd gedacht aan psychofarmaca en analyse liet een zeer hoge amitriptyline spiegel (1235 microg/L) zien met een lage nortriptyline (123 microg/L). Ze werd behandeld met bicarbonaat en magnesium i.v. waarop het ECG normaliseerde. In de loop van de nacht werd zij wakker waarna een psychiatrische beoordeling kon worden uitgevoerd. De psychiater schatte het risico op herhaling groot en besloten werd haar in het ziekenhuis te houden en indien de spiegels niet meer toxisch zouden zijn, over te plaatsen naar een gesloten psychiatrische afdeling totdat zij zou kunnen worden overgeplaatst naar een psychiatrisch ziekenhuis voor verdere behandeling. Er is geen geactiveerde kool gegeven om de eliminatie te bevorderen. Gezien de EMV score had dat onder bescherming van de ademhaling gemoeten en gezien de gunstige reactie op bicarbonaat en magnesium is besloten om dat niet te doen.

De verhouding amitriptyline/nortriptyline kan enerzijds passen bij zeer recente inname, anderzijds bij trage demethylering (van amitriptyline tot nortriptyline) of inhibitie van deze demethylering. De demethylering van amitriptyline tot nortriptyline loopt via CYP2C19 (niet via CYP2D6, deze katalyseert de hydroxylering van zowel amitriptyline als van nortriptyline). De comedatie vermeldt fluoxetine, domperidon, een laxeermiddel en paracetamol. Fluoxetine is een remmer van CYP2D6 en remt de hydroxylering van zowel amitriptyline als van nortriptyline. Bepaling of fluoxetine is ingenomen is derhalve zinvol omdat de duur van het verblijf op de IC mede hiervan zal afhangen. Daarnaast dient uiteraard ook paracetamol te worden uitgesloten.

Iedereen vindt amitriptyline en nortriptyline terug. Laboratorium 3252 lijkt de uitslagen te hebben verwisseld. Het merendeel van de laboratoria vindt concentraties tussen de 80 en 120% van de theoretische waarde. Mogelijk is amitriptyline bij vriesdrogen niet geheel stabiel.

Het mag een kunstfout heten indien er geen uitspraak wordt gedaan over de aan/afwezigheid van paracetamol (laboratoria 3163, 3172, 3214, 3231, 3247, 3266).

Het is informatief om ook nog iets te zeggen over de aan/afwezigheid van fluoxetine en de mogelijke invloed daarvan op de kinetiek.