

## TOXICOLOGIE Ronde 2017.1

### Casus:

*Patiënt bekend met alcoholproblematiek en momenteel onder behandeling van verslavingszorg. Recent op de centrale spoedopvang geweest in verband met een eerste gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult zonder duidelijke luxerende factoren. Nu weer opgenomen in verband met verwardheid en veranderd gedrag. Patiënt zegt niets gedronken te hebben en geen drugs gebruikt te hebben. Hij is drie dagen geleden gevallen op zijn hoofd, oorzaak is onduidelijk. Zus van patiënt heeft dag ervoor nog contact met patiënt gehad, toen was hij helder en adequaat. Aandacht van patiënt is moeilijk te trekken en vast te houden. Desoriëntatie in tijd en plaats. Hoofdwond aan linker zijkant van het hoofd. EMV 3/6/4, pupillen isocoor, bloeddruk 145/85 mmHg, Pols 90/min, saturatie 100%, temperatuur 36.1 °C. Aanvullend onderzoek eGFR 94 ml/min\*1.73 m<sup>2</sup>. CT-cerebrum: Geen intracraniale bloeding of fracturen. Graag toxicologisch onderzoek.*

**Samenstelling: serum: baclofen 2443 µg/l, diazepam 1634 µg/l, desmethyldiazepam 1460 µg/l, oxazepam 79 µg/l, temazepam 158 µg/l.**

### Bespreking dr. B.G.J. Dekkers en prof. dr. D.J. Touw:

Het betrof hier een man van 61 jaar met in de voorgeschiedenis een alcoholabuses en een eerdere baclofenintoxicatie die zich presenteerde op de centrale spoedopvang in verband met verward gedrag. In verband met zijn verleden en medicatiehistorie zijn baclofen, diazepam en ethanol bepaald. Hierbij werd een zeer hoge baclofenspiegel (ca 2500 µg/l, toxisch >1100 µg/l) en hoge diazepamspiegel (ca 1600 µg/l, toxisch >1500 µg/l) gevonden, zonder aanwezigheid van ethanol. Ook metaboliëten van diazepam (desmethyldiazepam, oxazepam en temazepam) waren aantoonbaar. De patiënt werd opgenomen op de afdeling neurologie. Tijdens de opname werden nog enkele spiegels bepaald waaruit bleek dat de halfwaardetijd van baclofen bij deze patiënt verlengd was. De behandeling werd herstart toen de spiegel zich weer in het therapeutisch gebied bevond en baclofen werd vervolgens afgebouwd.

Baclofen wordt off label toegepast bij de behandeling van alcoholverslaving, maar wordt als zodanig niet genoemd in de richtlijnen. Waarschijnlijk hierdoor werd baclofen ook maar door een beperkt aantal deelnemers gevonden. Diazepam dat ook wordt toegepast voor deze indicatie werd wel door alle deelnemers gevonden. Ook werden de metaboliëten door veel deelnemers terug gevonden.

Toediening van flumazenil is in dit geval niet geïndiceerd omdat baclofen voornamelijk via de GABA<sub>B</sub> receptor werkt en flumazenil via de GABA<sub>A</sub> receptor. De combinatie van flumazenil met baclofen kan daarnaast convulsies induceren (Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose, 1998; 3e editie), met name in de casus van een patiënt die recent een eerste insult heeft doorstaan.

Plotseling stoppen van een chronische baclofen behandeling kan leiden tot levensbedreigende ontwenningsverschijnselen (o.a. tachycardie, sopor, hyperthermie, atriumfibrilleren, coma, hypotensie, bradycardie en convulsies), welke na 12 tot 96 uur kunnen optreden. Deze verschijnselen lijken op de verschijnselen bij een intoxicatie. Het is daarom belangrijk om deze te onderscheiden om

tijdig te kunnen herstarten met de baclofen behandeling en een vervolgspiegel kan hiervoor nuttig zijn.

Opvallend is dat slechts een aantal deelnemers anti-epileptica hebben bepaald, ondanks dat een deel van de symptomen verklaard zou kunnen worden door deze middelen. Een aantal deelnemers heeft wel geneesmiddelen bepaald die worden toegepast bij de behandeling van alcoholverslaving, hetgeen goed is gezien de onduidelijke medicatiehistorie van deze patiënt. Ook mede hierom is het verstandig dat veel deelnemers een paracetamolspiegel hebben bepaald.

## TOXICOLOGIE Ronde 2017.2

### Casus:

*Patiënt (vrouw, 38 jaar oud) is bekend met schizofrenie en uitgebreide psychiatrische voorgeschiedenis. Zij werd behandeld met diverse antipsychotica oraal en is een maand geleden geswitcht naar haloperidol decanoaat intramusculair. Ze krijgt hiervan 100 mg eenmaal per twee weken. Gisteren heeft ze weer een ampul opgehaald bij de openbare apotheek, maar heeft die gisterenavond rond 20.00 uur zelf geopend en de inhoud ingenomen. Op de Spoedeisende hulp zien we nu (10.00 uur) een niet-zieke vrouw, is wat versuft en heeft een lichte parkinson-achtige tremor. Graag toxicologisch onderzoek.*

**Samenstelling: serum: haloperidol 15,0 µg/l.**

### Bespreking dr. B.G.J. Dekkers en prof. dr. D.J. Touw:

Het betrof hier een jonge vrouw met een complexe psychiatrische voorgeschiedenis die zich meldde op de centrale spoedopvang nadat ze in paniek een ampul met 100 mg haloperidoldecanoaat oraal ingenomen had. In verband met de duidelijke aanwijzingen voor een haloperidol intoxicatie werd haloperidol bepaald. Haloperidol was aantoonbaar (15 µg/l, therapeutisch tussen 1 en 15 µg/l) en daarnaast vertoonde de patiënte extrapiramidale bijwerkingen, waaronder de verergering van een tremor die ze al een week had en een verlaagde lichaamstemperatuur van 35.3 °C. Paracetamol werd voor de zekerheid meebepaald, maar deze was niet aantoonbaar. Overige klinisch chemische parameters waren niet afwijkend. De patiënt kreeg actieve kool met laxans toegediend om eventueel nog in het maag-darmkanaal aanwezige haloperidol(-decanoaat) te binden en werd opgenomen op de intensive care voor ritmebewaking en observatie. Tijdens de opname op de intensive care nam het QTc interval toe tot 453 ms en stabiliseerde vervolgens. Er ontstonden geen overige symptomen. De patiënt werd ontslagen voor psychiatrische follow-up in de eerste lijn.

Haloperidoldecanoaat oplossing voor injectie bestaat uit een ester van haloperidol met decaanzuur in sesamololie. Na intramusculaire toediening wordt de ester (prodrug) geleidelijk afgegeven aan de circulatie en door endogene esterases gehydrolyseerd. De biofarmacie van een orale inname van de oplossing is onbekend. Het is echter mogelijk dat de ester volledig wordt gehydrolyseerd door het maagzuur of de spijsverteringsenzymen in het maag-darmkanaal. Hierdoor zou theoretisch de volledige dosis van 100 mg beschikbaar kunnen komen. Hoewel haloperidol-intoxicaties over het algemeen zelden levensbedreigend zijn, kunnen dosis  $\geq 100$  mg dit wel zijn. Daarom werd besloten actieve kool toe te dienen om het eventueel resterende geneesmiddel te binden. In verband met de onvoorspelbare kinetiek en het risico op hartritme stoornissen en op het maligne neuroleptica syndroom werd daarnaast besloten om de patiënt op te nemen op de intensieve care voor bewaking.

Biperideen kan worden toegepast als antidotum om eventuele extrapiramidale bijwerkingen te couperen. Gebruik van biperideen wordt echter ontraden omdat dit psychosen kan uitlokken. In verband met de milde klachten en de psychiatrische achtergrond van de patiënt werd er daarom in dit geval besloten geen biperideen toe te dienen.

Ondanks het feit dat niet alle deelnemers de haloperidol konden aantonen is toch op basis van de kliniek de juiste conclusie getrokken. Een groot aantal deelnemers heeft ook lithium bepaald hetgeen ook goed bij de achtergrond van de patiënt had kunnen passen. In de medicatiehistorie van deze patiënt waren hier echter geen aanwijzingen voor.

## TOXICOLOGIE Ronde 2017.3

Casus:

Samenstelling: serum :

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

## TOXICOLOGIE Ronde 2017.4

Casus:

**Samenstelling: serum:**

Bespreking prof. dr. D.J. Touw: