

## TOXICOLOGIE Ronde 2018.1

### Casus:

*Vrouw van 54 jaar meldt zich rond 21.00 uur op de SEH. Sinds het ontbijt is zij flink in de war, herhaalt dingen en vergeet wat er al besproken is. Daarnaast vandaag grauw, klam en zweterig. Zo aangetroffen door dochters en contact opgenomen met huisarts. Verder geen duidelijke klachten van hoesten, buikpijn, veranderde mictie of veranderde ontlasting. Eetlust wel al tijden minder (vooral na gastric-bypass), afgelopen dagen nauwelijks gegeten of gedronken. Dochters weten niet of moeder haar medicatie nog heeft genomen. Volgens mevrouw geen sprake van TS en mevrouw gebruikt geen alcohol of drugs. Recent opgenomen (2 weken geleden) ivm biliaire pancreatitis.*

*Presenteert zich op SEH met lage tensie (81/50 mmHg), forse metabole acidose (bicarbonaat 4,3 en pH 7,1) met anion gap (20), koude/gemarmerde extremiteiten (temp. 35,3°C), klam en zweterig en EMV maximaal. Verder normale nierfunctie, niet bekend met diabetes, lactaat van 2,1 mmol/l en verhoogde leverenzymen (ALAT 134 IU/l en ASAT 341 IU/l).*

*Thuismedicatie: acetylsalicylzuur 80mg 1dd, lisinopril 10mg 1dd, metoprolol 100mg MGA 1dd, salbutamol 200mcg/do zn 4dd 1 inh, methotrexaat 20mg 1x pw, foliumzuur 10mg 1x pw, etanercept 50mg 1x pw.*

*Intoxicatie?*

**Samenstelling: serum: paracetamol 14,73 mg/l.**

### Bespreking dr. E.J.F. Franssen:

Het betreft een recente casus in het OLVG van een chronische paracetamol-intoxicatie. Uit aanvullend onderzoek bleek dat het ging om een metabole acidose als gevolg van een hoge 5-oxoproline uitscheiding. Deze hoge uitscheiding kon worden bevestigd middels laboratoriumonderzoek in 24-uurs urine (5-oxoproline 18 mmol/L; normaal niet aantoonbaar) dat achteraf uitgevoerd is.

De patiënt is na binnenkomst op de SEH naar de ICU gegaan i.v.m. lage tensie, ketoacidose en hypothermie. Toxicologisch onderzoek bij binnenkomst leverde geen aanwijzingen voor alcoholen (brede screening middels GC) en salicylaten op. Wel een paracetamolspiegel van 16 mg/L. De volgende ochtend is besloten aanvullend onderzoek op 5-oxoproline in 24 uur urine in te zetten. Onze patiënt is op de ICU behandeld door onder meer paracetamol te staken en N-acetylcysteïne te starten (cf. chronische paracetamol intoxicatie protocol, toxicologie.org, bij 8 maal daags 500 mg paracetamol gedurende 2 weken). De behandeling met NAC is gecontinueerd totdat de leverenzymen weer in het normale gebied waren. Aanvullende paracetamolspiegels zijn niet meer bepaald. De patiënt kon na behandeling het ziekenhuis verlaten. 5-oxoproline bepalingen (in urine) worden slechts in enige centra uitgevoerd.

De casus illustreert het belang van kennis van de "GOLDMARK" bij metabole acidose (NTvG, 2010, 154, A1838). Verder is het van belang de aan- of afwezigheid van alcoholen, paracetamol en salicylaten laboratoriumtechnisch te kunnen bevestigen. Op 1 na konden alle laboratoria de aanwezigheid van paracetamol bevestigen (> 10 mg/L, toxicologie.org).

## TOXICOLOGIE Ronde 2018.2

### Casus:

*De patiënt is een 14-jarige jongeman (55 kg, 170 cm) met Acute Lymfoblastische Leukemie die volgens het SKION HD-MTX chemotherapie protocol (5 gram/m<sup>2</sup>/ intraveneus gedurende 24 uur, op dag 8, 22, 36 en 50) behandeld wordt. Na toediening van de tweede kuur (dag 8) is de creatinine concentratie in serum 295 µmol/L; voor de behandeling was de creatinine concentratie in serum 64 µmol/L (dag 0). U ontvangt een buisje serum 2 dagen na toediening van de MTX (dag 10) met een verzoek voor uitgebreid toxicologisch onderzoek en een behandeladvies.*

**Samenstelling: serum: methotrexaat 7.78 µmol/l.**

### Bespreking dr. E.J.F. Franssen:

Deze intoxicatie betreft een gemodificeerde casus gebaseerd op een door het UMCG gepubliceerde casus van Mitrovic et al. (2016). Het betreft een hoge MTX-spiegel gemeten 48 uur na start van de HD-MTX-toediening (7,78 µmol/L ingewogen). Dit is een hoge MTX-spiegel als gevolg van een plotseling verslechtering van de nierfunctie, de creatinine concentratie in serum is gestegen van 64 µmol/L naar 295 µmol/L.

Van de 38 inzendingen is in 10 gevallen de MTX niet bepaald of niet gekwantificeerd. Het gemiddelde van de gemeten waarden is 101% van de gedeclareerde concentratie (range 45-129%). Hierbij werd zowel gebruik gemaakt van de immunoassay als de LC/MS(/MS).

De behandeling van deze intoxicatie bestaat uit het alkaliseren van de urine met NaHCO<sub>3</sub>, hyperhydratie met evt. geforceerde diurese en behandeling met folinezuur. Het gebruik van glucarpidase in een dosering van 50 IE/kg kan overwogen worden. In de literatuur worden verschillende afkapwaarden voor de gemeten MTX-spiegel na 48 uur genoemd, waarop een behandeling met glucarpidase gestart kan worden. In het SKION protocol Supportive Care wordt een afkapwaarde van 10 µmol/L genoemd, Ramsey et al. (2018) beschrijven in een consensus richtlijn een afkapwaarde van 5 µmol/L. In het artikel van Mitrovic et al. (2016), waarop deze casus is gebaseerd wordt een afkapwaarde van 7,5 µmol/L gehanteerd bij een dosering van 5 g/m<sup>2</sup>. Glucarpidase toediening resulteerde in deze gepubliceerde casus na 24 uur in een snelle daling van de MTX-spiegel bij een gelijkblijvende creatinine spiegel (316 µmol/L). In de tekst van dit artikel wordt de afkapwaarde abusievelijk als 1,5 µmol/L vermeld; dit moet 7,5 µmol/L zijn. Glucarpidase kan besteld worden via Clinigen uit het Verenigd Koninkrijk in een named patient program. Indien het een spoedbestelling betreft kan 24/7 contact worden opgenomen via [emergency@clinigengroup.com](mailto:emergency@clinigengroup.com) en/of +44 77412 42858.

Er was in deze casus geen sprake van relevante co-medicatie (bv. NSAID's en co-trimoxazol) in relatie tot het ontstaan van deze intoxicatie. Vervolgspiegels zijn geïndiceerd om te bepalen hoelang de

behandeling moet worden voortgezet. De patiënt dient dan ook opgenomen te blijven, bij klinische verslechtering kan een IC-opname nodig zijn.

Referenties:

- Mitrovic, D., Touw, D. J., Tissing, W. Treatment of High Dose Methotrexate Toxicity with Glucarpidase. *Journal of Clinical Toxicology*. 2016;6(2):293.
- Ramsey, L.B., Balis, F.M., O'Brien, M.M., et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *The Oncologist*. 2018;23:52-61
- SKION. Werkboek Supportive Care H2 – Cytostatica – December 2017. Geraadpleegd via <https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/210/behandelrichtlijnen/836/supportive-care/>
- TDM-monografie: Methotrexaat (MTX). Versie: 16 oktober 2014. Geraadpleegd via: [www.tdm-monografie.org](http://www.tdm-monografie.org).
- Toxicologie-monografie: Methotrexaat (MTX). Versie: 29 januari 2014. Geraadpleegd via: [www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org).

## TOXICOLOGIE Ronde 2018.3

### Casus:

*Voorgeschiedenis: Een 47-j man van Iraanse afkomst veroorzaakt problemen midden op straat in het centrum van Amsterdam. Hij zou een frequent gebruiker van verschillende recreatieve middelen zijn. De politie neemt hem mee naar het politiebureau.*

*Later op de avond treft de politie hem in comateuze toestand in de politiecel aan. Hierop wordt hij ingestuurd naar het ziekenhuis.*

*Op de SEH treffen wij een comateuze man (EMV3) met een ernstige acidose (pH=7,0) aan. Verder geen pinpoints en slecht reagerend op 2 mg naloxon. Na intubatie in verband met lage saturatie gaat mijnheer naar de ICU.*

*De intensivist vraagt u om een uitgebreide toxscreen in serum met een behandeladvies.*

Samenstelling: serum : ethyleenglycol 1.605 g/l.

### Bespreking dr. E.J.F. Franssen:

Een metabole acidose kan veroorzaakt worden door een intoxicatie met verschillende stoffen, waaronder ethanol, ethyleenglycol, metformine, salicylaten en toxische alcoholen. Door het laboratorium van de Klinische Chemie is in deze real-life casus een drugsscreening in urine, een enzymatische assay op ethanol en een immuno-assay op paracetamol uitgevoerd, die negatief bleken te zijn. Ook is door het laboratorium van de ziekenhuisapotheek een analyse op toxische alcoholen en ethyleenglycol uitgevoerd met behulp van gaschromatografie. Uit deze analyse bleek dat de patiënt een toxische ethyleenglycol spiegel van 1605 mg/L (ingewogen in deze casus) had. Van de deelnemende laboratoria heeft 72% een intoxicatie met ethyleenglycol kunnen aantonen, waarbij een concentratierange tussen de 85% en 135% t.o.v. de ingewogen hoeveelheid werd gevonden. Het is goed te weten dat alcohol-bepalingen op klinisch chemische laboratoria specifiek op het meten van alcohol concentraties gericht zijn. Het bepalen en vaststellen van een osmolgap kan helpen in te schatten of er mogelijk andere alcoholen in het spel zijn en hierop aanvullend chromatografisch onderzoek in te zetten.

Er is geen plaats voor het toedienen van actieve kool in de behandeling van een intoxicatie met ethyleenglycol. De toxiciteit van ethyleenglycol wordt veroorzaakt door de metabolieten van ethyleenglycol. De omzetting in metabolieten gebeurt via het enzym alcoholdehydrogenase (ADH). Dit enzym kan geremd worden door ethanol of fomepizol, die beiden een hogere affiniteit voor ADH hebben dan ethyleenglycol en zo de vorming van toxische metabolieten remmen. Hierdoor wordt de eliminatiehalfwaardetijd van ethyleenglycol verlengd en wordt het onveranderd via de urine uitgescheiden. De afweging tussen het gebruik van ethanol of fomepizol is voornamelijk gebaseerd op praktische punten (doseringsregime), contra-indicaties en kosten. Vanwege de metabole acidose, de ethyleenglycolspiegel en het ernstige klinische beeld is een nierfunctievervangende therapie geïndiceerd. Hemodialyse heeft de voorkeur boven CVVH, omdat de extracorporele klaring hoger is tijdens hemodialyse. Bovendien kan er sprake zijn van calciumoxalaat precipitatie in de nieren wat kan leiden tot nierinsufficiëntie en een hypocalciëmie. In deze casus was de patiënt hemodynamisch te instabiel voor hemodialyse waardoor met CVVH werd gestart, in figuur 1 is het verloop van de ethyleenglycolspiegel tijdens de behandeling te zien. De symptomatische behandeling van de acidose bestaat uit het toedienen van natriumbicarbonaat. Daarnaast zorgt de toediening van pyridoxine en

thiamine er voor dat reeds gevormde toxische metabolieten sneller worden omgezet naar minder toxische metabolieten.

De patiënt bleek koelvloeistof uit een colafles te hebben gedronken (figuur 2). Deze casus laat zien dat de beschikbaarheid van een chromatografische methode om toxische alcoholen en ethyleenglycol te bepalen essentieel is om bij een intoxicatie de diagnose te kunnen bepalen of bevestigen, de ernst van de intoxicatie vast te stellen en de behandeling te vervolgen.

[bron: [www.toxicologie.org](http://www.toxicologie.org)]

## TOXICOLOGIE Ronde 2018.4

### Casus:

*Via een zorgteam en psycholoog is er bij patiënte (geboren 1951) opengebroken, waarna patiënte bewusteloos, halfnaakt en onderkoeld op de grond werd aangetroffen. Het is onduidelijk of patiënte gevallen is, een overdosis heeft ingenomen of dat er iets anders is gebeurd. De familie is met name bang dat patiënte een TS heeft gedaan. Waarschijnlijk heeft patiënte 36 uur op de grond gelegen. Patiënte zou tegen haar psycholoog gezegd hebben dat ze 7 stuks oxazepam 10 mg had ingenomen omdat ze erg veel pijn aan haar middenrif had waar ze mee bekend is. Lab bij opname: Na 139; K 3,2; kreat 195, CK 1456; bezinking 45 en hemoglobine 8,0. Graag een toxicologisch onderzoek en behandeladvies.*

**Samenstelling: serum: lithium 1,55 mmol/l en nortriptyline 683 µg/l.**

### Bespreking dr. E.J.F. Franssen:

De tox-casus is een casus van een delirante psychiatrisch patiënt, die 4 dagen in het ziekenhuis opgenomen is geweest.

Deze intoxicatie betreft een mengintoxicatie met nortriptyline en lithium. Het innametijdstip is onbekend, maar mogelijk heeft de patiënt 36 uur op de grond gelegen en is het innamemoment langer dan 36 uur geleden. Bij binnenkomst wordt een verhoogd kreat en CK en een milde hypokaliaemie waargenomen. Er was sprake van een hoge nortriptyline-spiegel (683 µg/L ingewogen) en een hoge lithium-spiegel (1,55 mmol/L).

In alle 40 inzendingen is de nortriptylline teruggevonden, waarvan bij 38 inzendingen deze ook is gekwantificeerd. Het gemiddelde van de gemeten waarden is 93% van de gedeclareerde concentratie (range 59-132%). In 26 van de 40 inzendingen is ook de lithium-spiegel bepaald, het gemiddelde van de gemeten waarden is 97% van de gedeclareerde concentratie (range 90-108%).

Hoogstwaarschijnlijk is er sprake van een gedehydrerde patiënt, waarvoor, indien stabiel, vocht toegediend kan worden. De plasmaspiegel van nortriptyline is niet altijd een goede indicatie voor de ernst van de intoxicatie. Hiervoor kan beter worden gekeken naar het optreden van convulsies en de mogelijke verlenging van het QRS-complex. In deze casus werden geen convulsies waargenomen, maar was het QRS-complex wel verlengd (115 ms) waardoor ECG-monitoring werd voortgezet. Tricyclische antidepressiva ondergaan een entero-hepatische kringloop, waardoor bij een veiliggestelde ademweg het toedienen van herhaald kool/laxans is geïndiceerd. M.b.v. natriumbicarbonaat kan gealkaliseerd worden tot een pH van 7.45-7.55 om de kans op ritmestoornissen te verkleinen.

Er is sprake van een toxische lithium-spiegel, zeker wanneer de inname van de tabletten daadwerkelijk langer dan 36 uur geleden is. Er dient daarom bij deze gedehydrerde, stabiele patiënt vocht te worden toegediend (NaCl 0.9%). Eliminatieversnelling door hemodialyse kan eventueel overwogen worden bij klinische achteruitgang. Nieuwe lithium-spiegels zijn geïndiceerd.

De patiënt hoort cardiaal gemonitord te worden.. Na 4 dagen werd de patiënt uit het ziekenhuis ontslagen en het vervolgtraject werd door ambulante behandelaren overgenomen. Bij patiënten met

psychische aandoeningen is het bij een onbekend medicatiegebruik raadzaam om laagdrempelig een lithium-spiegel te bepalen.

Referentie: [toxicologie.org](https://www.toxicologie.org)