

TOXICOLOGIE Ronde 2019.1

Casus:

*Patiënt is een buitenlandse toerist met een blanco voorgeschiedenis en gebruikt geen medicatie in de thuissituatie. Vanuit een uitgaansgelegenheid wordt de comateuze patiënt met een ambulance naar de SEH gebracht. EMV 1/1/1; bloeddruk 115/75 mmHg; pH=6,96; bicarbonaat=12,2 mmol/L; lactaat=1,9 mmol/L. Aanvullend onderzoek natrium=139 mmol/L; kalium=5,1 mmol/L; chloride=111 mmol/L; eGFR=83 ml/min*1,73 m². Hij kan zijn ademweg niet openhouden en wordt geïntubeerd. CT-cerebrum: geen intracraniale bloeding of fracturen. Graag toxicologisch onderzoek.*

Samenstelling: serum: GHB 1403 mg/l.

Bespreking dr. E.J.F. Franssen:

Deze toxicologie casus betreft een intoxicatie met gamma-hydroxyboterzuur (GHB). Bij binnenkomst wordt een EMV van 3 en een ernstige acidose (pH = 6,96) waargenomen. De patiënt werd geïntubeerd omdat hij zijn ademweg niet kon openhouden. Er was sprake van een toxische GHB-spiegel (1403 mg/L ingewogen).

In 32 van de 39 inzendingen is GHB teruggevonden, waarvan bij 30 inzendingen deze ook is gekwantificeerd. Het gemiddelde van de gemeten waarden is 100% van de gedeclareerde concentratie (range 77-120%). In 3 inzendingen werd GHB niet kwalitatief of kwantitatief bepaald, maar werd anamnestic een verdenking op GHB-intoxicatie beschreven.

Vanwege de bedreigde ademweg bij deze patiënt is intubatie en ondersteuning van de ademhaling geïndiceerd. Daarnaast dient de ernstige acidose te worden gecorrigeerd met behulp van natriumbicarbonaat. De patiënt hoort op de IC te worden opgenomen. Verder kan er symptomatisch worden behandeld. Nieuwe GHB-spiegels zijn niet geïndiceerd i.v.m. de korte halfwaardetijd van GHB.

Deze real-life casus betrof een intoxicatie met gamma-butyrolacton (GBL). Dit is bevestigd met behulp van IR-spectroscopie op de inhoud van het flesje dat de patiënt bij zich had. GBL wordt snel geabsorbeerd in het maag-darmkanaal en wordt vervolgens snel omgezet naar GHB door lactonases in het lichaam. Een intoxicatie met GBL kan gepaard gaan met een ernstige acidose. Er zijn gevallen bekend waarbij de behandeling van de acidose met natriumbicarbonaat niet voldoende werkte en eliminatieversnelling werd toegepast. In deze casus werd de patiënt succesvol behandeld met natriumbicarbonaat en vond ontslag binnen 24 uur na opname plaats. Bij patiënten met een bewustzijnsdaling en een acidose kan differentiaal diagnostisch aan een intoxicatie met GBL/GHB worden gedacht.

Referenties:

<https://toxicologie.org/monografie/ghb>

Roberts DM, Smith MW, Gopalakrishnan M, et al. Extreme γ -butyrolactone overdose with severe metabolic acidosis requiring hemodialysis. *Ann Emerg Med* 2011; 58: 83-85.

Heytens L, Neels H, Van Regenmortel N, et al. Near-fatal persistent anion- and osmolal-gap acidosis due to massive gamma-butyrolactone/ethanol intoxication. *Ann Clin Biochem* 2015; 52: 283-287.

TOXICOLOGIE Ronde 2019.2

Casus:

Een 56 jarige man is versuft in bed aangetroffen door de buurvrouw. De ambulance is gebeld toen hij een insult kreeg. Inhalatoren die op zijn nachtkastje lagen (Spiriva en Ventolin) zijn meegenomen naar het ziekenhuis.

Eerste beoordeling op de spoedeisende hulp (SEH)

A: vrij

B: AF 30/min, SpO2 90%, diffuus rhonchi beiderzijds, rechts basaal grove crepitaties en verminderd ademgeruis, gebruikt hulpademhalingspijpen

C: pols 130/min, RR 85/60, normale cortonen, soufflé ntb bij longgeluiden, droge slijmvliezen, warme acra, ECG normaal.

D: EMV 8, PEARRL, bilaterale miosis niet pinpoint, niet nekstijf

E: Temp 39, bij overig LO verminderde darmperistaltiek

Overige gegevens:

Gewicht: 129 kg

Lengte (anamnestisch): 1.70m

Glucose: 20 mmol/L

Graag toxicologisch onderzoek.

Samenstelling: serum: clozapine 1,734 mg/l, desmethyloclozapine 0,395 mg/l, metformine 1,123 mg/l.

Bespreking dr. E.J.F. Franssen:

De huidige casus is een klassiek voorbeeld van een acute clozapine-intoxicatie geluxeerd door een combinatie van een infectie en het stoppen met roken.

Slechts 1 lab heeft de clozapine gemist. Met de nauwkeurigheid van de clozapine bepalingen zit het goed. Bijna alle 37 labs scoren binnen de range van 80-120% van de ingewogen waarde. 24 van de 38 labs bepalen tevens de metaboliet norclozapine, waarbij 2 labs (met de STIP methode!) het dubbele vinden. De metformine (in een therapeutische hoeveelheid, 1-2 mg/L) werd door 4 laboratoria aangetroffen en gekwantificeerd.

Onze patiënt betrof een 56 jarige man die chronisch met 700 mg/dag clozapine behandeld werd voor schizofrenie (in remissie). Door langdurig gebruik van clozapine was hij veel aangekomen en had diabetes mellitus type 2 ontwikkeld, welke goed gereguleerd was met metformine. Hij rookte (net als veel psychiatrische patiënten), en leed aan COPD. Benauwdheidsklachten van COPD waren onder controle met Spiriva en Ventolin maar hij had nog wel een verhoogd risico op een longontsteking. In januari kreeg hij te maken met een hardnekkige verkoudheid welke escaleerde in een pneumonie. Het roken deed zeer en maakte hem benauwd waarop hij (tijdelijk) stopte met roken. Zijn medicatie bleef hij wel goed innemen.

Roken induceert CYP1A2; abrupt stoppen met roken leidt tot een verhoging van de clozapinespiegel. Daarnaast kan de CYP1A2 activiteit geremd zijn tijdens een infectie. Een praktische richtlijn kan zijn om de dosering met 50% te verlagen en vervolgens te doseren op basis van de bloedspiegels. In deze casus was de spiegel gestegen van ca. 500 µg/l (normaal voor deze patiënt) naar 1734 µg/l (toxisch).

De clozapine/norclozapine ratio van 4.4 kan een aanwijzing zijn voor een sterk afgenomen CYP1A2 activiteit.

Uit het lichamelijk onderzoek zijn er meerdere aanwijzingen voor een anticholinerg syndroom: tachycardie, droge slijmvliezen, warme acra, verminderde peristaltiek en verlaagd bewustzijn. Miosis en verminderd darmperistaltiek zouden ook kunnen duiden op een intoxicatie met opiaten maar dit kan worden uitgesloten aan de hand van de verhoogde pols- en ademfrequentie. In geval van clozapine kan paradoxale miosis in plaats van mydriasis aanwezig zijn vanwege blokkade van alfa-adrenoreceptoren. In deze casus resulteerde perifere alfa1-receptor blokkade in combinatie met pneumosepsis tevens in hypotensie. Bij dreigende respiratoire insufficiëntie en hemodynamische instabiliteit werd de patiënt overgebracht naar de Intensive Care.

In de literatuur is hyperglycemie ook als bijwerking van clozapine beschreven maar bij deze patiënt bleek de metabole ontregeling vooral aan de infectie te wijten.

Referenties

Richtlijn voor het gebruik van clozapine, Clozapine Plus Werkgroep, Versie 05-02-2013.

<https://tdm-monografie.org/monografie/clozapine>

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/clozapine>

TOXICOLOGIE Ronde 2019.3

Casus:

Een 39-jarige vrouw werd 's avonds op onze SEH binnengebracht met een vermoeden van een TS. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-ziek uitziende vrouw, die een adequate indruk maakte. De tensie bedroeg 120/60 mm Hg bij een polsfrequentie van 94/min, regulair en egaal. De zuurstofsaturatie bedroeg 96% bij een ademfrequentie van 12/min. LO: geen afwijkingen. Veneuze bloedgaswaarden: pH 7,05, PCO₂ 5,3 kPa, basenoverschot -19,3 mmol/l en bicarbonaat 10,7 mmol/l. Het bloedglucose was 18,6 mmol/l, het ureum in bloed was 1,9 mmol/l en de serumcreatinine was 95 µmol/l.

Hierbij ontvangt u bloed; graag toxicologisch onderzoek en een behandeladvies

Samenstelling: serum: metformine 90,46 mg/l.

Bespreking dr. E.J.F. Franssen:

Deze casus betreft een fatale auto-intoxicatie met 100 tabletten metformine 850 mg en 100 eenheden langwerkende insuline die subcutaan geïnjecteerd werd. (Ned Tijdschr Geneesk. 2007 Apr 28;151(17):981-4.) De langwerkende insuline is in deze casus niet meegenomen en zat niet in het monster.

De behandeling van deze intoxicatie bestaat uit het toedienen van actieve kool en een laxans ter vermindering van absorptie, eliminatie van metformine uit de bloedbaan middels hoog volume CVVH, herstellen van het zuur-base evenwicht (lactaatacidose) en hemodynamische en respiratoire ondersteuning (opname op de ICU). Ondanks deze intensieve behandeling overleed de patiënte als gevolg van multipel orgaanfalen. Ter aanvulling kan een lactaatspiegel in serum bepaald worden om de ernst van de intoxicatie in te kunnen schatten.

Hemodialyse is een effectief instrument om de metformine klaring te versnellen (verwaarloosbare eiwitbinding, geen groot distributievolume en een laag moleculair gewicht). De hemodynamische toestand van deze patiënt was hiervoor te slecht en daarom is voor hoog volume CVVH gekozen. Slechts 21/38 (55%) van de laboratoria wist metformine in het bloed aan te tonen. De STIP-methode geeft geen positieve uitkomsten. Daarentegen zijn de screeningsmethodes of de gerichte bepalingen met LC-MS meer geschikt. Desondanks komen 15/38 (39%) van de laboratoria met een kwantitatief resultaat en 8/38 (21%) van de laboratoria met een getal binnen een voor de toxicologie acceptabele range ($\pm 30\%$).

TOXICOLOGIE Ronde 2019.4

Casus:

31 jarige mevrouw, presenteert zich op de SEH, zou mogelijk pillen ingenomen hebben

Bij binnenkomst:

Airway: vrij

Breathing: vesiculair ademgeruis, ademhalingsfrequentie 13 p/min, saturatie 99% op kamerlucht.

Circulation: bloeddruk 130/89 mmHg, pols 117 p/min, capillair refill <2 seconden, normale cortonen zonder souffles, abdomen soepel.

Disability: EMV 15, lateraliseert niet, niet nekstijf, pupillen isocoor en beiderzijds lichtreactief.

Environment: temperatuur 36.8 graden Celcius, soepel kuiten zonder pitting oedeem.

Lab:

Hemoglobine 7.2 mmol/L ; Trombocyten 273 x10E9/L; Leucocyten 10.1 x10E9/L; Neutrofielen 7.7 x10E9/L; Lymfocyten # 2.0 x10E9/l; Monocyten # 0.4 x10E9/l; Basofielen # 0.1 x10E9/l; Eosinofielen # 0.1 x10E9/l;

CRP 2,5 mg/L; Natrium 134 mmol/L; Kalium 4.4 mmol/L; Kreatinine 76 umol/l; eGFR (MDRD) 77 kl/1,73m2;

eGFR (CKD-EPI) 90 kl/1,73m2; CK 37 U/L; Bilirubine Totaal <3 umol/l; Alkalische Fosfatase (AF) 123 U/L;

GGT 35 U/L; ASAT 58 U/L; ALAT 99 U/L; LD 174 U/L; Lipase 50 U/l; Glucose 4.2 mmol/L; Lactaat 3.5 mmol/L.

X-thorax: Geen tekenen van aspiratie

ECG: sinustachycardie 119 p/min, intermediaire hartas, QTc tijd 508 msec, geen ST-deviaties, normale R progressie, geen discordante T toppen.

Wij sturen u bloed. Graag een toxicologisch onderzoek met advies.

Samenstelling: serum: venlafaxine 21,39 mg/l en desmethylvenlafaxine 5,85 mg/l en quetiapine 117,7 µg/l.

Bespreking dr. E.J.F. Franssen:

Het betreft een 31-jarige psychiatrische patiënt die een "gastric-bypass" operatie had ondergaan en zich in een naburig ziekenhuis meldt na inname van 120 tabletten venlafaxine 150mg MGA (thuismedicatie: rivaroxaban 1 dd. 20 mg, venlafaxine 1dd 150 mg en quetiapine, geen dosering gespecificeerd).

Anamnese:

Rond 20.30 uur: 120 stuks venlafaxine 150 mg MGA ingenomen.

Rond 23:15 uur: moeder treft patiënt aan met trekkingen in armen en benen.

Bij aankomst in het ziekenhuis is zij motorisch zeer onrustig, zij lijkt zeer angstig, heeft grote pupillen en is aan het schreeuwen. De artsen duiden haar gedrag als gevolg van hallucinaties (DD post-ictaal naar epileptische insult). De patiënt krijgt hiervoor 5 mg midazolam IM toegediend.

Verder wordt gestart met darmlavage middels moviprep en actieve kool en laxans. Er volgt opname op de ICU, in eerste instantie voor ritmebewaking.

Om 02.00 uur in de nacht zijn er nieuw episodes van verlies van bewustzijn mogelijk na optreden van nieuwe convulsies en dit keer ook met apneus daarbij. Daarnaast is haar tensie 80/50. Hierop volgt

intubatie en sedatie. Op dat moment is de diagnose: diepe shock, respiratoire insufficiëntie (DD bij SSRI intoxicatie, aspiratie, insult).

Aanvullend is een uitgebreide toxicologische screening aangevraagd. Tijdens de ICU opname is het grootste probleem dat de lavage niet lukt. Vanwege de gastric-bypass kunnen slechts kleine hoeveelheden vocht worden toegediend. De patiënt ontwikkelt hyperthermieën met temperaturen tot 41,0 °C bij een serotonerg syndroom. Daarnaast ontwikkelt zich Multi orgaan falen met een serumkreatinine van 315 $\mu\text{mol/L}$ en fors verhoogde ASAT en ALAT waarden (5000 U/L en 1800 U/L). Het behandelteam heeft besloten te gaan laxeren middels een klysma met moviprep en neostigmine toe te dienen om de darmen op gang te krijgen. Bovendien is intralipid toegediend. Tijdens de opname zijn meerdere malen spiegelmetingen van venlafaxine en metaboliet gedaan. De patiënt herstelde en kon na enige dagen de IC verlaten.

De venlafaxine serumspiegel is 21000 $\mu\text{g/L}$ (36 uur na inname). 27 van de 38 laboratoria rapporteert terecht een toxische hoeveelheid venlafaxine in serum; 23 van de 38 laboratoria doen dit binnen de vereiste 30% norm van de ingewogen waarde. 26 laboratoria rapporteren tevens de desmethylvenlafaxine metaboliet; 23 doen dat binnen de 30% norm van de ingewogen waarde. De hoeveelheid quetiapine in serum in deze casus was therapeutisch en dient binnen 15-20% van de ingewogen waarde te worden gerapporteerd (15 van de 38 laboratoria).

Deze casus illustreert de complexe toxicokinetiek van venlafaxine (inname >100 MGA tabletten, bariatrische patiënt met gastric-bypass). Verder beschrijft deze casus de verschillende opties om de absorptie te verminderen (darmlavage, (herhaald) actieve kool)) en de eliminatie te versnellen (intralipid).