

TOXICOLOGIE Ronde 2011.1

Casus:

Een 34 jarige verpleegkundig met een voorgeschiedenis met hypertensie komt bij de SEH binnen met een wijd complex tachycardie. Ze had een voorgeschiedenis met hartkloppingen, waarvoor ze aan een uitgebreide cardiowork-out moest gaan deelnemen. Daarnaast kreeg ze sotalol. Daarnaast had ze al esomeprazol, sertraline en triamteren /hydrochloorthiazide. Ze stond al op de wachtlijst voor een geïmplanteerde loop recorder om orgaanfalen definitief uit te sluiten. Ze is nu geagiteerd, trillerig, misselijk en moet soms braken. Ze ontwikkelt episoden met stabiele ventriculaire tachycardie en ritmestoornissen. Ze weigert vragen te beantwoorden wat zou passen bij ons vermoeden van syndroom van Münchhausen. Bicarbonaat 15 mmol/L, anion gap 25 . Kalium 1.9 mmol/L. We denken hierbij aan mogelijk salicylaat, theofylline en weten niet wat we met haar sertraline aan moeten.

Gaarne opheldering van deze mogelijke intoxicatie.

Samenstelling: serum: coffeïne 127 mg/l, salicylzuur 91.6 mg/l, sotalol 2.92 mg/l en sertraline 0.457 mg/l.

Bespreking prof. dr. Donald R.A. Uges:

Deze casus heb ik gehaald uit Clin. Toxicology 2009;47: (9) abstract 294 : Williams cs Vanderbilt UMC, Nashville USA: Munchausen Syndrome from High Dose Caffeine Presenting with Ventricular Dysrhythmias.

Deze casus beschrijft dat het laboratorium metoprolol (therapeutisch) had gevonden, hoewel albuterol (= salbuterol) was voorgeschreven. Ik heb er sotalol (therapeutisch 3 mg/L) van gemaakt, omdat sotalol onder de coffeïnepiek zit op STIP. (*Echter, sotalol is ± 2% van coffeïne en blijkt dan ook nauwelijks van invloed te zijn op de gevonden coffeïnewaarden met STIP en sotalol wordt daarbij gemist*). Gezien het verhaal en de crossreactie met een immunoassay had ik verwacht dat veel collegae theofylline zouden hebben gevonden. 42 deelnemers hebben met STIP of RP- HPLC coffeïne gevonden en 14 niet. Theofylline werd wel door velen in niet klinische concentraties aangetoond, mogelijk als verontreiniging, immers 7-demethylering van coffeïne geeft theofylline. Sertraline is therapeutisch tot licht verhoogd. Salicylzuur (90 mg/L) zal bij een 34 jarige vrouw geen problemen geven, tenzij zij dit chronisch slikt. Wat me wel opviel is dat maar weinig laboratoria sotalol hebben bepaald en dat zowel sertraline als salicylzuur een kwantitatieve spreiding van uitslagen te zien gaf, dat voor TDM niet acceptabel zou zijn geweest. Het blijft natuurlijk de vraag wat in de klinische toxicologie nog wel acceptabel is. Het abstract vermeldde dat bij een uitgebreide urine tox-screening ook nog cyclobenzaprine (in Nederland onbekend skeletspier relaxans) en difenhydramine waren aangetoond. *“Documentation by the primary care provider at follow-up noted that the patient stated she had taken “diet pills” “*

De patiënte herstelde na een dag opname spontaan van de door overmaat coffeïne geïnduceerde ventriculaire tachycardie.

TOXICOLOGIE Ronde 2011.2

Casus:

Patiënte (50 kg) moet 1 gram Depakine krijgen per spuitpomp. Er is een spuit gemaakt met 20 ml met daarin 20 mL = 1000 mg.

Nadat de pomp bijna leeg is, wordt ze comateus en ontwikkelt ze aritmieën, hypotensie en arteriële en ventriculaire geleidingsstoornis, mogelijk zijn er ook epileptische schokken waargenomen.

Temperatuur 37.2 °C.

Ik vertrouw het niet. Gaarne controle spuit en serumspiegel. Het kleine beetje overgebleven inhoud van de spuit (0,5 mL) heb ik in een buisje gedaan.

Omdat bij een overdosering Depakine de vrije fractie van belang is, deze ook bepalen in het serum.

Samenstelling: serum: fenytoïne: 53.51 mg/l; spuit: fenytoïne: 50 mg/ml

Bespreking prof. dr. Donald R.A. Uges:

Deze intoxicatie is deels gebaseerd op een reële casus.

Ik ben uitgegaan van de naamsverwisseling Depakine® en Diphantoine®. Dit soort verwisselingen kunnen veelvuldig de reden zijn van intoxicaties, of juist onderdosering.

Beide anti-epileptica kunnen bij een te hoge of te lage serumconcentratie convulsies opwekken. Farmaceutische controle, TDM en klinische toxicologie schuiven steeds meer in elkaar en de laboratoria moeten in staat zijn deze analyses en interpretaties naast elkaar en samen te verrichten.

De spuit bevatte i.p.v. de 50 mg/ml valproïnezuur 50 mg/mL fenytoïne, als natriumzout.

De spiegel bevatte ongeveer een promille daarvan, 53 µg/mL.

De meeste hebben dat gevonden, hoewel de spreiding van de serumspiegels van de toxicologische monsters altijd veel groter is dan bij TDM.

Bijna alle laboratoria vonden fenytoïne in de spuit al hoewel sommige wel erg naast de juiste concentratie zaten. Het is niet juist de concentratie van farmaceutica met immunoassay te bepalen.

Fenytoïne intoxicatie kan convulsies en coma (deze casus) opwekken, aritmieën, hypotensie en geleidingsstoornissen. In ernstige gevallen ventrikelfibrilleren.

Een comateuze patiënt kun je geen laxans geven, wel diazepam i.v. spuiten tegen convulsies en bicarbonaat, glucose en vocht infusen toedienen mede om de uitscheiding te bevorderen. Daarnaast is symptomatische behandeling vereist met o.a. cardiocare en soms beademing noodzakelijk. Tot slot moet worden gekeken hoe men zulke verwisseling van spuiten in de toekomst kan voorkomen. Bij 50 mg/L fenytoïne is een bepaling van de vrije fractie niet noodzakelijk, iets wat wel bij een ernstige valproïnezuurintoxicatie gewenst zou zijn.

TOXICOLOGIE Ronde 2011.3

Casus:

Op onze SEH wordt een vrouw (51 jaar 78 kg, 1.67m) per ambulance binnengebracht nadat zij zojuist uit een touw is bevrijd, waaraan zij hing. Er is een afscheidsbrief gevonden waarin ze zegt dat ze pillen heeft geslikt om zich weer te verenigen met haar overleden echtgenoot. Ze is bewusteloos en heeft nog wel een actief EEG en ECG. De vraag is of ze comateus is door de pillen of door hersenbeschadiging.

We hebben een point of care test gedaan die positief was op benzodiazepinen. Haar laatste keer voorgeschreven bekende medicatie was chloralhydraat, Tranxène, Maalox Plus. N.B. Ethanol is toegevoegd als oplosmiddel, dus niet in beoordeling meenemen!

Samenstelling: serum: oxazepam 148 µg/l en trichloorethanol 4,91 mg/l.

Bespreking prof. dr. Donald R.A. Uges:

Dit is gebaseerd op een echte casus. In de klinische toxicologie gaat het niet alleen om een intoxicatie in te sluiten maar ook om uit te sluiten. Deze vrouw had zichzelf opgehangen, althans was hangende gevonden. Als ze dan comateus is, wil de arts weten of dat door een eventuele vergiftiging komt, of door hersenbeschadiging.

De patiënte had slechts twee geneesmiddelen in haar bloed en beide in subtherapeutische hoeveelheid. Iemand die alleen een algemene benzodiazepinen screening met immunoassay uitvoert en 150 µg/L vindt, zal allicht denken aan een zware vergiftiging met bijvoorbeeld flunitrazepam of de opgegeven stof clorazepaat en de metaboliet nordazepam. Heeft men eenmaal oxazepam geïdentificeerd dan weet men dat het hier om een nauwelijks actieve serumconcentratie gaat. Ook trichloorethanol was subtherapeutisch.

De meeste deelnemers hebben oxazepam geïdentificeerd en redelijk gekwantificeerd. Trichloorethanol als metaboliet van chloralhydraat is maar door een klein aantal collegae gevonden, ondanks dat dat haar opgegeven medicatie was. Dit is niet onverwachts omdat het een toxicologische aanvraag betrof en de serumconcentratie wel erg laag was.

Chloralhydraat als trichloorethanol moet men in de toxicologie altijd in de gaten houden. Onverwachts duikt het opeens op. Bij een onverklaard ernstige acidotische patiënt met slechte nierfunctie zou zelfs de volgende metaboliet, trichloorazijnzuur, de boosdoener kunnen zijn. Echter niet in deze casus. Deze patiënte stierf een dag later aan irreversibele letale hersenbeschadiging en niet aan geneesmiddelen.

TOXICOLOGIE Ronde 2011.4

Casus:

Magere patiënte (17 jaar; 46 kg.1.72 m) komt met een ernstige hyponatremie (118 mmol/L), osmolariteit (265mosm met barstende koppijn en misselijk (braken?) binnen.

Ze wordt verdacht van diureticum en/of laxans misbruik. Komt van een nacht lang feesten en heeft dorst. Ze drinkt niet.

Ik stuur u wat serum voor toxicologie en wat urine voor diureticum- en indien mogelijk laxans-screening. (urine alleen kwalitatief).

N.B. In de urine is ethanol toegevoegd als oplosmiddel, dus niet in beoordeling meenemen!

Samenstelling: serum: MDMA 0,306 mg/l, MDA 0,134 mg/l, furosemide 3,24 mg/l, ibuprofen 78,67 mg/l; urine: MDMA 2,442 mg/l, furosemide 10,64 mg/l.

Bespreking prof. dr. Donald R.A. Uges:

Dit betreft een verzonden casus, die bestaat uit een combinatie van twee onderdelen, die wel echte casus als basis hebben. 1. Hyponatriëmie door diureticum misbruik en 2. Hyponatriëmie door stevig MDMA (XTC) gebruik en zweten door dansen.

Hyponatriëmie kan een ernstig klinisch beeld veroorzaken, zoals hier beschreven. Niet alleen misselijk en braken, elektrolytenstoornis, remming vasopressine, hoge bloeddruk, tachycardie, soms hallucinaties, zweten, maar ook daverende hoofdpijn, bewusteloosheid en tenslotte overlijden door cerebrale hypoxie.

Deze vrouw had voor MDMA met zijn metaboliet MDA (Love drug) spiegels aan de bovenkant van het klinisch acceptabele gebied. Furosemide serumconcentratie was therapeutisch en ibuprofen tussen therapeutisch en toxisch in.

Patiënte moet direct een zout infuus krijgen, elektrolyten corrigeren op klinische chemie uitslag; Overweeg diazepam tegen gevaar op convulsies en om patiënte te kalmeren. Hyperthermie en hypoglykemie zijn in de literatuur wel behandeld met dantroleen. Diureticum en of laxans misbruik kan op anorexie wijzen of op verslaving. Depressie na veelvuldig MDMA gebruik is ook beschreven. In al die gevallen is een bezoekje aan de psychiater aan te raden.

Furosemide en ibuprofen werd door de meeste deelnemers aangetoond, waarbij veelal STIP (HPLC-DAD -bibliotheek) als analysemethode werd gebruikt. Het blijkt wel dat naast een goede kwalitatieve performance de kwantitatieve prestaties meestal slecht waren. Ibuprofen ligt ook vrij in het begin van het chromatogram, zodat kwantificering moeilijk is. MDMA (XTC) werd ook door vele laboratoria met STIP aangetoond. Slechts weinig deelnemers waren in staat het gehalte MDMA en MDA te bepalen.