

TOXICOLOGIE Ronde 2012.1

Casus:

Een 48 jarige vrouw komt op SEH met verdenking TS. Op de SEH is ze bewusteloos en heeft een tonische -clonische aanval. HR = 131 bp; BP =107/68 mmHg; temp. 37,4 °C; RR 16/min; Kalium 3.3 mmol/L; Natrium 138mmol/L pH 7.40.; O₂ 98%; glucose (vinger stick) 5.6 mmol/L; yperreflexie in alle vier de extremiteiten. ECG: smalle-complex sinus tachycardie, met QRS 106ms.

Ze was bekend met depressie, menstruele migraine (ze slikt dan pijnstillers), epilepsie, en maag-bypass-chirurgie. Ze is niet bekend met alcohol misbruik.

Gaarne tox screen.

Samenstelling: serum: lamotrigine 73.21 mg/l, ibuprofen 32.68 mg/l.

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

Deze intoxicatie is gebaseerd op een korte communicatie uit San Diego USA, van JN Nogar, AB Minns, DJ Savaser, BT Ly. Severe sodium channel blockade and cardiovascular collasp due to a massive Lamotrigine overdose. Clin Toxicol. 2011,49: 854-857. Zelf heb ik voor de "smaak" een therapeutische hoeveelheid ibuprofen toe laten voegen.

Volgens de auteurs ontwikkelde zij 2,5 uur na ontvangst op SEH een één minuut durende tonisch clonische aanval. Ze kreeg een bolus van 2 mg lorazepam, daarna twee 50 mmol bicarbonaat i.v. bolussen voor een mogelijk QRS verbreding. Echter geen effect in QRS. Na 10 min ontwikkelde ze een status epilepticus met wide-complex tachycardie en had geen polsslag. Ze onderging gedurende 45 min een resuscitatie terwijl ze toegediend kreeg: 950 mmol bicarbonaat, 360 mL 20% Intralipid, 200 mg lidocaïne, 300 mg amiodaron, 2 g calciumchloride en twee maal 200 J defibrillatie, waarbij de QRS interval versmalde van 164 tot 118 ms en van 148 naar 122 ms. Dit effect ging weer verloren na een herhaalde epileptische fase waarvoor zij in het totaal 19 mg lorazepam, 260 mg fenobarbital en 300 mg propofol kreeg. De perifere neuromusculaire epileptische effecten werden beëindigd met 10 mg vecuronium en ze stabiliseerde. Ze werd op de ICU behandeld en onder propofol gehouden. Een MRI op dag 3 gaf een beeld te zien van hersenoedeem door een anoxische beschadiging. Op dag 4 werd i.o.m. de familie de behandeling gestaakt.

Lamotrigine is een antiepilepticum dat werkt door voltage gevoelige natriumkanalen en vermindert de vrijgifte van glutamaat . CZS depressie en QRS verlenging zijn bekende maar zichzelf vaak limiterende effecten bij overdosering.

De meeste van onze deelnemers hadden deze lamotrigine intoxicatie onderschat. Vandaar deze KKGt casus. Verder verwijst ik naar het artikel.

Analytisch blijken bijna alle deelnemers lamotrigine bepaald te hebben. Zelfs zij die slechts 70% vonden, hadden toch nog tot de conclusie kunnen komen van een ernstige lamotrigine intoxicatie. De Californische auteurs komen tot de conclusie, dat helaas het verkrijgen van lamotriginespiegels op tijd niet mogelijk is. Hoe anders is dat in Nederland!

TOXICOLOGIE Ronde 2012.2

Casus:

Jongen van 11 jaar komt met ernstige methemoglobinemie (35,6%) op de SEH. Chemie niet afwijkend, HT licht verhoogd. Ven. ABE -1,1mmol/L.

Vader heeft zoon lidocaïnegeel gegeven voor aften.

Kind krijgt verder niets. Vader lijdt aan dermatitis herpetiformis.

Kind heeft een lichtblauwe wolk op zijn arm.

Het is bekend dat lidocaïne in bijzondere gevallen methemoglobine kan geven.

Gaarne oorzaak van deze methemoglobinemie. Welke therapie adviseert u (is die al gestart?)

Samenstelling: serum: dapson 20,56 mg/l.

Bespreking dr. Jan-Willem C. Alffenaar en prof. dr. Donald R.A. Uges:

Jongen van 11 jaar was thuis in de ochtend blauw geworden hetgeen in de loop van de dag toenam in ernst, waarna transport per ambulance naar ons ziekenhuis. Omdat bij onderzoek door de kinderarts geen cardiale of pulmonale oorzaak voor de hand leek, werd gedacht aan methemoglobinaemie. Behandeling met methyleenblauw leidde inderdaad tot hogere saturatie. Bij opname was het methemoglobine percentage 36, wat na de toediening methyleenblauw daalde naar waardes onder de 20%. Als oorzaak kwamen lidocaïnegeel wat hij voor aften in de mond gebruikte en dapson in aanmerking. De dapson werd door vader gebruikt voor dermatitis herpetiformis. Inderdaad werd een zeer hoge dapson spiegel van 21 mg/l gevonden; terwijl de lidocaïnespiegel onmeetbaar was. Achteraf wordt duidelijk dat over een periode van 4 dagen in totaal 9 tabletten dapson heeft geslikt in de veronderstelling (aldus de vader) dat het pijnstillers (paracetamol) waren. Bij oriënterend hemoglobinoopathie onderzoek werden geen aanwijzingen gevonden voor afwijkingen; ook was er geen G6PD deficiëntie. Thuis is hij nog een aantal dagen niet lekker geweest, maar trad slechts geleidelijk herstel op. Bij de policonrole op 30 januari was het methemoglobinepercentage gezakt naar een normale waarde van <1%.

Dapson is een geneesmiddel dat in de humane geneeskunde niet veel meer gebruikt wordt. Bij een overdosering kan dapson (evenals nitrietten) ernstige methemoglobinemie veroorzaken zoals beschreven is in de casus. De behandeling met methyleenblauw is dan noodzakelijk. De meeste deelnemers waren in staat om dapson aan te tonen maar de variatie was zeer groot (gem. $107 \pm 60\%$). Aangezien een semikwantitatieve bepaling aangevuld met het klinisch beeld voldoende was om beleid te maken kan dit geaccepteerd worden. Naast behandeling met methyleenblauw is toediening van zuurstof en goede monitoring en ondersteunende zorg van patiënt noodzakelijk (o.a. bloedbeeld, orgaanfunctie).

Als ziekenhuisapotheker dient men zich niet verleiden tot speculaties omtrent de oorzaak van het meermalig doseren van zijn zoon met dapson.

TOXICOLOGIE Ronde 2012.3

Casus:

Een man van 43 jaar oud is gevonden in zijn tuin door een vriend. Op de spoedopvang van het ziekenhuis wordt een tachycardie vastgesteld van 120 slagen per minuut. De bloeddruk die wordt gemeten is 110/55 mm Hg. De man is bewusteloos en reageert niet op pijnprikkels. Uit het medisch dossier blijkt dat er sprake is van alcohol misbruik en een auto-intoxicatie met alcohol, antidepressiva en pijnstillers. Ook blijkt dat zijn linker onderbeen geamputeerd is vanwege een ongeluk, waarna hij klaagt over paresthesie. De patiënt is wordt geïntubeerd en opgenomen op de Intensive Care.

Hierbij het verzoek om een "tox-screening" uit te voeren en advies te geven aan de intensivist.

Samenstelling: serum: citalopram 787 µg/l, baclofen 2,38 mg/l en ethanol 1853 mg/l.

Bespreking dr. Jan-Willem C. Alffenaar en prof. dr. Donald R.A. Uges:

Een man van 43 jaar oud is gevonden in zijn tuin door een vriend. Op de spoedopvang van het ziekenhuis wordt een tachycardie vastgesteld van 120 slagen per minuut. De bloeddruk die wordt gemeten is 110/55 mm Hg. De man is bewusteloos en reageert niet op pijnprikkels. Uit het medisch dossier blijkt dat er sprake is van alcohol misbruik en een auto-intoxicatie met alcohol, antidepressiva en pijnstillers. De patiënt kreeg baclofen voor de behandeling van paresthesieën vanwege het geamputeerde linker onderbeen. Baclofen wordt echter ook ingezet bij de behandeling van alcohol verslaving. Patiënt werd opgenomen op de afdeling Neuro Intensive Care ter observatie en vervolgens geïntubeerd bij doorgedaalde EMV-score. Hij kreeg universeel antidotum toegediend. Tevens kreeg hij thiamine (verplicht!!) gesuppleerd i.v.m. bekende alcoholabusus. Bij analyse bleek dat de patiënt gedronken had en dat citalopram en baclofen in toxische hoeveelheden aangetoond werden. Op de eerste dag na het bijkomen op de IC is de patiënt niet aanspreekbaar, soms valt hij weg in slaap en is hij nauwelijks wekbaar, om even later met woeste bewegingen en luide kreten overeind te komen. Het lijkt op onttrekkingverschijnselen van alcohol en baclofen. Hij is geheel onbereikbaar voor contact, kreeg haloperidol, diazepam en propofol en men heeft hem moeten fixeren.

Veel deelnemers hebben zowel alcohol en citalopram aangetoond en hebben deze ook juist gekwantificeerd. Een aantal laboratoria hadden echter moeite om citalopram juist te kwantificeren. De resultaten vielen te laag uit en pasten meer bij "hoog therapeutisch" en niet bij "toxisch". Een aantal laboratoria had ook verder gescreend op middelen die mogelijk een relatie hadden met behandeling van paresthesieën. Deze waren op het goede spoor. Helaas is het zo dat baclofen niet te zien is op STIP aangezien deze in het vloeistof front elueert. Gezien de fysische chemische eigenschappen van baclofen is de stof ook slecht te extraheren met klassieke vloeistof-vloeistof extractie. Het gebruik van HPLC-SPE is dan de enige mogelijkheid. In deze casus bleek de overdracht van medicatie gegevens van cruciaal belang te zijn. Er kon daardoor met behulp van LCMSMS baclofen worden aangetoond en vervolgens gekwantificeerd. Uit deze casus maar ook uit de

literatuur blijkt dat bij intoxicaties met baclofen opname op een IC en intubatie noodzakelijk is. De baclofen spiegel is dan vaak groter dan 1.5 mg/L. Aangezien baclofen aangrijpt op GABA systeem zijn net zoals bij overmatig alcoholgebruik onttrekkingverschijnselen een risico. Herstart is vaak geïndiceerd als spiegels weer in het therapeutisch window zijn (\pm 0.1-0.4 mg/L; afhankelijk van de indicatie).

Uit de casus blijkt dat ook in gevallen van intoxicatie de overdracht van medicatie gegevens essentieel kan zijn om de juiste analyse uit te voeren.

TOXICOLOGIE Ronde 2012.4

Casus:

Vrouw van 70 jaar wordt aangetroffen door haar dochter, zittende op de rand van het bed. Zij is slap, zwetend en nauwelijks aanspreekbaar. Sinds 5 dagen heeft zij forse diarree en sinds gisteren ook gebraakt. Dronk afgelopen dagen minder dan drie glazen per dag. Bij aankomst ambulance was er sprake van aystolie, pas na herhaaldelijk toedienen van adrenaline was er herstel van circulatie. Op de Intensive Care bleek zij diep hypotensief waarvoor inotropie werd gestart. Via de huisarts wordt achterhaald dat zij onder andere hartfalen heeft en recent geopereerd is aan haar knie. Na afname van routine lab heeft zij een ureum van 16.4 mmol/L en een verhoogde aniongap.

Hierbij het verzoek om een "tox-screening" uit te voeren en advies te geven aan de intensivist.

Samenstelling: serum: metformine 38,3 mg/l en tramadol 1,30 mg/l.

Bespreking dr. Jan-Willem C. Alffenaar en prof. dr. Donald R.A. Uges:

De casus betreft een oudere vrouw met hartfalen en een recente knieoperatie. Een fors verminderde vocht intake, diarree en een verhoogd ureum zijn sterke aanwijzingen voor een verminderde nierfunctie/klaring. Een ander aanknopingspunt is de aniongap. Bij een oudere vrouw met hartfalen is een intoxicatie met ethyleenglycol niet waarschijnlijk. Een lactaat acidose ten gevolge van accumulatie van metformine door verminderde klaring zou een logische verklaring voor de aniongap kunnen zijn. De sociale context samen met het klinisch beeld zou een aanwijzing moeten zijn om een metforminespiegel te gaan bepalen. Aangezien de vrouw recent geopereerd is, ligt het voor de hand dat zij pijnstillers gebruikt of gebruikt heeft. Paracetamol, diclofenac en tramadol worden postoperatief bij orthopedische operaties veelvuldig gebruikt. Hoewel bij hartfalen diclofenac een minder gewenste pijnstiller is, is de combinatie van paracetamol en tramadol aannemelijk. Bij verminderde nierfunctie en continuering van een driemaal daags doseerregiem zal tramadol snel accumuleren. Bijwerkingen als zweten, sufheid en hypotensie kunnen dan optreden. De casus is een mooi voorbeeld van een iatrogene intoxicatie.

Veel deelnemers hebben tramadol aangetoond en redelijk gekwantificeerd. Een aantal laboratoria had echter moeite om tramadol juist te kwantificeren.. Herhaald actieve kool en laxans toedienen en eventueel naloxon waren veel gegeven adviezen naast "symptomatisch behandelen".

Zorgelijker is het dat de metformine slechts door weinig laboratoria in de differentiaal diagnose meegenomen dan wel gemeten is. Door laboratoria die metformine wisten aan te tonen en juist te kwantificeren werd hemodialyse geadviseerd om eliminatie van metformine/lactaat te versnellen. Additioneel kan bicarbonaat gegeven. Duidelijk wordt dat het aantonen en meten van metformine een eenduidige actie tot gevolg heeft. Een metformine intoxicatie / lactaatacidose is namelijk goed te behandelen met hemodialyse als de patiënt hemodynamisch stabiel is. Bij instabiele patiënten gaat de voorkeur uit naar CVVH.

Drie laboratoria hadden geen tramadol / metformine aangetoond, waarvan door één laboratorium wel werd aangegeven dat er geen sprake was van een intoxicatie. We vragen ons wel af, waarop zij dat baseren. Een KKGTox betreft bijna altijd een vergiftiging, dus zo moeilijk was dat niet te gokken!.

Diverse andere stoffen werden door sommige deelnemers aangetoond (o.a. metipranolol, amiodaron, digoxine en morfine). Bij het gebruik van een screeningsmethode met daaraan gekoppeld een “bibliotheek” is het belangrijk om zowel retentietijd en absorptiespectrum mee te nemen in de beoordeling. Gezien de casus is de causaliteit met deze aangetoonde stoffen gering. Zij moeten wel beseffen dat vals positieve resultaten net zo gevaarlijk kunnen zijn als vals negatieve.

Uit deze casus wordt duidelijk dat het voorhanden hebben van een adequate screeningsmethode en toxicologische differentiaal diagnose erg belangrijk zijn om de kliniek optimaal te kunnen adviseren.