

TOXICOLOGIE Ronde 2013.1

Casus:

Een 50 jarige vrouw wordt 's middags door haar dochter aangetroffen. Zij kreeg haar moeder niet wakker en heeft daarom de ambulance gebeld. Ze vertelde de centralist dat moeder enig wit schuim op een droge mond had. Ze was gisteravond nog in goede doen en had geen klachten. Haar depressie was naar haar idee niet ernstiger geworden de laatste tijd. Bij aankomst van ambulance was de EMV score 1-1-1. de pols was 141 bpm, tensie was wisselend 120/55, later weer 85/40, daarna weer normaal. Ze is niet nekstijf en haar temperatuur is 35.0. Het lab was: Natrium 141 mmol/l, Kalium 3,8 mmol/l, ureum 5,5 mmol/l en kreatinine 69 umol/l. Het CT cerebrum toonde geen afwijkingen. Op de IC werd zij vanwege een oplopend pCO₂ en aanhoudende apnoe 's geïntubeerd. In verband met lage tensie en krappe diurese kreeg zij extra vulling en noradrenaline. De intensivist vraagt u een "tox screening" uit te voeren en advies te geven.

Samenstelling: serum: lorazepam 0,610 mg/l, tranylcypromine 1,02 mg/l en paracetamol 116 mg/l.

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

De casus betreft een 50 jarige vrouw met een voorgeschiedenis van depressie. Patiënte heeft een EMV score van 1-1-1 en een wisselende bloeddruk. In verband met lage tensie en krappe diurese kreeg zij extra vulling en norepinefrine. Op de IC werd zij vanwege een oplopend pCO₂ en aanhoudende apnoe 's geïntubeerd. Bij analyse op het laboratorium werd in haar plasma een hoge concentratie tranylcypromine, lorazepam en paracetamol gevonden.

Tachycardie, hypertensie maar ook hypotensie, coma en hyperthermie zijn symptomen die kunnen optreden bij een intoxicatie met tranylcypromine. Behandeling hiervan is symptomatisch. Overwogen kan worden om vitamine B6 te suppleren omdat dit verlaagd wordt door metaboliseren van MAO-remmers. De lorazepamspiegel is hoog en kan samen met de hoge tranylcypromine-spiegel de comateuze toestand van de patiënte verklaren. Actieve kool en laxans (natriumsulfaat) kunnen toegepast worden om absorptie te verminderen. Dit dient plaats te vinden kort na inname. Bovendien dient het risico op aspiratie te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel van toediening. Aangezien er geen duidelijkheid is over het inname moment van paracetamol is het bij de huidige spiegel te rechtvaardigen om te starten met acetylcysteïne. Het is vervolgens wel zinvol om een spiegel ±4 uur na de eerste spiegel af te nemen om de halfwaardetijd te kunnen berekenen. Ook is een vervolg spiegel van tranylcypromine informatief over mogelijk verlengde halfwaardetijd bij intoxicaties.

Veel deelnemers hebben lorazepam en paracetamol aangetoond. Paracetamol werd over het algemeen goed gekwantificeerd. Een aantal laboratoria had echter moeite om het gehalte lorazepam juist te bepalen. Gezien de rapportage kwamen zij in de range "hoog therapeutisch". Omdat dit echter geringe consequenties voor de behandeling heeft en er beleid gemaakt wordt op klinische symptomen is dit minder ernstig. Tranylcypromine is slechts door 14 laboratoria gemeten. Opvallend

is dat een deel van de laboratoria met dezelfde screeningsmethode tranylcypromine niet aantoonde (STIP). Daarnaast hebben een aantal labs de piek in het STIP chromatogram na de piek van lorazepam geïdentificeerd als hexobarbital. Het UV spectrum komt echter niet overeen met dat van hexobarbital. Ervaring met de betreffende methode is belangrijk om goed te kunnen screenen. Een andere screeningsmethode (immunoassay; RANDOX DAYTONA) wist lorazepam niet aan te tonen. Aangezien de intoxicatie met tranylcypromine ernstige consequenties kan hebben is het zinvol voor de clinicus om hiervan op de hoogte te zijn. Deze kan dan in een vroeg stadium al kan interveniëren op basis van symptomen.

Het varen op een medicatie historie kan behulpzaam zijn bij het beoordelen van een tox maar kan de screening niet vervangen. Het medicatie overzicht is immers niet altijd volledig, juist en op elk moment, beschikbaar ('s nachts). Bovendien bevat het in de meeste gevallen niet de producten (paracetamol) die de patiënt zelf bij de drogist, supermarkt of van internet haalt. In dit geval heeft het betreffende lab de tranylcypromine en paracetamol gemist. Waarbij het missen van de laatste als kunstfout wordt gezien.

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.

TOXICOLOGIE Ronde 2013.2

Casus:

Op maandag morgen werd een man comateus aangetroffen op het spoorwegstation. Patiënt heeft een voorgeschiedenis van psychoses en suïcidaliteit naar aanleiding van een traumatische onderbeenamputatie in een oorlogsgebied. Hij werd via de spoedeisende hulp opgenomen op de Intensive Care. Bij een EMV-score van 1-1-1 en een goede gaswisseling werd hij niet geïntubeerd. Bij opname waren ECG-veranderingen te zien in de vorm van een verbreed QRS-complex en een verlengde QT-tijd.

Hierbij het verzoek van de intensivist om analyse uit te voeren naar stoffen die het klinisch beeld kunnen verklaren en daarbij advies te geven.

Samenstelling: serum: : amitriptyline 1,08 mg/l en pregabaline 58,6 mg/l.

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

De casus betreft een comateuze patiënt met een voorgeschiedenis psychoses en suïcidaliteit naar aanleiding van een traumatische onderbeenamputatie in een oorlogsgebied. Patiënte heeft een EMV score van 1-1-1. Bij opname waren ECG-veranderingen te zien in de vorm van een verbreed QRS-complex en een verlengde QT-tijd.

QRS/QT verlengingen zijn bekende cardiale bijwerkingen van tricyclische antidepressiva. De amityptillinespiegel is hoog en kan samen met de hoge pregabalinespiegel de comateuze toestand van de patiënte verklaren. Actieve kool en laxans (natriumsulfaat) kunnen toegepast worden bij een niet comateuze patiënt om absorptie te verminderen en herhaald worden om enterohepatische kringloop te doorbreken. In deze casus is het risico op aspiratie groot en is het derhalve niet te adviseren. Natriumbicarbonaat infusie kan worden toegepast bij verbreed QRS complex om te alkaliseren en daarmee ritmestoornissen te verminderen. Cave te hoge pH ivm toename ritmestoornissen. Optredende convulsies kunnen bestreden worden met benzodiazepines, deze worden in het kader van onrust vaak op de IC al gegeven. Intoxicaties met pregabaline verlopen in het algemeen mild. Door comateuze toestand kan mechanische ventilatie soms nodig zijn.

Veel deelnemers hebben amitryptiline aangetoond en werd over het algemeen goed gekwantificeerd. Slechts 4/44 laboratoria produceerden een uitslag buiten de range van 75-120%. Pregabaline is door 4 laboratoria gemeten en ook goed gekwantificeerd. Het niet aantonen van pregabaline heeft geen grote consequenties voor de behandeling bij deze intoxicatie maar is wel informatief aangezien diepte en duur van coma mede door pregabaline verklaard kan worden.

Een deel van de laboratoria merkte terecht op dat door het ontbreken van de metaboliet het vermoedelijk een zeer recente intoxicatie betrof. Echter ook in dat geval zou er door first-pass metabolisme nortriptyline aanwezig moeten zijn. De metaboliet was echter niet toegevoegd aan het test-sample.

Twee laboratoria rapporteerden een nortriptyline intoxicatie naar aanleiding van analyse met HPLC. Dit is bijzonder aangezien de metaboliet niet was toegevoegd aan het sample. Mogelijk kan deze

analysemethode geen onderscheid maken tussen de parent en de metaboliet. Een punt van aandacht voor deze laboratoria.

TOXICOLOGIE Ronde 2013.3

Casus:

Asielzoeker wordt thuis aangetroffen in bewusteloze toestand. Zijn verblijfsvergunning is ingetrokken na de scheiding van zijn vrouw. Hij dient nu uitgezet te worden. Patiënt is bekend met spanning en depressie. Bij opname op de Intensive care wordt hij geïntubeerd en beademd. Bij opname heeft patiënt een hypoglycemie van 2.8 mmol/L en het QT interval is 422 ms.

Hierbij het verzoek van de intensivist om analyse uit te voeren naar stoffen die het klinisch beeld kunnen verklaren en daarbij advies te geven.

Samenstelling: serum: paracetamol 155,4 mg/l, venlafaxine 7,26 mg/l, desm.venlafaxine 3,50 mg/l en oxazepam 3,83 mg/l.

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

De casus betreft een asielzoeker die thuis in bewusteloze toestand wordt aangetroffen. Zijn verblijfsvergunning was ingetrokken na de scheiding van zijn vrouw. Hij dient nu uitgezet te worden. Patiënt is bekend met spanning en depressie. Bij opname op de Intensive care wordt hij geïntubeerd en beademd. Bij opname heeft patiënt een hypoglycemie van 2.8 mmol/L en het QT interval is 422 ms. De intensivist heeft het verzoek ingediend om een analyse uit te voeren naar stoffen die het klinisch beeld kunnen verklaren en daarbij advies te geven.

Middelen die in eerste instantie worden ingezet bij spanning en depressie zijn SSRI's en benzodiazepinen. Een screening op beide groepen kan een zinvolle bijdrage leveren aan het tot stand komen van de juiste diagnose.

Bewustzijnsvermindering tot zelfs comateuze toestand, hartritme stoornissen en wisselingen in tensie passen bij een intoxicatie met venlafaxine. Een ernstige intoxicatie met benzodiazepine heeft ademhalingsdepressie en coma tot gevolg. De oxazepamspiegel is hoog en kan samen met de hoge venlafaxine- spiegel de comateuze toestand van de patiënt verklaren.

Het toedienen van geactiveerde kool en laxeren met natriumsulfaat kan overwogen worden om absorptie van oxazepam als venlafaxine te verminderen. Door middel van herhaaldelijk toedienen van actieve kool kan de enterohepatische kringloop doorbroken worden. Er dient echter wel het risico op aspiratie te worden afgewogen tegen het mogelijke voordeel van toediening bij een veelal 'mild' verloopende intoxicatie. Geforceerde klaring van beide stoffen is vanwege grote verdelingsvolume en eiwitbinding niet zinvol. De behandeling van deze en vergelijkbare intoxicaties zijn symptomatisch en zal veelal op de Intensive care plaatsvinden.

Het diagnostisch toedienen van flumazenil moet terughoudend worden toegepast. Het antagoneren kan nadelige effecten hebben, Bovendien hebben de meeste benzodiazepines een langere halfwaardetijd dan flumazenil en zal opname/observatie in het ziekenhuis nog steeds noodzakelijk

blijven. Een geschikte analytische methode met een snelle rapportage is dan even informatief en mogelijk veiliger. Let daarbij wel op het feit dat de meeste benzodiazepines grotendeels gegluconideerd worden uitgescheiden in urine en daarbij niet worden gedetecteerd door immunoassay's. De-glucuronidering is daarom noodzakelijk. Bij meting in serum/plasma is dit probleem afwezig maar is wel analyse met een vorm vloeistof chromatografie vereist.

Veel deelnemers hebben oxazepam, venlafaxine en paracetamol aangetoond en gekwantificeerd als zijnde toxisch. De variatie in de gerapporteerde venlafaxine spiegel was echter wel groot maar resulteerde niet in een ander advies.

Screenen op paracetamol is altijd zinvol aangezien een "gemiste paracetamol intoxicatie" ernstige gevolgen heeft. Aangezien er geen duidelijkheid is over het inname moment van paracetamol is het bij de huidige spiegel te rechtvaardigen om te starten met acetylcysteïne. Het is vervolgens wel zinvol om een spiegel ± 4 uur na de eerste spiegel af te nemen om de halfwaardetijd te kunnen berekenen. De meeste deelnemers hebben er inderdaad voor gekozen om te starten met acetylcysteïne en deze voor 24u te continueren wat spiegels in het gerapporteerde gebied ook een juiste beslissing is.

Opvallend is dat een deel van de laboratoria venlafaxine als bisoprolol rapporteerde. Bisoprolol heeft een vergelijkbaar spectrum en retentietijd als venlafaxine. Het onderscheid tussen venlafaxine en bisoprolol dient dus gemaakt te worden op de hoge desmethylvenlafaxine piek in het spectrum. Deze tref je niet aan bij een bisoprolol intoxicatie. Ervaring met de betreffende methode is belangrijk om goed te kunnen screenen.

Uit deze casus wordt duidelijk dat het voorhanden hebben van een adequate screeningsmethode voorzowel benzodiazepinen als SSRI's van toegevoegde waarde zijn bij het snel kunnen stellen van een toxicologische differentiaal diagnose. Toxicologisch advies op basis van alleen het opvragen van een medicatieoverzicht is te beperkt.

TOXICOLOGIE Ronde 2013.4

Casus:

Vrouw van 37 jaar heeft na ruzie met haar echtgenoot 2 handen vol pillen ingenomen. Bij binnenkomst op de Spoedeisende Hulp was zij verminderd aanspreekbaar. De bloeddruk was 70/50 mmHg bij een normaal sinusritme en een saturatie van 98%. Zij werd toen electief geïntubeerd en opgenomen op de IC. Inotropica waren niet noodzakelijk. Er wordt een afwijkende repolarisatie in de onderwand aangetoond en een QTC tijd van 469msec. Naast een diagnose van SLE, waarvoor ze 3 soorten pillen krijgt blijkt dat er ook aanwijzingen zijn voor borderline persoonlijkheidsstoornis.

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

Samenstelling: serum: hydroxychloroquine 3,87 mg/l.

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

De casus betreft een vrouw van 37 jaar die na ruzie met haar echtgenoot 2 handen vol pillen heeft ingenomen. Bij binnenkomst op de Spoedeisende Hulp was zij vermindert aanspreekbaar. De bloeddruk was 70/50 mmHg bij een normaal sinusritme en een saturatie van 98%. Zij werd toen electief geïntubeerd en opgenomen op de IC. Inotropica waren niet noodzakelijk. Er wordt een afwijkende repolarisatie in de onderwand aangetoond en een QTC tijd van 469msec. Naast een diagnose van SLE, waarvoor ze 3 soorten pillen krijgt blijkt dat er ook aanwijzingen zijn voor borderline persoonlijkheidsstoornis. De intensivist heeft het verzoek ingediend om een analyse uit te voeren naar stoffen die het klinisch beeld kunnen verklaren en daarbij advies te geven.

In de casus staat beschreven dat de vrouw voor haar aandoening SLE 3 soorten pillen krijgt. Veel gebruikte geneesmiddelen voor SLE die patiënten thuis in pilvorm tot hun beschikking kunnen hebben zijn glucocorticosteroiden, antimalaria middelen (*off-label use*), NSAIDs en immuunsuppressiva als azathioprine en methotrexaat. Een snelle ronde langs de bijwerkingen profielen van deze middelen leert dat de antimariamiddelen "verdacht" zijn. Een screening op deze producten met de bijwerkingen van deze producten. Een aantal deelnemers zal zelfs een gevalideerde methode hebben voor een deel van deze middelen voor TDM in de routine, zoals hydroxychloroquine, dat een zeer variabele kinetiek en een bepaalde mate van spiegel respons relatie te zien geeft.

Ernstige symptomen die zich bij een intoxicatie met hydroxychloroquine kunnen voordoen zijn met name hartritmestoornissen (tot hartstilstand) en convulsies. De vrouw uit de casus was hypotensief en had een duidelijke afwijkende QTC tijd. Gezien het klinisch beeld van de patiënt en het mogelijk ernstig verloop van de intoxicatie is opname op de IC geïndiceerd. De gemeten spiegel bij opname was 3.87 mg/L en is daarmee zeer hoog/toxisch. Gezien de zeer snelle opname is absorptievermindering alleen zinvol indien patiënt zich presenteert binnen 1 uur na inname. Er is controverser

over de inzet van diazepam in de behandeling. De toegevoegde waarde (verminderen cardiotoxiciteit) zou met name tot uitdrukking komen bij de ernstige intoxicaties. De vrouw in de casus kreeg 2 mg/kg diazepam als bolus intraveneus, gevolgd door een continu infuus van 2 mg/kg/24 h. Enkele minuten na de start steeg de intra-arterieel gemeten bloeddruk in enkele minuten naar 123/67 mmHg. De volgende dagen werd de hydroxychloroquine opnieuw gemeten; 1,2 mg/L, 1,0 mg/L en 0,7 mg/L. Uit deze waarden blijkt dat er eerst een snelle distributie over de weefsels heeft plaatsgevonden waarna vervolgens de eliminatie fase is ingezet. Aangezien op dat moment de hydroxychloroquine plasmaconcentratie weer binnen het therapeutisch window lag en symptomen verdwenen, kon herstart worden met de behandeling van SLE met hydroxychloroquine.

Veel deelnemers hebben hydroxychloroquine aangetoond en gekwantificeerd als zijnde toxisch. De variatie in de gerapporteerde spiegel varieerde van 50-134% van de werkelijke ingewogen waarde. Screenen op paracetamol is altijd zinvol bij een TS aangezien een "gemiste paracetamol intoxicatie" ernstige gevolgen heeft. Veel deelnemers hebben ook een controle uitgevoerd op methotrexaat, lithium wat gezien de casus geen gekke gedachte is.

Uit deze casus wordt duidelijk dat het voorhanden hebben van een adequate screeningsmethode voor minder frequent voorkomende middelen zinvol kan zijn om van toegevoegde zijn bij het snel kunnen stellen van een toxicologische differentiaal diagnose.

Casus naar aanleiding van *Olgers et al. Ernstige intoxicatie met hydroxychloroquine, met hemodynamische instabiliteit: casuïstische ondersteuning voor behandeling met diazepam. NTvG 2008; 152: 509-12.*