

TOXICOLOGIE Ronde 2014.1

Casus:

Om ongeveer 19.00 uur zelf gemeld op de Eerste Hulp. Tentamen Suicide met hartmedicatie waaronder Verapamil, Lipitor en Gemfibrozil. Op dit moment geen klachten.

Voorgeschiedenis: 1982: darm OK. Hypertensie. Hypercholesterolemie.

Sociale anamnese: patiënt is niet getrouwd.

Lichamelijk onderzoek: niet zieke man, max. EMV score, bloeddruk 120/80, pols 75/min. Temp. 37

graden, gewicht 110 kg., over het hart en longen: g.b. Buik: normale peristaltiek. Extremiteten: goed gecirculeerd. E.C.G.: sinusritme 72/min., intermediaire hartas zonder afwijkingen.

Bloed is van 23.00 uur. Graag tox screening.

Samenstelling: serum: verapamil 0,79 mg/l en verapamil 0,41 mg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Deze casus deed zich recent voor zoals beschreven.

Aandachtspunten zijn:

- Herkennen van de potentiële ernst van de verapamil intoxicatie
- Realiseren dat in geval van een intoxicatie de Tmax aanzienlijk later kan zijn dan de in het Kompas genoemde tijd (de ervaring is dat de Tmax vertraagd kan zijn tot 24-36 uur na innemen.
- Indien de patiënt nog goed is, agressieve behandeling dient te worden overwogen zoals totale darm lavage.

In deze casus ontstonden 12 uur na inname de intoxicatieverschijnselen van verapamil; hypotensie, bradycardie en AV-blok. Gestart werd met intraveneuze vulling, Calciumgluconaat iv. en 4-aminopyridine. De laatste stimuleert de calciumresorptie, d.m.v. het openen van de kaliumkanalen. I.v.m. voortgaande hypotensie werd een pacemakerdraad geplaatst ten einde het ritme te kunnen bewaken en stimuleren plus een intra-arteriële ballonpomp. De patiënt hield een lage perifere weerstand waarschijnlijk t.g.v. perifere vasodilatatie t.g.v. de verapamil. Gestart is toen met noradrenaline i.v. Ondanks deze maatregelen hield de patiënt zeer krappe tensies: 80/50 en nam de diurese af. Na 2 dagen begon de tensie weer te stijgen en nam de diurese toe. De patiënt werd na 5 dagen in goede conditie naar huis gestuurd.

Ieder deelnemend laboratorium heeft verapamil gevonden en onderkent de ernst van de intoxicatie. Lang niet iedereen heeft zich gerealiseerd dat de Tmax in geval van een ernstige intoxicatie sterk kan zijn vertraagd.

De meeste deelnemers controleren de aanwezigheid van digoxine en paracetamol. Dit is een logische gedachte gezien het verhaal. De keuze om ook Lithium en antidepressiva uit te sluiten is niet zo logisch omdat er anamnestic geen aanwijzing voor is.

Voor behandelopties; zie www.toxicologie.org

Analytisch vallen de resultaten tegen. De spreiding tussen de gevonden waarden is ca 40 – 250% voor verapamil en ca 50 – 500% voor norverapamil. Voor de interpretatie heeft het echter geen gevolg gehad.

TOXICOLOGIE Ronde 2014.2

Casus:

Voorgeschiedenis: Alcoholabusus, Opioïdenabusus, Chronisch hepatitis-C, Doorgemaakt hepatitis-B, Depressie, Psoriasis.

Actuele voorgeschiedenis: Patiënt niet aanspreekbaar aangetroffen. Hetero-anamnese: mogelijk inname 60 tabletten methadon, 40 tabletten seroquel 100mg, en 2 flessen martini.

In de Ambulance: EMV 2-4-1, Hypotensief. SEH: Intubatie en 1 gift carbomix. ECG: geen afwijkingen.

Thuismedicatie: Methadon 5mg 10 tabletten/dag. Seroquel 200mg 1dd.

Graag tox screening.

Samenstelling: serum: quetiapine 1,087 mg/l, methadon 0,516 en ethanol 2368 mg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Quetiapine: de concentratie is duidelijk hoger dan de therapeutische concentratie (40-400 microg/L). Laboratoria moeten in staat zijn deze concentratie binnen een marge van 20% terug te vinden. Het is dan ook teleurstellend te moeten constateren dat 6 van de 40 laboratoria er 30% of meer naast zitten. Zeker die laboratoria die een concentratie terugvinden die te laag is en daarmee aangeven dat er geen intoxicatie is met quetiapine en dus ook niet alarmeren voor de toxische effecten van quetiapine dienen aandacht te besteden aan hun werkwijze.

Methadon: ook voor methadon geldt dat voor deze normale concentratie de waarde binnen een marge van 20% teruggevonden moet kunnen worden. Acht van de 32 laboratoria zijn hier niet toe in staat. In dit geval is de methadon concentratie in principe passend bij de dagelijkse dosering en een juiste analyse leidt tot een juiste conclusie. EDDP zat niet in het monster, normaal wordt methadon omgezet in EDDP en vind je dat terug in het serum. Slechts één laboratorium merkt dat op, maar verbindt er geen conclusie aan. Een conclusie zou kunnen zijn dat de patiënt zijn methadon de laatste tijd niet trouw heeft genomen en nu een hoge dosis methadon heeft genomen. Wellicht dat de ernstige bedreiging van de ademhaling (de patiënt is geïntubeerd) hierdoor wordt verklaard (geen gewenning). Dit strookt overigens weer niet met de opiaten afhankelijkheid. Een Spaanse inventarisatie van ademdepressie na overdosering met een opiaat laat zien dat het risico het grootst is indien voorafgaand een periode van opiaatonthouding is geweest (1).

Ethanol: wordt door nagenoeg alle laboratoria correct gerapporteerd. De hoge concentratie kan het sederende effect van methadon en quetiapine hebben versterkt.

Overige analyses: één laboratorium vindt salicylzuur in een zeer hoge concentratie. Salicylzuur zat niet in het monster. Dit laboratorium geeft dan ook een onjuist advies (dialyse) op basis van deze bevinding. Een aantal laboratoria sluiten paracetamol uit. Dit is een terechte analyse. Als die wordt uitgevoerd, dient het resultaat ook te worden gerapporteerd. Een aantal laboratoria sluiten methotrexaat uit. Hier is geen indicatie voor. Gezien de voorgeschiedenis is het ook terecht om andere alcoholen dan ethanol uit te sluiten. Voor Lithium is uit de anamnese geen aanwijzing.

Behandeling: Gezien het actuele klinische beeld (intubatie) kan de patiënt niet naar een verpleegafdeling maar dient bewaakt te worden op een afdeling waar beademing mogelijk is (b.v. SEH, IC). Een quetiapine intoxicatie verloopt in het algemeen mild (2, 3), er kan cardiotoxiciteit optreden (QTc verlenging) en methadon zou hieraan bij kunnen dragen. Het is verstandig om daarvoor te waarschuwen. Dialyse is niet noodzakelijk, er zijn geen geneesmiddelen ingenomen waarvoor dialyse is geïndiceerd. In de ambulance is reeds een eenheid geactiveerde kool gegeven. De toepassing van herhaald geactiveerde kool is beperkt tot geneesmiddelen met een gastro-intestinale kringloop of retardvorm. Enkele laboratoria adviseren intraveneuze vetemulsie. Intraveneuze vetemulsies worden toenemend toegepast bij intoxicaties met geneesmiddelen zoals lokaal anesthetica en calciumantagonisten. Er is een case report over toepassing van intraveneuze vetemulsie bij een zeer ernstige intoxicatie met quetiapine met cardiovasculaire collaps (4). In deze casus is deze toepassing niet geïndiceerd aangezien er tekenen zijn van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen.

De patiënt is opgenomen geweest op de IC (i.v.m. de intubatie), heeft verder geen complicaties ontwikkeld, is gedetubeerd en een dag later ontslagen.

Referenties

1. Anoro M(1), Ilundain E, Rodriguez R, Rossell L, Iglesias B, Guinovart C, Gabari M. Factors related to experiencing respiratory failure in cases of opiate overdose for which care was provided in an open setting. Barcelona, Spain. Rev Esp Salud Publica. 2004 Sep-Oct;78(5):601-8.
2. Hunfeld NGM, Westerman EM, Boswijk DJ, De Haas JAM, Touw DJ. Quetiapine overdosage: safe or life-threatening? Pharmacokinetics and clinical parameters (abstract). Br J Clin Pharmacol 2005; 59: 612-3.
3. Hunfeld NGM, Westerman EM, Boswijk DJ, de Haas JAM, van Putten MJAM, Touw DJ. Quetiapine in Overdosage. A Clinical and Pharmacokinetic Analysis of 14 Cases. Ther Drug Monit 2006; 28: 185-9.
4. Bartos M(1), Knudsen K. Use of intravenous lipid emulsion in the resuscitation of a patient with cardiovascular collapse after a severe overdose of quetiapine. Clin Toxicol (Phila). 2013 Jul;51(6):501-4.

TOXICOLOGIE Ronde 2014.3

Casus:

Voorgeschiedenis: Trauma knie links. Patiënt komt oorspronkelijk uit Zambia en woont sinds 1995 in Nederland.

Reden van opname: CK stijging bij deelname aan een geneesmiddel onderzoek.

Anamnese: patiënt heeft deelgenomen aan een geneesmiddelen onderzoek naar een nieuwe SRI.

Het onderzoekschema bestond uit: 8 juni t/m 15 juni 1 dd 20 mg citalopram en van 15 t/m 21 juni 1 dd 40 mg Citalopram. Tijdens de studie (2^o citalopram fase) bleek er sprake te zijn van een CK stijging.

Bij de keuring op 21 juni blijkt er een CK 25.000 u/l te zijn. Patiënt had behoudens enkele dagen myalgie in bovenarmen verder geen klachten. Wel had patiënt in de dagen ervoor 20 km hard gelopen en aan halter liften gedaan. Patiënt was niet acuut ziek en had geen koorts. Verder geen huiduitslag of gewrichtspijnen. Patiënt wordt opgenomen.

Tractusanamnese: niet bijdragend. Medicatie: geen. Lichamelijk onderzoek: niet acuut ziek, gespierde patient. Hemodynamisch stabiel en geen koorts. Bloeddruk 140/70, gewicht 78.5 kg, lengte 179 cm. Inspectie urine: normaal geelkleurige urine.

Graag toxicologie screening.

Samenstelling: serum: citalopram 95,85 µg/l, desmethylocitalopram 134,4 µg/l en cocaïne 203,4 µg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Dit was een opmerkelijke casus. De patiënt had zelf geen klachten. Hij werd gebeld over de afwijkende labuitslagen en dat hij moest komen. Hij heeft een beetje spierpijn in de bovenarm gehad gedurende paar dagen, maar verder niet. Hij heeft 2 weken intern gezeten voor de studie en is na het 'vrij' komen direct gebeld vanwege de afwijkende uitslag. Hij had geen overige spierpijn, geen trekkingen, geen sufheid, geen misselijkheid of braken, geen pijn op de borst. Heeft gisteravond een biertje gedronken (niet meer dan 1), geen verdere intoxicaties, geen gebruik homeopathische middelen of anabolen.

Consult cardiologie: ECG afwijkingen met ST elevaties, waarschijnlijk vroege repolarisatie. Op het ECG aanwezig bij de onderzoeksarts bij aanvang van de studie was een vergelijkbaar beeld te zien.

Toxicologisch onderzoek liet normale concentraties citalopram zien. Daarnaast was cocaïne in het serum aanwezig, wijzend op recent cocaïne gebruik gezien de korte serum halfwaardetijd van cocaïne.

Onduidelijk was of er al eerder sprake was van cocaïne gebruik. De patiënt gaf aan van niet.

Deelnemers aan het onderzoek verbleven intern in het onderzoekscentrum maar konden sporten.

Behalve een drugs screening bij intake voor de studie is er geen drugs screening uitgevoerd.

Vooralsnog was de hypothese dat de CK stijging het gevolg was van het gebruik van de studiemedicatie (een serotonerg middel) in combinatie met sporten en dat de cocaïne waarschijnlijk geen rol heeft gespeeld.

Analytisch:

Cocaine: er is een grote spreiding waarneembaar in de gerapporteerde resultaten. Gemiddeld is de teruggevonden concentratie 75% met een spreiding van 19 – 172%. Het verdient aanbeveling uit te zoeken hoe de stabiliteit is in serum.

Citalopram: ook bij citalopram is een grote spreiding in de gerapporteerde waarden zichtbaar, 19 – 188% met een gemiddelde van 103%.

Desmethylcitalopram: hier is de spreiding van de resultaten kleiner, 45 – 149% met een gemiddelde van 95%.

TOXICOLOGIE Ronde 2014.4

Casus:

VG: epilepsie, alcohol, in 2011 intoxicatie met hoog percentage alcohol. Sindsdien om en nabij 15 keer opgenomen via de ambulance.

Medicatie: alprazolam 5x pw 1 mg, lamictal 2 dd 100 mg, nitrazepam 1 dd 5 mg, oxcarbazepine 2 dd 900mg, micardis 2 dd 40 mg.

Anamnese via de ambulance:

Patiënt is rond 22:00 aangetroffen door een huisgenoot. Hij lag in de keuken met een dekbed over zich heen. ook een briefje met daarop dat hij weer een insult zou hebben gehad en dat hij weer bij zal komen. Ambulance is gebeld en patiënt is naar de SEH gebracht. L/O: comateus

A: geen snurken maar houd kaak op elkaar.

B: Sat: 94% zonder extra O₂, AF: 22, ausc: VAG

C: RR 143/88, pols 59 bpm. Cor: S1S2, geen soufflé. Abd: soepele buik

D: EMV 2-5-1 bij forse pijnstilling. Suft daarna weer snel weg, pupillen wisselend in grootte, wel reactief, nekstijfheid: nee, uitval: nee, glucose: 6.0. Geen hoofdverwonding.

E: T: 35.8, geen verwondingen, geen leverstigmata

ECG: Sinusbradycardie 49/min, normale geleidingstijden, trage R top progressie, geen ST of T top afwijkingen.

Lab: geen afwijkingen.

Graag toxicologie screening.

Samenstelling: serum: lamotrigine 26,32 mg/l, alprazolam 0,0601 mg/l en 10-OH-carbazepine 25,04 mg/l.

Bespreking prof. dr. D.J. Touw:

Deze casus heeft zich voorgedaan zoals beschreven.

Bij toxicologisch onderzoek zijn hoge concentraties lamotrigine en alprazolam gevonden naast bij de voorgeschreven dosering passende concentratie 10-hydroxy-carbazepine. Nitrazepam is niet gevonden, maar zou je wel mogen verwachten.

De hoge concentratie lamotrigine kan in combinatie met de alprazolam de comateuze toestand verklaren.

De patient is een dag op de IC opgenomen geweest en daarna ontslagen naar de afdeling neurologie. Achteraf heeft de patient aangegeven dat hij wegens zijn insult extra lamotrigine en alprazolam had genomen omdat hij daar meestal goed op reageerde.

Over het algemeen zijn de juiste stoffen door de meeste laboratoria teruggevonden. Enkele resultaten verdienen aandacht door de betreffende laboratoria: lab 34 vindt lamotrigine op 50% van de ingewogen concentratie, lab 37 vindt geen van de stoffen zonder te vermelden wat de

beperkingen zijn van de toegepaste screening, lab 50 heeft mogelijk een factor 10 reken- of verdunfout gemaakt. Laboratoria 23, 53, 55, 62 en 81 vinden een veel te hoge concentratie 10-hydroxy-carbazepine concentratie terug. Daarnaast zijn er enkele collega's die oxcarbazepine rapporteren terwijl 10-hydroxy-carbazepine in het monster zit.