

# Mengintoxicatie met valproïnezuur, quetiapine en oxazepam in combinatie met alcohol. Kritische analyse van de behandelresultaten na snel ingrijpen

Nynke A.M. Troelstra <sup>a\*</sup>, Anne M.F. Rutten <sup>b</sup> en Marjolijn Duisenberg-van Essenberg <sup>c</sup>

<sup>a</sup> AIOS Klinische farmacie, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.

<sup>b</sup> Internist-intensivist, Intensive Care, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.

<sup>c</sup> Ziekenhuisapotheeker, Ziekenhuisapotheek Midden-Brabant, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.

\* Thans: ziekenhuisapotheeker, Catharina Ziekenhuis Eindhoven. Correspondentie: nynketroelstra@gmail.com.

## Kernpunten

- Een valproïnezuurintoxicatie kan letaal zijn; snel en adequaat handelen is essentieel.
- Een ernstige valproïnezuurintoxicatie kan behandeld worden met hemodialyse en suppletie van levocarnitine.
- Bij een mengintoxicatie is het vaak niet mogelijk de toxische effecten van de verschillende middelen te onderscheiden. Bloedspiegels kunnen behulpzaam zijn.
- Bij de behandeling moeten de risico's van de behandelopties worden afgewogen tegen het risico van inadequate behandeling van overdosering van een afzonderlijk middel.

## Inleiding

In 2011 zijn in Nederland 11.000 patiënten behandeld op de Spoedeisende Hulp (SEH) vanwege een intoxicatie, van wie 9.300 moesten worden opgenomen [1]. Uit gegevens van de stichting Nederlandse Intensive Care Evaluatie (90% van de intensive-care-afdelingen [IC's] in Nederland is hierbij aangesloten) blijkt dat 2424 personen in 2011 op een IC zijn behandeld voor een intoxicatie [Nederlandse Intensive Care Evaluatie, schriftelijke mededeling]. Een groot deel van geïntoxiceerde patiënten (71%) heeft een mengintoxicatie [2] waarbij een multifactoriële aanpak noodzakelijk is.

De patiënt in deze casus liet een ernstig klinisch beeld zien bij opname na een auto-intoxicatie met valproïnezuur, quetiapine en oxazepam in combinatie met alcohol. De effecten van deze vier middelen zijn niet los te beoordelen. Tijdens de acute behandeling van deze patiënt werd deze casus voornamelijk beschouwd als een valproïnezuurintoxicatie. Nadere analyse achteraf laat

## ABSTRACT

*Mixed drug intoxication with valproic acid, quetiapine and oxazepam combined with alcohol. Critical analysis of the treatment results after rapid intervention*

### DESCRIPTION

A 43 year old male developed a coma shortly after intentionally ingesting large amounts of valproic acid, quetiapine, oxazepam and alcohol. Rapid initiation of treatment with gastric lavage, activated charcoal, haemodialysis and levocarnitine suppletion led to complete recovery of our patient in one week.

### DISCUSSION

In mixed drug intoxications, symptoms are very often not specifically attributable to a single drug. This complicates the process of determining the best therapy, aimed at specific drugs. The condition and symptoms of the patient in this case were caused by the combined effects of all four substances. Symptoms of quetiapine or benzodiazepine overdose can only be dealt with by supportive care, whereas valproic acid overdose – potentially lethal when not adequately treated – may require haemodialysis.

### CONCLUSION

In managing a mixed drug intoxication one has to consider both the risks of the treatment options, and the risk of not adequately treating an overdose of a specific substance.

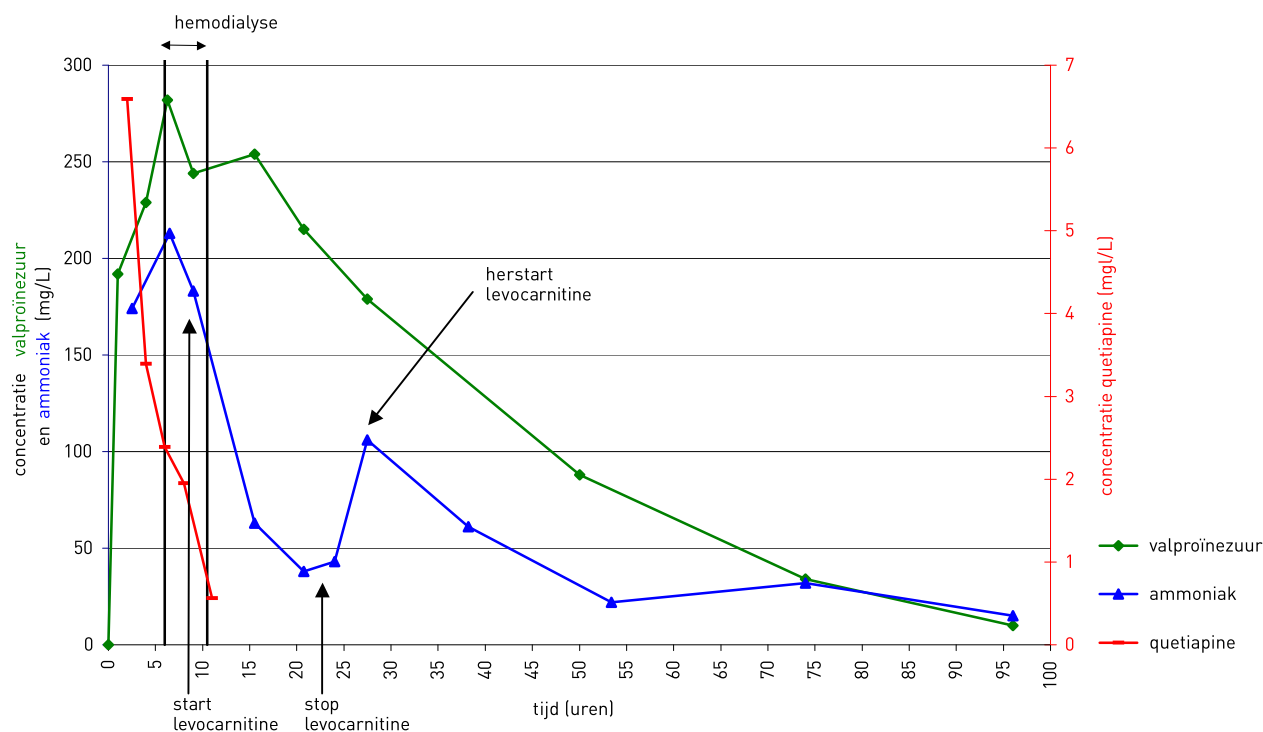
Troelstra NAM, Rutten AMF, Duisenberg-van Essenberg M. Mengintoxicatie met valproïnezuur, quetiapine en oxazepam in combinatie met alcohol. Kritische analyse van de behandelresultaten na snel ingrijpen. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1548.

zien dat de overige ingenomen middelen sterk bijgedragen hebben aan de toestand van de patiënt.

## Casusbeschrijving

Patiënt M, een 43-jarige man die bekend was bij de Geestelijke Gezondheidszorg met depressie, borderline en auto-intoxicaties, werd door de ambulance naar de SEH gebracht nadat hij zelf gebeld had voor hulp. Die dag had hij meerdere medicamenten ingenomen tezamen met 1 liter whisky, waarvan de totale inname (gebaseerd op gevonden lege strips) maximaal bedroeg: 45 g valproïnezuur (tabletten met vertraagde afgifte), 13 g quetiapine (waaronder tabletten met vertraagde

Figuur 1 Verloop bloedspiegels valproïnezuur, ammoniak en quetiapine



De periode van hemodialyse is weergegeven, alsmede de start- en stopmomenten van de levocarnitinesuppletie.

afgifte) en 1,1 g oxazepam. Tijdens vervoer naar de SEH verslechterde het bewustzijn van de patiënt van wakker en aanspreekbaar naar een comateuze toestand met E1M1V1 (ogen niet open op pijnprikkel, geen motorische reactie op pijnprikkel, geen verbale uitingen). In verband met de lage EMV-score, een bedreigde ademhaling en mogelijke cardiale effecten van quetiapine werd hij geïntubeerd en opgenomen op de IC. Tussen het tijdstip van inname en presentatie op de SEH zat vermoedelijk 1 uur, daarom is een maagspoeling uitgevoerd en werd herhaald actieve kool toegediend.

Vanwege de vermoedelijk grote hoeveelheid ingenomen valproïnezuur werd besloten regelmatig spiegels van valproïnezuur en ammoniak te bepalen. De eerste valproïnezuurspiegel, 1 uur na de vermoedelijke inname, bedroeg 192 mg/L. Er was een stijgende trend te zien in de daaropvolgende uren tot een maximale gemeten waarde van 282 mg/L 6 uur na de vermoedelijke inname. De ethanolspiegel was bij binnenkomst 2,1 g/L en daalde naar 1,5 g/L 4 uur na de vermoedelijke inname. Op basis van de comateuze toestand, de hemodynamische instabiliteit en stijging van zowel de ammoniakspiegel als de valproïnezuurspiegel, werd circa 6 uur na de vermoedelijke inname gestart met hemodialyse. In verband met verdenking van metabole encefalopathie (veroorzaakt door hoge ammoniakspiegels bij valproïnezuuroverdosing) werd de hyperammonie

behandeld met intraveneus levocarnitine. Vanwege een verhoogde creatinekinaseactiviteit kreeg de patiënt tevens ruime infusie. Hemodynamisch werd de patiënt kortdurend ondersteund middels vasopressie, die gedurende de eerste uren van de behandeling kon worden afgebouwd.

Na enkele uren detubeerde de patiënt zichzelf en was ondersteuning van de ademhaling niet meer nodig. In totaal werd de patiënt gedurende 4 uur gedialyseerd, waarbij de valproïnezuurspiegels daalden van 282 mg/L naar 244 mg/L en hij neurologische verbetering liet zien. De behandeling met levocarnitine is oraal voortgezet (drie-maal daags 1000 mg) gedurende vier dagen totdat de ammoniakconcentratie < 50  $\mu\text{mol/L}$  was.

Naderhand zijn de quetiapinespiegels in de bloedmonsters aanvullend geanalyseerd. De hoogst gemeten bloedspiegel van quetiapine was 6,6 mg/L 1 uur na de vermoedelijke inname. Het verloop van de valproïnezuur-, ammoniak- en quetiapinespiegels is weergegeven in figuur 1. Benzodiazepinespiegels zijn niet kwantitatief bepaald.

Gedurende de gehele opname heeft de patiënt geen ritme- of geleidingsstoornissen laten zien. De QT<sub>c</sub>-tijd was wel iets verlengd: 490 ms.

Eén dag later kon de patiënt worden overgeplaatst naar de verpleegafdeling. Na een week opname werd de patiënt ontslagen met leverfunctiestoornissen. Deze herstelden na een week.

## Beschouwing

Bij relatief weinig auto-intoxicaties is een actieve behandeling nodig en mogelijk. Vaak kan alleen maximale ondersteuning geboden worden met behandeling van symptomen.

### Valproïnezuur

Voor ernstige valproïnezuurintoxicaties zijn wel enkele behandelopties beschreven. Vanwege de potentieel ernstige consequenties was de behandeling in deze casus met name gericht op de valproïnezuuroverdosing. Valproïnezuur veroorzaakt bij overdosing depressie van het centraal zenuwstelsel, wat in ernstige gevallen leidt tot onder andere coma, ademhalingsdepressie en hypotensie. Complicaties zijn ernstige neurologische problemen en nier- en leverfunctiestoornissen. Valproïnezuur veroorzaakt bij hoeveelheden van meer dan 200 mg/kg coma en is potentieel fataal bij meer dan 750 mg/kg. Bloedspiegels boven 120 mg/L bij normaal gebruik geven verhoogde kans op toxiciteit en bij een bloedspiegel van meer dan 500 mg/L wordt bewustzijnsverlies beschreven [3, 4].

In de huidige casus is er een theoretische inname van valproïnezuur geweest van 600 mg/kg en is een maximale spiegel gemeten van 282 mg/L. Een dergelijke hoge dosis zou een zeer ernstige valproïnezuurintoxicatie betekenen, waarbij echter veel hogere bloedspiegels verwacht worden. Mogelijk is de werkelijke inname lager geweest, of is een deel niet geabsorbeerd door de maagspoeling en de actieve kool.

Dialyse wordt geadviseerd bij zeer hoge bloedspiegels valproïnezuur (>800-1000 mg/L) en/of bij een verdenking van een zeer grote inname valproïnezuur met een slecht klinisch beeld waarbij geen verbetering optreedt [3, 5, 6]. Meek e.a. [5] laten zien dat een redelijke dialyse-efficiëntie bereikt wordt bij hoge plasmaconcentraties (de eliminatiefraction is meer dan 0% vanaf 100 mg/L). Door verzadiging neemt de hoge mate van eiwitbinding van valproïnezuur af bij plasmaconcentraties hoger dan 80 mg/L. Bij concentraties boven 300 mg/L kan de eiwitbinding van 90% afnemen tot wel 30%.

Dialyse kan bij sommige intoxicaties een levensreddende interventie zijn, maar dient weloverwogen te worden ingezet gezien het risico op complicaties zoals hemodynamische instabiliteit, elektrolytstoornissen en infecties [5, 7].

De valproïnezuurconcentratie van 282 mg/L die gemeten is in deze casus, ligt beneden de grens waarbij dialyse wordt geadviseerd. Vanwege het slechte klinisch beeld, de vermoedelijk hoge inname van valproïnezuur en de mogelijkheid dat de serumspiegel nog verder zou stijgen, is tijdens de behandeling van deze patiënt wel besloten tot hemodialyse [4].

De behandeling van een valproïnezuurintoxicatie bestaat verder uit het beperken van cerebraal oedeem en encefalopathie door vermindering van hyperammoniëmie. Levocarnitine wordt beschouwd als een antidotum bij een

valproïnezuurintoxicatie, alhoewel de *evidence* hiervoor beperkt is tot enkele *case reports*. Levocarnitine wordt geadviseerd bij hoge inname van valproïnezuur, waarbij het bewustzijn verminderd is [3, 8]. Valproïnezuur heeft een complex metabolisme, met meer dan 50 metabolieten. In geval van overdosing vindt er een verschuiving plaats van de mitochondriale naar de microsomale route, waarbij neurotoxische metabolieten gevormd worden. Men denkt dat deze verschuiving veroorzaakt wordt door een depletie van levocarnitine, een transportmolecuul dat nodig is bij het transport van valproïnezuur over het mitochondriale membraan [8]. Levocarnitinesuppletie zorgt voor een lagere productie van de neurotoxische valproïnezuurmetabolieten en vermindert de stapeling van ammoniak. Levocarnitine lijkt bij de behandeling van deze casus effectief te zijn geweest in het verlagen van de ammoniakspiegel. Na staken van de levocarnitine nam de ammoniakspiegel toe en bij herstart nam die weer af (figuur 1).

### Quetiapine en oxazepam

De hoge dosis quetiapine, mogelijk in combinatie met een hoge dosis oxazepam, heeft ook bijgedragen aan het comateuze beeld van de patiënt. Quetiapine-overdosing is zelden levensbedreigend, maar ademdepressie en ritmestoornissen kunnen optreden en een patiënt kan kortdurend in een coma raken [9].

Ook benzodiazepine-intoxicaties veroorzaken depressie van het centraal zenuwstelsel. De tolerantie voor benzodiazepinen kent grote interindividuele verschillen. De mate van chronisch gebruik is een belangrijke bepalende factor. Combinaties met andere centraal dempende stoffen en alcohol kunnen de toxiciteit verhogen.

Behandeling van een overdosing met quetiapine en benzodiazepinen bestaat enkel uit ondersteuning en symptomatische behandeling. Kwantitatieve bepalingen van quetiapine en benzodiazepinen zijn slecht gecorreleerd met de ernst van een overdosing. In de acute situatie zijn dergelijke spiegels dus vaak niet nodig en bovendien niet snel voorhanden, zoals ook in de huidige casus.

De meeste casuïstiek waarin ernstige quetiapine-intoxicaties beschreven worden, rapporteren piekspiegels van 2,5-20 mg/L [10, 11]. In de huidige casus is achteraf een hoge maximale spiegel gemeten van 6,6 mg/L (figuur 1), dus de waargenomen effecten kunnen ten minste gedeeltelijk toegeschreven worden aan het effect van quetiapine. Wat opvalt in het spiegelverloop van quetiapine is dat de halfwaardetijd initieel ongeveer 3 uur bedraagt. Er wordt een gemiddelde halfwaardetijd van quetiapine beschreven van 6-7 uur, die verlengd kan zijn bij intoxicatie [9].

Het lijkt erop dat de patiënt in deze casus juist een bovengemiddeld snelle klaring heeft van quetiapine. Quetiapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, met name door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2D6. Uiteindelijk wordt 73% renaal uitgescheiden, waarvan 1% onveranderd [9]. Deze patiënt gebruikte geen bekende CYP3A4-induc-

toren. Het is niet bekend of de patiënt een polymorfisme heeft van het CYP3A4-allel waardoor de activiteit verhoogd zou kunnen zijn. Bodmer e.a. [12] rapporteren eveneens een uitzonderlijk korte halfwaardetijd van 4,1 uur na een massale overdosering met quetiapine. Zij veronderstellen dat dit veroorzaakt wordt door een combinatie van snelle weefseldistributie en eliminatie.

De patiënt kon 9 uur na de vermoedelijke inname weer spontaan ademen; op dat moment waren de spiegels van valproïnezuur nog onverminderd hoog, terwijl de bloedspiegel van quetiapine al gedaald was tot een derde van de hoogst gemeten spiegel. Door het relatief grote verdelingsvolume en de hoge eiwitbinding is quetiapine niet goed dialyseerbaar [9]. De dialyse zal dus weinig invloed hebben gehad op de bloedspiegel van quetiapine. Ook oxazepam wordt niet verwijderd met hemodialyse [13]. Ethanol wordt wel effectief gedialyseerd, er is echter geen ethanolspiegel bepaald na dialyse [14].

## Conclusie

Mengintoxicaties hebben een onvoorspelbaar karakter, waarbij symptomen van verschillende middelen niet van elkaar te onderscheiden zijn. Bij de behandeling moet een afweging worden gemaakt van de risico's van de behandelopties en het risico van het niet adequaat behandelen van een overdosering van een afzonderlijk middel. Deze complexiteit wordt geïllustreerd met deze casus, waarin een comateuze toestand een cumulatief effect was van vier dependende middelen.

Bij een valproïnezuurintoxicatie is hemodialyse soms noodzakelijk om een potentieel letaal beloop te voorkomen, terwijl bij een intoxicatie met quetiapine, oxazepam en alcohol kan worden volstaan met een ondersteunend beleid. Bloedspiegels kunnen behulpzaam zijn om de ernst van een overdosering in te schatten en te bepalen welke behandeling ingezet moet worden. Bloedspiegels van quetiapine en benzodiazepinen zijn echter slecht gecorreleerd met de ernst van een overdosering. In de acute situatie zijn dergelijke spiegels dus vaak niet nodig en bovendien niet snel voorhanden.

In deze casus is tijdens de behandeling voornamelijk gestuurd op de wel beschikbare valproïnezuurspiegels (en de klinische toestand) en kon de bijdrage van de overige middelen aan de ernst van de intoxicatie alleen maar worden geschat.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

## Literatuur

- 1 Stam C, den Hertog PC, Poos MJJC. Hoe vaak komt zelftoegebracht letsel voor en hoeveel mensen sterven eraan? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM; 2013 sep 25. [www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/letsels-en-vergiftigingen/zelftoegebracht-letsel/omvang/](http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/letsels-en-vergiftigingen/zelftoegebracht-letsel/omvang/). Geraadpleegd 2015 aug 24.
- 2 Ambrosius RG, Vroegop MP, Jansman FG, et al. Acute intoxication patients presenting to an emergency department in The Netherlands: admit or not? Prospective testing of two algorithms. *Emerg Med J*. 2012 jun;29(6):467-72.
- 3 Touw DJ, Gemke RBJ. Valproïnezuur. In: Toxicologie behandelingsinformatie. Den Haag/Utrecht: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers/Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum; 2013 mrt 3.
- 4 Drug summary information valproic acid toxicology. In: Micromedex 2.0 PoisIndex. Ann Arbor: Truven Health Analytics Inc. [www.micromedex-solutions.com](http://www.micromedex-solutions.com). Geraadpleegd 2014 sep 4.
- 5 Meek MF, Broekroelofs J, Yska JP, Egbers PH, Boerma EC, van der Voort PH. Valproic acid intoxication: sense and non-sense of haemodialysis. *Neth J Med*. 2004 okt;62(9):333-6.
- 6 Valproic acid. In: Dart RC, red. *Medical toxicology*. 3e ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 799.
- 7 Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int*. 2010 apr;14(2):158-67.
- 8 Perrott J, Murphy NG, Zed PJ. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother*. 2010 jul-aug;44(7-8):1287-93.
- 9 Hunfeld NGM, Westerman EM, Touw DJ. Quetiapine. In: Toxicologie behandelingsinformatie. Den Haag/Utrecht: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers/Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum; 2014 jan 26.
- 10 Hunfeld NG, Westerman EM, Boswijk DJ, de Haas JA, van Putten MJ, Touw DJ. Quetiapine in overdose: a clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases. *Ther Drug Monit*. 2006 apr;28(2):185-9.
- 11 Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses – a retrospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 nov;49(9):846-53.
- 12 Bodmer M, Burkard T, Kummer O, Beyrau R, Krähenbühl S, Haschke M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of quetiapine in a patient with a massive overdose. *Ther Drug Monit*. 2008 aug;30(4):553-6.
- 13 Jansman FGA, Kieft H. Benzodiazepinen. In: Toxicologie behandelingsinformatie. Den Haag/Utrecht: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers/Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum; 2014 mrt 25.
- 14 Grouls RJE, Bindels AJGH, Roos AN, Wessels-Basten SJW. Ethanol. In: Toxicologie behandelingsinformatie. Den Haag/Utrecht: Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers/Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum; 2014 jan 23.