

Toxico-epidemiologie 1997-2006: wie, wat en hoeveel

Overzicht van tien jaar toxicologie in de Apotheek Haagse Ziekenhuizen

Afra Jimmink ^{a*} en Daan J. Touw ^b

^a Apotheker, Apotheek Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.

^b Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Apotheek Haagse Ziekenhuizen en HagaZiekenhuis, Den Haag.

* Correspondentie: afrajimmink@hotmail.com.

Kernpunten

- Over een periode van tien jaar is het aantal intoxicaties met geneesmiddelen waarbij de Apotheek Haagse Ziekenhuizen betrokken is geweest, bijna verdrievoudigd.
- De belangrijkste geneesmiddelen die zijn betrokken bij intoxicaties, zijn analgetica en psychofarmaca.
- Bij SSRI's lijkt een onbalans te bestaan in aantal intoxicaties en prescriptiecijfers. Dit zou kunnen wijzen op een verschil in toxiciteit, maar hiernaar is meer onderzoek nodig.

De Stichting Apotheek Haagse Ziekenhuizen (AHZ) verzorgt niet alleen de geneesmiddelenvoorziening maar ook het toxicologisch onderzoek voor de regio Den Haag, Delft en Zoetermeer. Kennis van toxicologie blijkt zeer belangrijk en toxicologie is in de afgelopen tien jaar een speerpunt van de AHZ geworden [1]. Deze kennis kan worden ingezet om de behandeling van patiënten te optimaliseren. Over toxico-epidemiologie in de Haagse regio is echter weinig bekend.

Dit artikel beschrijft de opzet van een toxicologische database en een retrospectieve analyse van de gegevens in deze database, die een overzicht geven van de toxico-epidemiologie in de jaren 1997-2006 in de regio Den Haag. Met een dergelijke inventarisatie zijn bijvoorbeeld op de praktijk toegespitste behandelprotocollen op te stellen. Tevens is het gemakkelijker specifiek onderzoek te doen naar de toxiciteit en het beloop van intoxicaties met bepaalde geneesmiddelen. Ten slotte is het de bedoeling dat de database wordt bijgehouden, opdat vergiftigingen met nieuwe geneesmiddelen ook prospectief zijn te volgen.

In ons land kunnen vergiftigingen worden gemeld aan het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). Dit centrum geeft advies omtrent intoxicaties bij mens en dier. In het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) verzamelt het College voor zorgverzekeringen systematisch gegevens over de extramurale verstrekking van geneesmiddelen [2].

Het doel van dit onderzoek was een inventariserende vergelijking te maken tussen de casuïstiek van de AHZ met de gegevens van het NVIC en met prescriptiegegevens uit het GIP.

Abstract

Toxicoepidemiologie 1997-2006: who, what and how much? An overview of ten years of toxicology in the pharmacy of a general hospital

Objective

To collect data of toxicological cases for a 10-year period and to develop a database for comparing epidemiology of intoxications with data from the national poisoning information centre (NVIC) and national prescription data (GIP).

Design

Retrospective database study.

Methods

All drug intoxications between 1997 and 2006 were identified from the records of the Clinical Pharmaceutical and Toxicological Laboratory in The Hague, Netherlands. Patient demographics and details of drugs analysed were acquired. These data were compared with data from NVIC and GIP.

Results and conclusion

Almost 6000 cases were reviewed. From 1997 to 2006 the number of toxicological cases in The Hague increased from 322 to 826 per year. From 2001-2005 >90% of toxicological cases comprised analgesics, antidepressants, antipsychotics and hypnotics. These drugs comprised 60-70% of cases reported to the PIC and 10-12% of prescriptions. Most drug intoxications in The Hague involved analgesics and psychopharmacologic drugs. Relative to prescription data, most intoxications occur with tricyclic antidepressants. There seems to be an imbalance between number of intoxications and prescriptions among SSRIs: citalopram is relatively more involved in intoxications than the other SSRIs, but more research is needed to confirm this.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(7/8):141-143

Methoden

Voor deze inventarisatie zijn alle uitgevoerde toxicologische analyses vanaf 1 januari 1997 tot en met 31 december 2006 volgens een protocol geregistreerd in een database. Dit protocol is opgesteld om een zo eenduidig mogelijke database te verkrijgen om betrouwbare conclusies te kunnen trekken. De intoxicaties betroffen geneesmiddelen, drugs en alcohol(en). Per toxicologische casus zijn patiëntkarakteristieken en intoxicatiegegevens geregistreerd. Een blootstelling werd als toxisch beschouwd als op het moment van meting een toxische concentratie was geconstateerd of als een concentratie mogelijk toxisch was geweest. De gegevens zijn overgenomen van de analyseverslagen en de aanvraagformulieren uit het archief van het laboratorium.

Tabel 1

Vergelijking gegevens van de Apotheek Haagse Ziekenhuizen en het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (absolute aantallen)

	AHZ	NVIC □
Geslacht	1998-2006	2001-2004
• man (%)	42	23
• vrouw (%)	55	41
• onbekend (%)	3	36 (incl. dieren)
Leeftijd	1997-2006	2001-2004
• 0 t/m 4 jaar (%)	2	20
• 5 t/m 12 jaar (%)	1	2
• 13 t/m 18 jaar (%)	7	4
• 18 t/m 65 jaar (%)	81	58
• >65 jaar (%)	7	2
• onbekend (%)	2	14

□ Bron: NVIC

AHZ: Apotheek Haagse Ziekenhuizen;

NVIC: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum

De analytische aanpak van een intoxicatie in de AHZ gebeurt voor de meeste stoffen met behulp van het Itox-systeem. Dit systeem is gebaseerd op de Stip-chromatografie met als extra toevoeging dat er gewerkt wordt met een eigen spectrale bibliotheek van ruim duizend stoffen, die gekoppeld is aan een database met extra informatie over de stoffen in de bibliotheek. Bij de extractie wordt gebruikgemaakt van een interne standaard, waardoor het mogelijk is de gevonden componenten met redelijke nauwkeurigheid (variatiecoëfficiënt maximaal circa 20%) en grote efficiëntie te kwantificeren.

Resultaten

Met dit soort onderzoek is het niet mogelijk het aantal geneesmiddelintoxicaties weer te geven, slechts een schatting van het aantal toxische blootstellingen is mogelijk.

Tussen 1 januari 1997 en 31 december 2006 heeft het laboratorium van de AHZ bijna 6000 toxicologische analyses uitgevoerd. Van 1997 tot 2006 is het aantal analyses toegenomen van 322 tot 826 per jaar. Voor de periode 2001-2004 is de toename in toxicologische analyses bij de AHZ (18%) te vergelijken met de toename in meldingen bij het NVIC (35%). De resultaten van het databaseonderzoek zijn weergegeven in tabel 1.

Van 2001 t/m 2005 betrof meer dan 90% van de toxicologische casussen analgetica en psychofarmaca (tabel 2). Bij het NVIC ging

60-70% van de meldingen en bij het GIP 10-12% van het totale aantal prescripties over deze geneesmiddelen. Uit de database blijkt dat het percentage toxische blootstellingen over tien jaar constant blijft. Bij ongeveer 55-65% is ook daadwerkelijk sprake van een intoxicatie met een toxische blootstelling. Opmerkelijk is dat de verhouding mannen:vrouwen bij middelen voor het centrale en perifere zenuwstelsel 35:65 is en bij drugs 70:30.

Beschouwing

De database van de AHZ is een globale weergave van aantallen en soorten intoxicaties waarbij de AHZ de afgelopen tien jaar betrokken is geweest. Door de complexiteit van de meeste intoxicaties is vrijwel onmogelijk vast te stellen wanneer men daadwerkelijk geïntoxiceerd is. Doordat een (kloppend) tijdstip en de (juiste) hoeveelheden van inname ontbreken, kunnen vertekeningen van de werkelijkheid ontstaan en is de toxiciteit van sommige middelen moeilijk vast te stellen. Bovendien resulteren niet alle (mogelijke) intoxicaties die zich op de eerste hulp presenteren, in toxicologisch onderzoek. Dat hangt af van wat en hoeveel een patiënt ingenomen heeft en of de uit toxicologisch onderzoek verkregen informatie bijdraagt aan het medisch handelen. Tevens wordt de vergelijking van de getallen van de AHZ en het NVIC met name sinds 2004 beïnvloed door het beschikbaar komen van de website www.toxicologie.org. De veelvuldige raadpleging van deze site door artsen en apothekers geeft in die zin een zekere bias.

Omdat er geen regionale prescriptiecijfers beschikbaar waren, zijn de gegevens van de AHZ vergeleken met de nationale prescriptiecijfers. Deze vergelijking geeft een indirecte en onnauwkeurige maat voor de relatie tussen de prescriptiegegevens en intoxicaties.

Vanwege het grote aantal geregistreerde intoxicaties van de afgelopen tien jaar zal de database toch een goede reflectie zijn van wat er in werkelijkheid voorkomt in de regio Den Haag.

In 2006 is het laboratorium van het AHZ betrokken bij bijna drie keer zoveel intoxicaties als in 1997. Mogelijke redenen hiervoor kunnen zijn een tekort aan intensive-carebedden en drukte op de Spoedeisende Hulp (artsen hebben mogelijk de hoop dat de uitslag een snel ontslag rechtvaardigt dan wel onderbouwt), een toenemend alcohol- en drugsgebruik [3] en de ontwikkeling van technieken, (nieuwe) methoden en kwaliteit van analyses en analisten. Sinds de introductie van het Itox-systeem is binnen twee uur een volledige screening in serum mogelijk met een betrouwbaar kwalitatief en kwantitatief resultaat. Snelle en goede resultaten verlagen de drempel voor een volgende aanvraag. Door het groeiende aantal aanvragen krijgen ook de analisten en de apothekers steeds meer ervaring op dit gebied. Ten slotte zorgt het beleid van de AHZ om bij intoxicaties met 'nieuwe' middelen informatie over spiegel en beloop te verzamelen in het kader van wetenschappelijk onderzoek, voor meer toxicologisch onderzoek.

Citalopram komt in de AHZ-database met intoxicaties relatief vaker

Tabel 2

Overzicht geselecteerde geneesmiddelen

	AHZ	NVIC	AHZ	GIP
Algemeen	2001-2004		2001-2005	
Centraal en perifeer zenuwstelsel (%)	93-98	65-71	93-98	11
Bewegingsapparaat (%)	–	7-8	–	4
Hart- en vaatstelsel (%)	1-3	–	1-5	33-42
Overig (%)	1-2	9-13	1-2	5-14
Centraal en perifeer zenuwstelsel (absoluut)	2001-2004		2001-2005	
Hypnotica, sedativa en anxiolytica (%)	41-47	23-26	40-47	3,8-4,1
Antipsychotica (%)	4-9	8	4-9	0,6-0,7
Antidepressiva (%)	10-14	13-14	10-14	3-4
Analgetica en antipyretica (%)	23-25	10-17	23-25	0,7-1,2
Antidepressiva	2001-2004		2001-2005	
NSRI's (tricyclische antidepressiva) (%)	30-39	16-17	28-39	14-17
SSRI's (%)	30-58	55-60	30-58	65-67
MAO-remmers (%)	0-5	1-3	0-5	1
Overig (%)	10-28	21-28	10-28	14-19
SSRI's	2004		2005	
Paroxetine (%)	7	40	23	48
Citalopram (%)	57	25	32	22
Sertraline (%)	11	11	18	11
Fluvoxamine (%)	7	9	2	6
Fluoxetine (%)	18	16	25	13

Voor de vergelijking van de resultaten uit onze database met de cijfers van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project wordt gebruik gemaakt van het aantal *daily defined doses* uit de jaren 2001 t/m 2005 [2].

AHZ: Apotheek Haagse Ziekenhuizen; GIP: Genees- en hulpmiddelen Informatie Project; NVIC: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum

voor dan op grond van prescriptiecijfers verwacht mag worden. Verklaringen zouden kunnen zijn dat citalopram wordt voorgeschreven aan ernstiger depressieve patiënten dan de andere SSRI's of dat citalopram mogelijk toxischer is dan de andere SSRI's [4-6]. Dit laatste verdient nader onderzoek.

Conclusie

De meeste intoxicaties die in de AHZ worden geregistreerd, gebeuren met middelen die inwerken op het centraal en perifeer zenuwstelsel. Vooral intoxicaties met antidepressiva, antipsychotica, paracetamol en benzodiazepinen komen veel voor. SSRI's lijken veiliger te zijn dan norepinefrine-serotonineheropnameremmers. Tussen de SSRI's onderling lijken ook verschillen in toxiciteit te bestaan. Citalopram zou mogelijk toxischer kunnen zijn dan de andere SSRI's. Onderzoek om dit vast te stellen is momenteel gaande.

Dit artikel is tot stand gekomen tijdens de wetenschappelijke stage bij de Apotheek Haagse Ziekenhuizen en is begeleid door dr. ir. I. Meijerman, Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Utrecht.

LITERATUUR

- 1 Uges DRA. Apothekers moeten kennis hebben van toxicologie. Pharm Weekbl 1998;133(23):864.
- 2 www.gipdatabase.nl. Geraadpleegd 15 januari 2007.
- 3 www.trimbos.nl/default13.html. Geraadpleegd 5 februari 2007.
- 4 Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose. J Clin Psychiatry 1998;59[Suppl 15]:42-8.
- 5 Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, et al. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. Clin Toxicol 2004;42(3):277-85.
- 6 Jimmink A, Caminada K, Hunfeld NG, et al. Clinical toxicology of citalopram after acute intoxication with the sole drug or in combination with other drugs: overview of 26 cases. Ther Drug Monit 2008;30(3):365-71.