

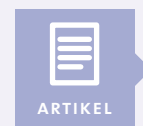
Hypernatriëmie door GHB op doktersrecept

I.M. ROOD*, C.G.W. SEIJGER*, J.A. VAN WAARDE, M.M.R. DE MAAT, J.C. VERHAVE, M.J. BLANS

SAMENVATTING Gammahydroxyboterzuur (GHB) wordt in toenemende mate gebruikt als partydrug. Het aantal chronische gebruikers van GHB met een hulpvraag is de afgelopen jaren flink toegenomen. Farmaceutisch GHB (natriumoxybaat) wordt off-label gebruikt voor detoxificatie van GHB-verslaving. Natriumoxybaat geeft een hoge natriumbelasting. Wij zagen twee patiënten die een snel progressieve hypernatriëmie kregen tijdens detoxificatie met een opname op de intensive care tot gevolg.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)1, 47-51

TREFWOORDEN detoxificatie, GHB, hypernatriëmie



Gammahydroxyboterzuur (GHB) wordt in toenemende mate gebruikt als 'partydrug'. Het wordt illegaal geproduceerd in een vloeibare geurloze vorm met een zoute smaak. Gebruikers van GHB kunnen zich melden met symptomen van een overdosis of ontwenning. Deze symptomen zijn bij gelijktijdig gebruik van andere middelen moeilijk te herkennen.

Bij detoxificatie van GHB in het ziekenhuis wordt medicinaal GHB (natriumoxybaat) gebruikt. Wij beschrijven twee patiënten die vanwege een ernstige symptomatische hypernatriëmie ten gevolge van medicinaal GHB op de intensive care terechtkwamen.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënte A, een 43-jarige vrouw, bezocht de spoedeisende hulp (SEH) met psychische ontregeling. De voorgeschiedenis vermeldde misbruik van verschillende middelen. Ze was onrustig, schreeuwerig en vroeg om GHB. Bij lichamelijk onderzoek viel een tachycardie op (100-160/min) bij een bloeddruk van 150/88 mmHg. Ze woog 70 kg. Ze gebruikte dagelijks 2,5 ml gammabutyrolacton (GBL, de chemische voorloper van GHB) per 2 h; dit werd omgezet in 10 ml medicinaal GHB per 2 h (natriumoxybaat, 500 mg/ml GHB, overeenkomend met 71,4 mg/kg per gift). Tevens werd een infuus gestart met 2,5 l NaCl 0,9%/24 h wegens dehydratie en lichte nierfunctiestoornissen. Tijdens opname op de afdeling Psychiatrie bleef ze onrustig, ondanks een dosisverhoging van GHB naar 12 ml/2 h vanwege vermoeden van GHB-onthouding.

Bloedafname de volgende dag liet een stijging van serumnatriumwaarde van 147 naar 165 mmol/l zien (in 16 h). Dit was reden voor opname op de medium care en start van een infuus van 3 l glucose 5%/24 h. Ze had niet geslapen en bleef onrustig. Naast de hypernatriëmie was er een hypokaliëmie (2,7 mmol/l), een verhoogde activiteit van creatininekinase (CK; 3914 U/l) en een arteriële gasanalyse toonde een respiratoire en metabole alkalose (pH 7,51; P_{CO_2} 5,4 kPa; bicarbonaat 31,9 mmol/l).

De onrust werd behandeld met verhoging van de dosering GHB (8 ml/h). Later bleek de onrust mede verklaard door cocaïnegebruik (positief getest in urine) en aanvullende heteroanamnese bracht fors alcoholmisbruik aan het licht. Vanwege de kans op alcoholonttrekking werd gestart met oxazepam (150 mg), en later diazepam (3-4 dd 10 mg) en haloperidol (2 dd 5 mg i.v.).

Ze werd overgebracht naar de intensive care, omdat ze infuuslijnen eruittrok en onrustig bleef. Hier volgden uiteindelijk sedatie en intubatie. Ze kreeg extra water via de sonde en de GHB werd afgebouwd. De activiteit van CK normaliseerde vlot. De serumnatriumconcentratie daalde in 4 dagen op de intensive care naar normaalwaarden, waarbij zij op dag 5 succesvol werd gedetubeerd en teruggeplaatst naar de afdeling Psychiatrie.

Patiënt B, een 41-jarige man, werd op de SEH gebracht vanwege een delirante toestand. Hij was bekend wegens middelemisbruik (o.a. alcohol, GHB, cocaïne, cannabis, benzodiazepinen) en was de dag vóór aanmelding op de SEH opgenomen in een verslavingskliniek voor detoxificatie.

Hier werd hij ingesteld op medicinaal GHB. Op de SEH was hij motorisch onrustig en had hij pijn over zijn gehele lichaam. Bij lichamelijk onderzoek waren er (behoudens de forse onrust) geen bijzonderheden; hij woog 70 kg. Vanwege het vermoeden van GHB-onthouding met onrust kreeg hij tweemaal een gift medicinaal GHB. Dit resulteerde in een snurkende ademhaling met enkele apneus. Urine-screening bleek positief voor cannabis en benzodiazepinen en het bloedonderzoek toonde een verhoogde activiteit van CK van 1310 U/l. Hij werd met een infuus van 1,5 l NaCl 0,9%/24 h ter observatie opgenomen op de medium care. Hier werd hij toenemend onrustig en raakte respiratoir uitgeput waarvoor invasieve beademing noodzakelijk was. Tijdens de opname werd de dosering van de medicinale GHB verhoogd van 10 ml/2 h (71,4 mg/kg) naar 22 ml/2 h (157 mg/kg), omdat de onrust als behorende bij ontwenning werd geïdentificeerd. De volgende dag liet bloedonderzoek een stijging van de serumwaarde natrium van 141 mmol/l naar 160 mmol/l zien. Tevens was er een metabole alkalose (pH 7,50; P_{CO_2} 5,9 kPa; bicarbonaat 34,3 mmol/l) en er was een daling van de activiteit van CK naar 298 U/l.

Het infuus werd daarop omgezet naar 4 l glucose 5%/24 h en 1 l water/24 h via de sonde. De medicinale GHB werd met 1 ml per dag per gift afgebouwd. 5 dagen later werd hij gedetubeerd. De natriumwaarde was op dat moment gedaald naar 141 mmol/l. Bij het afbouwen van het infuus steeg de natriumspiegel kortdurend opnieuw naar 156 mmol/l, waarop patiënt extra water via de sonde kreeg. Hierop normaliseerde de serumwaarde. De GHB kon in de volgende dagen verder worden afgebouwd.

DISCUSSIE

Gammahydroxyboterzuur.

GHB werd rond 1960 voor het eerst gesynthetiseerd door de Franse neurochirurg dr. Laborit. Hij deed onderzoek naar de neurotransmitter GABA en zocht naar een vergelijkbare stof die de bloed-hersenbarrière kon passeren. Aanvankelijk werd GHB gebruikt als slaapmiddel en als anestheticum. Sinds 2005 is gammahydroxyboterzuur (natriumoxybaat) officieel geregistreerd voor de behandeling van kataplexie bij volwassen patiënten met narcolepsie. (Productinformatie verkregen via <http://www.ema.europa.eu>.)

Eind jaren 80 werd GHB populair in het partycircuit vanwege het euforische effect. 'Straat-GHB' wordt meestal illegaal geproduceerd door de grondstof gammabutyrolacton (GBL) of butaandiol met natrium- of kaliumloog te mengen. Normaliter wordt GHB in flesjes van 5 ml verkocht, met daarin 2-3 g GHB. Een overdosis GHB kan reeds ontstaan bij inname van 3 tot 5 g. GHB wordt snel in het lichaam opgenomen, de biologische beschikbaarheid ligt rond de 88%, binding aan eiwitten vindt nauwelijks plaats, de halfwaar-

AUTEURS

*Beide auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen

ILSE M. ROOD*, aios Interne Geneeskunde, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem; thans: Radboudumc, Nijmegen.

CHARLOTTE G.W. SEIJGER*, aios Longziekten, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem; thans: Radboudumc, Nijmegen.

JEROEN A. VAN WAARDE, psychiater, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem.

MONIQUE DE MAAT, ziekenhuisapotheker, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem.

JACOBIE C. VERHAVE, internist-nefroloog, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem.

MICHIEL J. BLANS, internist-intensivist, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem.

CORRESPONDENTIEADRES

Ilse M. Rood, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.

E-mail: ilse.rood@radboudumc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-8-2016.

detijd bedraagt 30-60 minuten en het wordt via de citroenzuurcyclus afgebroken. Eliminatie vindt voornamelijk als CO_2 plaats via de longen, waarbij minder dan 5% onveranderd via de urine het lichaam verlaat. Er worden geen actieve metabolieten gevormd.

Medicinaal GHB (natriumoxybaat) bevat 500 mg/ml GHB; 1 ml medicinaal GHB bevat 3,96 mmol natrium.

Symptomen GHB-gebruik en detoxificatie

Chronisch GHB-gebruik wordt sinds 2007 geregistreerd in het Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem (LADIS). Hieruit blijkt dat de hulpvraag de afgelopen jaren flink is toegenomen, van 60 hulpvragers in 2007 naar 769 in 2013 (Wisselink e.a. 2014).

Afhankelijk van de GHB-dosis die gebruikt wordt, leidt dit tot lichte effecten zoals o.a. euforie en toename van het libido. Een overdosering kan leiden tot o.a. agitatie, hypotensie, respiratoire depressie en zelfs coma (TABEL 1). Dagelijks gebruik kan leiden tot tolerantie met onthoudingsverschijnselen, zoals tremor, tachycardie, hypertensie, angst, motorische onrust, hallucinaties, delirium en agitatie. Hierdoor is acuut stoppen bij GHB-afhankelijkheid een moeilijke opgave (Veerman e.a. 2010).

De onthoudingsverschijnselen kunnen medicamenteus behandeld worden. Tot voor kort werd dit gedaan middels hoge doseringen benzodiazepinen met in de praktijk vaak een teleurstellend resultaat vanwege psychotische ontren-

TABEL 1 De effecten van GHB en acute hypernatriëmie*

	Symptomen
Effecten GHB	Euforie, toename van het libido, kortdurende amnesie en duizeligheid
Effecten bij overdosering GHB	Hypotensie, agitatie, bradycardie, hypothermie, respiratoire depressie, hypernatriëmie, convulsies en zelfs coma
Onthoudingsverschijnselen bij afhankelijkheid GHB	Licht: tremor, slapeloosheid, transpireren, misselijkheid en braken, rusteloosheid, lichte angst of onrust Ernstig: hallucinaties, tachycardie, hevige angst, hypertensie, motorische onrust of agitatie, delirium, rhabdomyolyse, en insulsten
(Acute) hypernatriëmie	Lethargie, spierzwakte, rusteloosheid, insulsten, coma

*Adrogué e.a. 2000; Van Noorden e.a. 2010; Veerman e.a. 2010; van Amsterdam e.a. 2012; Muhsin e.a. 2016; www.toxicologie.org

geling en het onvoldoende voorkómen van overige ontweningsverschijnselen (De Jong e.a. 2011; De Weert-Van Oene e.a. 2013). Dit kan verklaard worden doordat een benzodiazepine een GABA-A-receptorantagonist is en GHB aangrijpt op de GABA-B-receptor (De Weert-Van Oene e.a. 2013). Bij een afbouwschema met GHB waren er minder onthoudingsverschijnselen.

In 2013 is een advies verschenen over de detoxificatie met medicinaal GHB (Dijkstra e.a. 2013; De Weert-van Oene e.a. 2013) Volgens de zogenaamde DeTiTap-methode (van 'detoxificatie van GHB na titratie en tapering') wordt de patiënt eerst ingesteld op medicinaal GHB, waarna de dosering elke 24 h verlaagd wordt met 0,3-0,45 g per gift. Het beschreven advies is onderzocht bij 229 patiënten. Bij 90% van de patiënten deden zich geen complicaties voor tijdens detoxificatie. Bij 10% waren er complicaties zoals delier (n = 13), hypertensie (n = 4), tachycardie (n = 2) en agressief gedrag (n = 2). Elektrolytstoornissen werden niet beschreven in dit onderzoek.

Hypernatriëmie

Sommige symptomen die gezien worden bij GHB-gebruik, kunnen ook een teken zijn van een (acute) hypernatriëmie. De symptomen variëren van lethargie en rusteloosheid tot insulsten en coma (zie **TABEL 1**). Bij chronische hypernatriëmie zijn de symptomen licht en vaak zelfs afwezig, omdat het lichaam dan voldoende tijd heeft om zich aan de osmotische veranderingen aan te passen.

Bij beide door ons beschreven patiënten ontwikkelde zich binnen 24 h een hypernatriëmie. Achteraf gezien was bij de hoge natriumbelasting door GHB de serumnatriumstijging te verwachten. We zullen dit illustreren aan de hand van de gegevens van patiënte A. Zij kreeg in 16 h tijd in totaal 648 mmol natrium, bestaande uit 392 mmol natrium via natriumoxybaat (GHB) en 256 mmol via het NaCl 0,9%-infuus. Bij haar gewicht (70 kg) is de totale hoeveel-

heid lichaamswater 35 l. Over dit volume zal het natrium zich verdelen (648 mmol/35 l = 18,5 mmol/l stijging van de serumnatriumspiegel te verwachten). De serumnatriumwaarde steeg inderdaad van 147 naar 165 mmol/l. Na het starten van vochttoediening (glucose 5%-infuus en water via de sonde) is de natriumwaarde adequaat gedaald. Ter vergelijking: indien iemand 648 mmol natrium inneemt via keukenzout (NaCl), dan komt dit neer op maar liefst ongeveer 38 g zout.

De hypernatriëmie ging bij beide patiënten gepaard met een lichte metabole alkalose. Het pathofysiologische mechanisme hiervan is niet bekend. Hypernatriëmie en metabole alkalose bij medicinaal GHB zijn eerder ook beschreven door Lenzenhuber e.a. in 1999: bij 42 patiënten op de intensive care met alcoholonthoudingssyndroom, vergeleken de auteurs medicinaal GHB met benzodiazepine. De behandeling met medicinaal GHB bestond uit een startdosering van 50 mg/kg, gevolgd door 10-20 mg/kg/h. In de groep patiënten met medicinaal GHB werd een significant hogere serumnatriumwaarde gevonden. Tevens werd er meer dan twee keer zo vaak een metabole alkalose gezien, hoewel dit laatste niet statistisch significant was.

Voor de interpretatie van het klinische beeld en de gegevens van onze patiënten is het goed om te beseffen dat de zoutbelasting bij de patiënten uit deze studie lager ligt dan die bij de patiënten uit deze gevalbeschrijving. Aangezien het bij onze patiënten om een lichte metabole alkalose ging, is er geen andere behandeling gegeven behoudens het afbouwen van de GHB.

In het *Farmacotherapeutisch Kompas* worden geen elektrolytstoornissen vermeld bij natriumoxybaat, waarschijnlijk omdat bij narcolepsie lage doseringen gebruikt worden.

Interpretatie van het klinische beeld

Beide door ons beschreven patiënten werden op de SEH aangemeld met respectievelijk agressiviteit en een delier.

Vanwege hun voorgeschiedenis van chronisch GHB-gebruik werd gedacht aan GHB-onttrekking en werd gestart met medicinaal GHB. Echter, de onrust en de agressiviteit namen gedurende de eerste 24 h sterk toe, waarbij de hoeveelheid medicinaal GHB verhoogd werd. De aanbevolen maximale dosering per gift is 50 mg/kg. Overschrijding van aanbevolen doseringen kan in incidentele gevallen noodzakelijk zijn voor de escalatie van crisissituaties (Van Noorden e.a. 2012).

De patiënten uit deze gevalsbeschrijving kregen beiden een hogere dosering. Onrustig gedrag kan echter een uiting zijn van een overdosering, van ontwenning en van een (acute) hypernatriëmie. Een juiste interpretatie van het klinische beeld is daarom belangrijk en dit kan bemoeilijkt worden door het gelijktijdige gebruik van andere middelen zoals cannabis, alcohol en benzodiazepinen. In hoeverre dit meespeelt bij patiënten is vaak lastig in te schatten.

In de kliniek kiezen wij er tegenwoordig voor om niet direct GHB toe te dienen, omdat op de SEH vaak niet duidelijk is of er sprake is van een GHB-intoxicatie of -onttrekking. Wij wachten dan enkele uren af om een definitief besluit te nemen over de dosering.

CONCLUSIE

Wij beschreven twee patiënten met een ernstige symptomatische hypernatriëmie ten gevolge van het gebruik van GHB op doktersrecept. Wij willen u met deze casuïstiek erop bedacht maken dat de overschrijding van de maximaal geadviseerde dosering potentieel gevaarlijk is en de combinatie met een NaCl 0,9%-infuus de zoutbelasting verhoogd. Wij adviseren om natriumcontroles af te spreken, met name wanneer hoge doseringen GHB worden gegeven. Het is belangrijk dat in de differentiaaldiagnose van onrust en agressiviteit tijdens GHB-detoxificatie, ook overdosering van GHB en een hypernatriëmie opgenomen worden.

LITERATUUR

- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1493-9.
- Amsterdam JGC van, Brunt TM, Mc Master MTB, Niesink R, van Noorden MS, van den Brink W. Cognitieve schade door intensief gebruik en overdoses van GHB. *Tijdschr Psychiatr* 2012; 54: 1001-10.
- Dijkstra BAG, de Weert-van Oene GH, Verbrugge CAG, de Jong CAJ. GHB Detoxificatie met farmaceutische GHB. Eindrapportage van de monitoring van DeTiTap® in de Nederlandse verslavingszorg. Nijmegen: NISPA, 2013.
- De Jong CAJ, Kamal R, Dijkstra BAG, de Haan HA. Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *Eur Addict Res* 2012; 18: 40-5.
- Lenzenhuber E, Muller C, Rommelspacher H, Spies C. Gamma-hydroxybutyrate for treatment of alcohol withdrawal syndrome in intensive care patients. A comparison between with two symptom-oriented therapeutic concepts. *Der Anaesthetist* 1999; 48: 89-96.
- Muhsin SA, Mount DB Best. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 189-203.
- Noorden M van, Kamal R, Hübner B, Paling A. Behandelprotocol voor acute gamma-hydroxyboterzuur (GHB) onthouding in het ziekenhuis. Practice-based aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met een stoornis in het gebruik van GHB. Nijmegen: NISPA, 2012.
- Noorden MS van, Kamal R, de Jong CA, Vergouwen AC, Zitman FG. GHB-afhankelijkheid en -onthoudingsyndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1286.
- Veerman SRT, Dijkstra HN, Liefding-Klufft I. Levensbedreigende onthoudingsverschijnselen door gammahydroxyboterzuur. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 411-6.
- Weert-van Oene GH de, Schellekens AFA, Dijkstra BAG, Kamal R, de Jong CAJ. Detoxificatie van patiënten met GHB-afhankelijkheid. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 885-90.
- Wisselink DJ, Kuijpers WGT, Mol A. Kerncijfers Verslavingszorg 2013. Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem (LADIS). Houten: Stichting Informatie Voorziening Zorg; 2014.

SUMMARY

Hypernatremia caused by treatment with GHB obtained via a doctor's prescription

I.M. ROOD, C.G.W. SEIJGER, J.A. VAN WAARDE, M.M.R. DE MAAT, J.C. VERHAVE, M.J. BLANS

In the last few years, gamma hydroxybutyric acid (GHB) has been used increasingly as a party drug; this has led to a marked increase in the number of requests for professional help with the treatment of GHB addiction. Pharmaceutical GHB (sodium oxybate, the sodium-salt of GHB), registered for cataplexia in narcolepsy patients, is used off-label to treat the withdrawal symptoms associated with GHB addiction. Pharmaceutical GHB has a high sodium load. In this report we present the cases of two patients who developed symptomatic hypernatremia following treatment with pharmaceutical GHB and who thereafter needed intensive care for the severe withdrawal symptoms that they experienced.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)1, 47-51

KEY WORDS detoxification, GHB, hypernatremia