

# Levensbedreigende onthoudingsverschijnselen door gammahydroxyboterzuur

S.R.T. VEERMAN, H.N. DIJKSTRA, I. LIEFTING-KLUFT

**SAMENVATTING** Acute psychose en extreme agitatie bij een delirium door onthouding van gammahydroxyboterzuur (GHB) resulteerden in een levensbedreigende toestand bij een 31-jarige man. Dergelijke opwindings toestanden met agressie en somatische complicaties kan men voorkomen door vroeg ingrijpen met sterk sederende middelen. Ook kan men de GHB uitsluipen, als alternatieve behandeling voor fixatie en klinische toediening van hoge doseringen benzodiazepines.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)6, 411-416]

**TREFWOORDEN** afhankelijkheid, gammahydroxyboterzuur, klinische behandeling, onthouding

Gammahydroxyboterzuur (GHB) kreeg grote bekendheid onder de bevolking als partydrug en date rape drug. GHB-intoxicatie is in de algemene populatie en bij behandelaren notoir. Veel minder bekend zijn de levensbedreigende complicaties bij onttrekking. Wij beschrijven een patiënt met ernstige onthoudingsverschijnselen.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 31-jarige Turkse dealer in GHB, ecstasy en cocaïne met een blanco psychiatrische en somatische voorgeschiedenis, werd met een inbewaringstelling (ibs) opgenomen op een psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ). Hij had een wisselend bewustzijn en psychotische kenmerken. Als uitlokkende factor voor het delirante beeld werd onthouding van GHB overwogen, daar hij gedurende twee dagen in detentie was vastgehouden voor verhoor wegens verdenking op het fabriceren van GHB en dealen van drugs. Hij was bekend bij, maar niet eerder in contact geweest met politie en justitie.

Naast afhankelijkheid van GHB bestonden aanwijzingen voor misbruik van alcohol, cannabis en alprazolam. In de acht uur voor opname had hij in verscheidene giften in totaal 5 mg haloperidol, 75 mg oxazepam en 10 mg lorazepam oraal ingenomen, met nauwelijks effect.

Bij opname was hij wisselend coöperatief en werd hij gesepareerd in een scheurhemd. Hij was te geagiteerd om op veilige wijze lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek bij hem te kunnen verrichten. Hij vertoonde hallucinatoir gedrag, terwijl hij schichtig om zich heen keek, de grond likte, om zich heen tastte en tegen de muren van de separeercel opliep. Zijn stemming was wisselend dysfoor en angstig en zijn affect was verhoogd modulerend en oninvoerbaar. Een uur na orale inname van haloperidol 5 mg en promethazine 25 mg werd getracht om patiënt intramusculair ingrijpmedicatie toe te dienen; dit mislukte vanwege de forse agitatie. Gedurende de nacht sliep hij niet, liep te ijsberen door de separeercel en bleef onbenaderbaar.

De volgende dag werd assistentie verzocht van politie om hem in de separeercel te kunnen bezoeken. Hij werd door acht politieagenten met ME-schilden in de separeercel bezocht en in bedwang gehouden, terwijl hij 75 mg zuclopentixol (als acetaat) en 4 mg lorazepam intramusculair toegediend kreeg. Separeerbezoeken met politieassistentie werden driemaal daags afgesproken om hem te voorzien van eten en drinken, ingrijpmedicatie toe te dienen en te trachten om hem lichame-lijk te onderzoeken en bloed af te nemen. Driemaal daags werden 4 mg lorazepam en 50 mg promethazine intramusculair toegediend, met minimaal sederend effect. Hij liep in verwarde toestand met gesloten ogen tegen de muren op en hij viel met regelmaat uit zijn bed, waarbij hij zichzelf verwondde aan zijn hoofd. De tweede dag en derde nacht van opname sliep hij regelmatig op de grond en leek de medicatie aan te slaan, terwijl motorische onrust bleef bestaan. Hij at en dronk nauwelijks. Urine- en bloedafname mislukten nog steeds.

De derde dag verslechterde het toestandsbeeld. Hij reageerde niet op aanspreken. Hij had kleine, isocore pupillen, een acidotische foetor ex ore, was tachypnoeïsch, had een reutelende ademhaling, tachycardie, hypotensie met een bloeddruk van 60/30 mmHg en hematomen over het lichaam. Hij werd vervoerd naar de intensive care, alwaar stabilisatie van vitale functies, intubatie, sedatie en aanvullend onderzoek plaatsvonden. Wegens plaatsgebrek werd hij overgeplaatst naar een intensivecare-unit in een nabijgelegen ziekenhuis, waar een kortdurende beademingsperiode volgde. Bij overplaatsing had hij een septische shock bij een aspiratiepneumonie en ernstige dehydratie. De vierde dag ontstond een subcutaan emfyseem, vooral in de halsregio, en constateerde men een sternumfractuur, drie ribfracturen en een toppneumothorax. Het was onbekend of deze letsels waren veroorzaakt door ingrijpen van de politieagenten bij de pogingen om hem te fixeren dan wel het gevolg waren van valpartijen. Rhabdomyolyse trad op; creatinekinaseactiviteit liep op tot 33.440 U/l.

Patiënt herstelde voorspoedig en had geen herinnering van zijn opname op de afdeling Psychiatrie. Naderhand gaven politieagenten aan dat patiënt sinds circa 3 jaar in zijn woning GHB samenstelde van het grondproduct gammabutyrolacton (GBL). Verscheidene klanten hadden aangifte tegen hem gedaan vanwege de slechte kwaliteit GHB. Zelf zou hij minimaal een jaar grote hoeveelheden per dag gebruikt hebben, tot 500 ml van onbekende concentratie en slechte kwaliteit, normaliter een dodelijke dosis.

## BESPREKING

### Epidemiologie

GHB kreeg bekendheid als partydrug en date rape drug vanwege euforie, ontremming, seksueel stimulerende werking, sedatie en retrograde amnesie. In 2002 werd GHB opgenomen in de Opiuwet. De beperkte beschikbaarheid van GHB veroorzaakte een verschuiving naar chemische voorlopers zoals gammabutyrolacton (GBL) en 1,4-butanediol, die in de lever worden gemetaboliseerd tot GHB. Deze grondstoffen voor de productie van GHB zijn gemakkelijk verkrijgbaar als oplosmiddel voor diverse producten (Maxwell 2003). Na de opkomst van GHB eind jaren negentig als nieuwe, recreatieve drug, leek de populariteit in Nederland in 2003 een climax te hebben bereikt. Recent onderzoek door het Letsel Informatie Systeem (LIS) laat echter van 2003 tot 2008 een ver-viervoudiging zien van het aantal GHB-intoxicaties, met circa 1000 bezoeken aan de spoedeisende-hulpafdeling in Nederland in 2008 (Stolte 2009).

Incidentie en prevalentie van GHB-afhankelijkheid en -onthouding zijn onbekend. Vanwege de zorgwekkende trend van misbruik van GHB en equivalenten in Nederland en de rest van Europa, wordt het gezondheidsprobleem meer onderkend (Lenz e.a. 2008; Van Gorcum e.a. 2005; 2008). Veel psychiaters zijn echter onvoldoende op de hoogte van de effecten van GHB, met name het gevaar van ernstige, potentieel fatale complicaties bij ont-trekking.

## Farmacologie

GHB is een lipofiele neuromodulator, in staat om de bloed-hersenbarrière te passeren. Deze verbinding activeert zowel de gamma-aminoboterzurreceptor type B (GABA-B) als een aparte GHB-specifieke receptor. GHB is kleurloos en verkrijgbaar als vloeistof, tabletten en in poedervorm. De zoute smaak wordt gemaskeerd door vermeniging met zoete drankjes en alcohol (Rij e.a. 2004). GHB heeft dosisgerelateerde effecten op de dopamineafgifte in het striatum en in de cortex. Lage doseringen hebben een stimulerend effect, hetgeen het verslavende effect verklaart. Hoge doseringen hebben een remmend effect, met als gevolg verstoring van motorische functies zoals bij gebruik van neuroleptica en sedatie (Drasbek e.a. 2006). Bij overdoseringen treden echter niet alleen sederende effecten op, maar vaak ook agitatie, fysieke agressie en bizar of zelfbeschadigend gedrag (Zvosec & Smith 2005). GHB blijkt de acetylcholinepiegel te verhogen, bij intoxicaties leidend tot een verhoogde centraal vagale activiteit met bradycardie tot gevolg. De serotonineconcentratie in het centrale zenuwstelsel stijgt door GHB, hetgeen de slaap, de stemming en de eetlust beïnvloedt en bij hoge doseringen tot stimulatie van serotoninereceptoren van het braakcentrum leidt.

## GHB-intoxicatie

Intoxicaties treden regelmatig onopzettelijk op. De belangrijkste risicofactor is de relatief smalle therapeutische breedte. Er bestaan grote interindividuele farmacokinetische verschillen, resulterend in een grote spreiding van bloedconcentraties GHB bij fatale intoxicaties (Lenz e.a. 2008). De ingenomen dosis is meestal onduidelijk, omdat de GHB van wisselende kwaliteit is en vaak wordt vermengd in drankjes. Toxicologisch onderzoek dient snel na inname plaats te vinden. Detectie in bloed is tot 4 uur na inname mogelijk en in urine tot 12 uur na inname (Rij e.a. 2004). Polydruggebruik komt vaak voor met middelen als alcohol, ecstasy, amfetaminen, cocaïne, canna-

bis en benzodiazepines. Bij een mengintoxicatie met alcohol en GBL wordt eerst alcohol in de lever omgezet door alcoholdehydrogenase; dit leidt tot stapeling van GBL en toename van toxiciteit. Ondanks ondersteunende behandeling herstelt bewustzijnsverlies niet spontaan na circa 6 uur, zoals bij een zuivere GHB-intoxicatie te verwachten is (Maxwell 2003).

## GHB-afhankelijkheid en onthouding

Afhankelijkheid van GHB is zeldzaam en treedt niet op bij incidenteel gebruik. Het is niet bekend hoe lang en in welke hoeveelheid GHB moet worden ingenomen alvorens afhankelijkheid ontstaat. Vanwege de korte halfwaardetijd van 20-30 min kunnen onthoudingsverschijnselen enkele uren na inname van GHB optreden. De verwachting over de ernst en het beloop van de onthoudingsverschijnselen baseert men deels op de gebruikte hoeveelheid GHB. Helaas ontbreekt deze informatie in de praktijk of is onbetrouwbaar. Onthoudingsverschijnselen kunnen sterk variëren per individu en episode (Glasper e.a. 2005). Een groot risico voor ernstige onthoudingsverschijnselen bestaat bij gebruikers die elke 2 tot 4 uur GHB gebruiken. De duur van ontwenningverschijnselen varieert van 6 tot 15 dagen of zelfs langer (Dyer e.a. 2001; McDonough e.a. 2004; Reeves & Duda 2003). De meest voorkomende onthoudingsverschijnselen zijn hallucinaties, tremoren, tachycardie, tachypneu en slapeloosheid. Complicaties zijn hypertensie, hyperglykemie, ataxie, nystagmus en agitatie. Bij ernstige agitatie treden hyperthermie en rhabdomyolyse op. Levensbedreigende complicaties zijn hartritmestoornissen bij hyperkaliëmie, en insulsten (Miotto & Roth 2001; Rosenberg e.a. 2003; Tarabar e.a. 2004; Wojtowicz e.a. 2008).

## Preventie en behandeling van onthoudingsverschijnselen

Het is niet bekend wat de beste behandeling van GHB-onthoudingsverschijnselen is: er is tot

nu toe geen prospectief en gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd. Deze behandeling is niet alleen gecompliceerd vanwege de geringe kennis en ervaring. Behandeling van GHB-onthoudingsverschijnselen is symptomatisch en ondersteunend. Sedatie staat centraal en fixatie kan noodzakelijk zijn vanwege verwardheid en (forse) agitatie. Om delirium, psychose, opwindingstoestanden en somatische complicaties zoals hyperthermie en rhabdomyolyse te voorkomen, wordt in een vroeg stadium van onthouding klinische toediening van hoge doseringen benzodiazepines geadviseerd. Equivalenten van meer dan 300 mg diazepam per 24 uur zijn beschreven, men doseert op geleide van het klinische beeld.

Bij een minderheid van de patiënten is toediening van zeer hoge doseringen benzodiazepines onvoldoende ter behandeling of preventie van een onthoudingsdelirium (Dyer e.a. 2001, McDonough e.a. 2004; Reeves & Duda 2003). In de meeste gevallen blijken antipsychotica ook niet effectief (Miotto & Roth 2001). Bij een dergelijke therapieresistentie zijn mogelijke alternatieven: kortwerkende barbituraten of propofol. Vanwege het risico op ademdepressie moet de mogelijkheid bestaan om patiënten vervolgens te beademen. Dit is meestal niet mogelijk in een algemeen psychiatrisch ziekenhuis. Op een PAAZ is dit een overweging, mits de intensivist medebehandelaar is en men bij bedreigde vitale functies patiënten kortdurend kan overplaatsen naar een intensivereunit.

In Nederland wordt binnen de verslavingszorg ervaring opgedaan met klinische ontgiftiging door geleidelijk afbouwen van GHB-gebruik. Deze methode lijkt veelbelovend en wordt nader onderzocht (Kamal e.a. 2009).

Wanneer onthoudingsverschijnselen gepaard gaan met acute opwinding en agressie, hebben de gangbare sederende middelen, te weten benzodiazepines en antipsychotica, nagenoeg geen effect. Toediening van GHB kan men ook in deze gevallen overwegen. In eerste instantie is, indien voorradig, GHB afkomstig van de patiënt zelf handig om te geven; dit vanwege de grote

verspreiding in concentraties op de markt. Als toediening van GHB niet mogelijk of niet wenselijk is, kan men als alternatieven overwegen: barbituraten, propofol of de anesthetica sufentanil of esketamine. Sufentanil, een opiaatagonist, wordt in de veterinaire geneeskunde gebruikt voor zeer snelle sedatie in risicovolle situaties door middel van intramusculaire toediening, per injectie of per blaaspompje. Aansluitend op toediening van sufentanil dient overplaatsing naar een intensivereunit met intubatie plaats te vinden, vanwege het gevaar voor aspiratiepneumonie. Esketamine is een algemeen anestheticum, dat snelle sedatie induceert en zowel intraveneus als intramusculair kan worden toegediend. Gelijktijdige toediening van midazolam voorkomt paradoxale reacties van onrust, maar geeft weer kans op ademdepressie (Bissonnette e.a. 1999; Raza e.a. 1989).

## CONCLUSIE

GHB wordt momenteel als softdrug beschouwd, maar is wel degelijk een harddrug met een verslavend effect en ernstige risico's voor de gezondheid.

Voor de behandeling van GHB-onthoudingsverschijnselen bestaat nog geen *evidence-based* protocol. Vroegtijdige klinische toediening van hoge doseringen benzodiazepines blijkt niet altijd effectief ter behandeling of preventie van een delirium. Uitsluipen van GHB om ontwenningsverschijnselen te beperken of te voorkomen, lijkt in de praktijk effectief en verdient nader onderzoek. Ernstige onthoudingsverschijnselen kunnen zeer bedreigend zijn voor patiënt en hulpverleners. De gangbare psychiatrische ingrijpmedicatie, benzodiazepines en antipsychotica, schiet dan tekort. Als noodmaatregel worden patiënten soms met grote fysieke overmacht gefixeerd. Momenteel ontbreekt het de psychiatrische kliniek en de PAAZ aan andere mogelijkheden voor adequate sedatie, zoals de anesthetica sufentanil of de combinatie esketamine-midazolam. Meer kennis hierover binnen de psychiatrie is noodzakelijk. Multidisciplinaire samenwerking is vereist bij directe over-

plaatsing naar een algemeen ziekenhuis voor intubatie en beademing, maar ook om de behandeling van eventuele complicaties en psychiatrische vervolgbehandeling op elkaar af te stemmen.

## LITERATUUR

- Bissonnette, B., Swan, H., Ravussin, P., e.a. (1999). Neuroleptanesthesia: current status. *Canadian Journal of Anesthesia*, 46, 154-168.
- Dyer, J.E., Roth, B., & Hyma, B.A. (2001). Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Annals of Emergency Medicine*, 37, 147-153.
- Drasbek, K.R., Christensen, J., & Jensen, K. (2006). Gamma-hydroxybutyrate – a drug of abuse. *Acta Neurologica Scandinavica*, 114, 145-156.
- Glasper, A., McDonough, M., & Beam, J. (2005). Within-patient variability in clinical presentation of gamma-hydroxybutyrate withdrawal: a case report. *European Addiction Research*, 11, 152-154.
- Gorcum, T.F. van, van Velzen, A.G., van Riel, A.J.H.P., e.a. (2005). *Acute vergiftigingen bij mens en dier: Jaaroverzicht 2004*. Bilthoven: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum.
- Gorcum, T.F. van, van Velzen, A.G., & Brekelmans, P.J.A.M. (2008). *Acute vergiftigingen bij mens en dier: Jaaroverzicht 2007*. Bilthoven: Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum.
- Kamal, R., van Hoek, A.F.M., de Haan, H.A., e.a. (2009). Stoppen met Gammahydroxybutyric acid (GHB), hoe doe je dat? In C.A.J. de Jong, B.J.M. van de Wetering & H.A. de Haan (Red.) *Verslavingsgeneeskunde: Psychofarmacologie, psychiatrie en somatiek*. Assen: Van Gorcum.
- Lenz, D., Rothschild, M.A., & Kroner, L. (2008). Intoxications due to ingestion of gamma-butyrolactone: organ distribution of gamma-hydroxybutyric acid en gamma-butyrolactone. *Therapeutic Drug Monitoring*, 30, 755-761.
- Maxwell, J.C. (2003). The response to club drug use. *Current Opinion in Psychiatry*, 16, 279-289.
- McDonough, N., Kennedy, A., & Glasper, J.B. (2004). Clinical features and management of gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal: a review. *Drug and Alcohol Dependence*, 75, 3-9.
- Stolte, E. (2009). GHB. Amsterdam: Stichting Consument en Veiligheid. <http://www.hetccv.nl/binaries/content/assets/ccv/nieuws/2009/GHB—ongevallencijfers.pdf>.
- Miotto, K., & Roth, B. (2001). GHB withdrawal syndrome, Patients with a history of around-the-clock use of gamma hydroxybutyrate may present a disturbing and difficult to manage clinical picture. Austin: Texas Commission on Alcohol and Drug Abuse.
- Raza, S.M.A., Masters, R.W., & Zsigmond, E.K. (1989). Haemodynamic stability with midazolam-ketamine-sufentanil analgesia in cardiac surgical patients. *Canadian Journal of Anesthesia*, 36, 617-623.
- Reeves, J., & Duda, R. (2003). GHB/GBL intoxication and withdrawal: a review and case presentation. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 2, 25-28.
- Rij, C.M. van, van Loenen, A.C., & Wilhelm, A.J. (2004). Farmacotherapie. Herkenning en behandeling van hydroxyboterzuurintoxicaties. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 148, 844-846.
- Rosenberg, M.H., Deerfield, L.J., & Baruch, E.M. (2003). Two cases of severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal delirium on a psychiatric unit: recommendations for management. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 29, 487-496.
- Tarabar, A.F., Nelson, L.S. (2004). The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. GHB Symposium. *The Toxicological Reviews*, 23, 45-49.
- Wojtowicz, J.M., Yarema, M.C., & Wax, P.M. (2008). Withdrawal from gamma-hydroxybutyrate, 1,4-butanediol and gamma-butyrolactone: a case report and systematic review. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 10, 69-74.
- Zvosec, D.L., & Smith, S.W. (2005). Agitation is common in gamma-hydroxybutyrate toxicity. *American Journal of Emergency Medicine*, 23, 316-320.

## AUTEURS

S.R.T. VEERMAN is arts in opleiding tot psychiater, GGZ inGeest, Amstelveen.

H.N. DIJKSTRA is psychiater, Zaans Medisch Centrum, Zaandam.

I. LIEFTING-KLUFT is apotheker, GGZ inGeest, Bennebroek. Correspondentieadres: S.R.T. Veerman, Karveel 10, 1132 GT Volendam.

E-mail: selene.veerman@live.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 28-12-2009.

## SUMMARY

Life threatening symptoms of withdrawal of gamma-hydroxybutyrate – S.R.T. Veerman, H.N. Dijkstra, I. Liefing-Kluft –

*Acute psychosis and extreme agitation brought about by gamma-hydroxybutyrate (GHB) withdrawal can be life-threatening. In order to prevent states of excitement accompanied by aggression and somatic complications it is advisable to intervene by administering strong sedatives. It is argued that GHB should be tapered off as an alternative treatment for fixation and high doses of benzodiazepines.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)6, 411-416]

**KEY WORDS** clinical management, dependence, gamma-hydroxybutyrate, withdrawal