

Delier als late complicatie van intoxicatie met quetiapine

E. BAPTIST, I.C. DE GRAAF, M. BANNINK

SAMENVATTING Wij zagen twee patiënten die werden opgenomen na intoxicatie met quetiapine en een delier kregen. De delirante symptomen ontstonden pas uren na inname en hielden vervolgens enkele dagen aan. Bij bloedonderzoek bleek de daling van de quetiapinespiegel langzamer te verlopen dan verwacht op basis van de als standaard gehanteerde, gemiddelde halfwaardetijd bij therapeutische doseringen. Het klinische beeld in de eerste uren na inname voorspelt derhalve het verdere beloop onvoldoende. Verandering in de farmacokinetiek ten gevolge van de intoxicatie, oftewel toxicokinetiek, ligt hieraan ten grondslag.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)8, 548-551

TREFWOORDEN delier, intoxicatie, quetiapine



Na een auto-intoxicatie met medicatie worden patiënten via de spoedeisende hulp (SEH) indien nodig opgenomen in het ziekenhuis voor somatische observatie. Om de duur van somatische observatie in te schatten, wordt rekening gehouden met het klinisch beeld op het moment van presentatie, gegevens over de toxiciteit en de farmacokinetische eigenschappen van het middel. Hierbij worden in de praktijk vaak de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) en/of de reguliere halfwaardetijd als ijkpunten gehanteerd, die slechts een gemiddelde zijn voor de kinetiek bij inname van normale doseringen voor het middel.

Bij een intoxicatie kunnen intoxicatiesymptomen echter ook pas uren later optreden na een periode zonder (ernstige) intoxicatieverschijnselen. Tevens kunnen de intoxicatieverschijnselen langer aanhouden dan verwacht zou worden op basis van de standaard farmacokinetische gegevens van het betreffende middel. Een veranderde farmacokinetiek ten gevolge van de intoxicatie kan hier mogelijk aan ten grondslag liggen (toxicokinetiek). Het klinisch beloop na een intoxicatie is daarom niet voldoende voorspelbaar op basis van de gemiddelde farmacokinetische eigenschappen. Een ernstige complicatie die kan optreden, is een delier.

In dit artikel beschrijven wij het beloop bij twee patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen na een intoxicatie met quetiapine. Er waren aanvankelijk gedurende de eerste uren na inname geen ernstige intoxicatieverschijn-

selen aanwezig. Daarna ontstond alsnog een delier, dat pas na meerdere dagen opklaarde.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënt A, een 23-jarige man, had een psychiatrische voorgeschiedenis met een posttraumatische stressstoornis (PTSS), waarvoor hij quetiapine met gereguleerde afgifte 300 mg 1 dd gebruikte. De somatische voorgeschiedenis was blanco. Hij meldde zich op de SEH in verband met een auto-intoxicatie met 20 tot 25 tabletten quetiapine met gereguleerde afgifte 300 mg (totaal 6000-7500 mg). Behoudens buikpijn, rapporteerde patiënt geen lichamelijke klachten. Bij lichamelijk onderzoek was er sprake van maximale EMV-score (van *eye opening*, *best motor response*, *best verbal response*), nauwe pupillen (miosis) wel reactief op licht, tachycardie van 110 slagen/min en systolische soufflé 2/6 2e IC rechts. Op het ecg was er sprake van een sinustachycardie met ST-depressie op afleiding II, III en aVF. Bij laboratoriumonderzoek werden geen afwijkingen gevonden. De quetiapinespiegel was 1,037 mg/l (toxisch > 1,0 mg/l).

Patiënt werd ter observatie opgenomen op de intensive care (IC) voor cardiale monitoring. Aanvankelijk waren er behoudens de tachycardie geen andere intoxicatieverschijnselen. Rond 6 uur na inname werd patiënt toenemend onrustig. De aandacht was moeilijk te trekken, hij had paranoïde ideeën en was motorisch onrustig ('plukkerig')

en er bleek sprake van een urineretentie van 800 ml. Na eenmalige katheterisatie verminderde de onrust enigszins. Ongeveer 17 uur na inname van de quetiapine werd patiënt overgeplaatst naar de medisch-psychiatrische unit (MPU) voor verdere observatie en behandeling. Op de afdeling was er bij beoordeling sprake van een delier met somnolent bewustzijn, verminderde aandacht, desoriëntatie, hallucinatoire gedrag en psychomotorische onrust.

Er werd opnieuw een quetiapinespiegel bepaald om verdere stijging daarvan uit te sluiten als oorzaak van het persisterende delier. De quetiapinespiegel bleek gedaald naar 0,750 mg/l. Dit was hoger dan verwacht op basis van de reguliere gemiddelde halfwaardetijd, maar onder de toxische grens.

Andere somatische problematiek als oorzaak van het delier leek met aanvullend onderzoek uitgesloten. Ter hantering van de onrust werd lorazepam 1 mg zo nodig voorgeschreven, geen andere psychofarmaca in verband met de intoxicatie. Langzaam verbeterde het klinisch beeld. Op dag 5, ongeveer 134 uur na inname van de medicatie, was het delier in remissie.

Patiënt B, een 29-jarige vrouw, werd in de avond per ambulance op de SEH gebracht na een auto-intoxicatie met 8 tabletten quetiapine 300 mg (2400 mg), 7 uur voor aankomst op de SEH. Patiënte was in behandeling geweest voor een PTSS en een depressieve stoornis, waarvoor zij geen medicatie gebruikte. De somatische voorgeschiedenis was blanco. Bij lichamelijk onderzoek was er sprake van een maximale EMV-score en een sinustachycardie van 137 slagen/min. Tevens was er sprake van een alcoholintoxicatie met een ethanolpromillage van 1,13.

Hoewel de standaard gehanteerde $T_{\max}$ was verstreken en er geen ernstige intoxicatieverschijnselen waren opgetreden, werd een langere observatieperiode op de SEH afgesproken voor ritmebewaking. Dit gebeurde op advies van de ziekenhuisapotheker die rekening hield met een verlaagd effect van de quetiapine (www.vergiftigingen.info – Nationaal Vergiftigingen Informatiecentrum (NVIC)).

Ongeveer 8 uur na inname daalde het bewustzijn naar E2M5V1-2, waarna patiënte alsnog voor somatische observatie werd opgenomen op de IC. De quetiapinespiegel die 7 uur na inname was afgenomen, bleek 3,0 mg/l (toxisch > 1,0 mg/l). Zestien uur na inname werd nogmaals een bloedspiegel bepaald, die met 3,0 mg/l ten opzichte van de eerste bepaling niet gedaald was. Rond 26 uur na inname ontstond er een delirant beeld met hierbij een wisselend bewustzijn, visuele hallucinaties en ernstige psychomotorische onrust. De psychomotorische onrust werd behandeld met lorazepam 1 mg intraveneus, waarop de onrust verminderde, maar het delier persisteerde. Op dag 3, 50 uur na inname, ging het delier in remissie.

AUTEURS

ESTHER BAPTIST, psychiater, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag.

IRENE C. DE GRAAF, psychiater, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag.

MARJOLEIN BANNINK, opleider ziekenhuispsychiatrie, psychiater, Haaglanden Medisch Centrum, Den Haag.

CORRESPONDENTIEADRES

E. Baptist, Haaglanden Medisch Centrum, secretariaat Psychiatrie, Lijnbaan 32, 2512 VA Den Haag.
E-mail: e.baptist@haaglandenmc.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 30-1-2018.

BESPREKING

Met deze casussen beschrijven wij het ontstaan en het beloop van een delier na auto-intoxicatie met quetiapine. Opvallend in beide casussen is dat het delier zich manifesteerde na een nagenoeg symptoomvrije periode van meerdere uren, en derhalve optrad op of na het verstrijken van de veelal als standaard gehanteerde $T_{\max}$ uit leerboeken en het *Farmacotherapeutisch Kompas*. Het delier persisteerde enkele dagen ondanks geleidelijke daling van de quetiapinespiegel.

Een veronderstelde oorzaak van een delier na een quetiapine-intoxicatie is de binding van quetiapine op de muscarine-1 (M_1)-receptor. Door antagonistische werking op de M_1 -receptor kunnen perifere en centrale anticholinerge symptomen ontstaan zoals delier/agitatie, wazig zien, droge huid en slijmvlizen, hallucinaties, hypertensie, constipatie, cognitieve disfunctie, mydriasis, tachycardie en urineretentie (Burns 2001). In een studie worden slechts bij 50% van de patiënten met een delier na quetiapine-intoxicatie alle kenmerken van mydriasis, droge huid, tachycardie en agitatie gezien (Eyer e.a. 2011).

Vergelijking met andere casussen

Er zijn verder enkele casussen beschreven waarbij er sprake was van een delier na intoxicatie met quetiapine. Geobserveerde symptomen waren een verlaagd bewustzijn, convulsies, tachycardie, hypotensie en vernauwde pupillen die traag reageerden op licht (miosis) (Burns 2001; Catalano e.a. 2002; Balit e.a. 2003; Muller e.a. 2009; Eyer e.a. 2011).

Overeenkomstig met de literatuur, werd bij patiënt A een miosis geobserveerd in plaats van de te verwachten mydriasis. Mogelijk speelt dus affiniteit met andere receptoren

een rol bij de symptomen van een quetiapine-intoxicatie. Bij patiënt B was er mogelijk nog een additioneel effect van de alcohol op de bewustzijnsdaling die primair werd geobserveerd op de ic.

Er is weinig bekend over de exacte incidentie van het ontstaan van een delier na auto-intoxicatie met quetiapine. In een studie van 20 gevalsbeschrijvingen werd er bij 8 (40%) patiënten een delier geobserveerd na intoxicatie met quetiapine. Gemiddeld werd 14 (5-66) uur na inname van de quetiapine de diagnose delier gesteld (Eyer e.a. 2011).

In een andere studie kregen van de 18 patiënten die quetiapine hadden ingenomen 3 patiënten een delier (16,7%). De gemiddelde opnameduur was 33 tot 43 uur (Balit e.a. 2003).

Er is slechts één casusbeschrijving over het ontstaan van een delier lang na inname van een onbekend hoge dosering quetiapine. De delirante fenomenen ontstonden op dag 3 na inname en gingen op dag 6 in remissie. Hierbij bleek de maximale quetiapinespiegel pas op dag 5 na inname te zijn bereikt. Het betrof echter wel een intoxicatie met diverse middelen, o.a. quetiapine, trazodon, clonidine en risperidon (Rhyee e.a. 2010).

Deze studies laten zien dat toxicokinetiek anders verloopt dan de farmacokinetiek bij een therapeutische dosering, zoals ook bij beide casussen het geval bleek. Klinische verschijnselen traden later op en spiegels daalden langzamer. De quetiapinespiegel van patiënt B bleek zelfs een dag na eerste bepaling onverminderd hoog met dezelfde toxische waarde. In diverse studies over de farmacokinetiek bij quetiapine-intoxicatie werd een verlengde halfwaardetijd

gevonden van 10 tot wel 22 uur (Pollak & Zbuk 2000; Hunfeld e.a. 2006; Eyer e.a. 2011).

Het anticholinerge effect van quetiapine op de M_1 -receptor zou mogelijk voor een vertraagde maaglediging en darmmotiliteit zorgen, waardoor absorptie vertraagd is en de spiegel van de quetiapine langer hoog blijft (Verbeeck e.a. 2015). Bij herstel van de darmmotiliteit kan achtergebleven medicatie in de darmen alsnog geresorbeerd worden. De quetiapinespiegel zou dan theoretisch langzamer dalen of mogelijk zelfs weer kunnen stijgen (Jellema e.a. 2002). Ook verzadiging van het *first-passe* effect via het CYP3A4-enzym bij een hoge concentratie quetiapine in de darmen kan mogelijk bijdragen aan een langere halfwaardetijd (Kato 2008).

CONCLUSIE

Het ontstaan van een delier na auto-intoxicatie met quetiapine is een ernstige complicatie. Het delier kan uren na inname ontstaan en enkele dagen aanhouden. De veranderde farmacokinetiek bij een intoxicatie (toxicokinetiek), met een vertraagde absorptie en eliminatie, speelt hierbij een rol. Het klinisch beloop bij intoxicatie is niet afdoende voorspelbaar op basis van de farmacokinetische gegevens over het middel bij normale doseringen, ook niet in combinatie met het klinisch beeld de eerste uren na inname. Op de website van vergiftigingen.info wordt geadviseerd om een observatieperiode van 12 uur toe te passen in verband met de beschreven latentietijd, zoals ook gezien bij de beschreven casussen.

LITERATUUR

- Balit CR, Isbister GK, Hackett LP, Whyte IM. Quetiapine poisoning: a case series. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 751-8.
- Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 1-14.
- Catalano G, Catalano MC, Agustines RE, Dolan EM, Paperwalla KN. Pediatric quetiapine overdose: a case report and literature review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 355-61.
- 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; 49: 846-53.
- 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; 28: 185-9.
- Jellema K, Groeneveld GJ, van Gijn J. Koorts, grote ogen en verwardheid; het anticholinergisch syndroom. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 2173-6.
- Kato M. Intestinal first-pass metabolism of CYP3A4 substrates. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23: 87-94.
- Muller C, Reuter H, Dohmen C. Intoxication after extreme oral overdose of quetiapine to attempt suicide: pharmacological concerns of side effects. *Case Rep Med* 2009; 371698.
- Pollak PT, Zbuk K. Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 92-7.
- Rhyee SH, Pedapati EV, Thompson J. Prolonged delirium after quetiapine overdose. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 754-6.
- Verbeeck WJC, Willemsen AECAB, Kramers C, Baten A. Intoxicaties met psychofarmaca en drugs. *PsyFar* 2015; 4: 18-25.

SUMMARY

Delirium as a late onset manifestation of quetiapine intoxication

E. BAPTIST, I.C. DE GRAAF, M. BANNINK

In this article we describe the developments of two patients who were hospitalized after a quetiapine overdose, subsequently developing delirium. Delirium occurred several hours after ingestion and lasted several days. Laboratory blood testing revealed a slower decline in quetiapine plasma concentration than expected when compared to the standardized half-life averages of therapeutic doses of quetiapine. The clinical state during the first hours after ingestion does not sufficiently predict further clinical outcome. The changes in pharmacokinetics due to the intoxication, so-called toxicokinetics, are the underlying cause.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)8, 548-551

KEY WORDS delirium, intoxication, quetiapine