

# GHB-misbruik bij een zwangere patiënte in de klinische praktijk

T. SANTY, G. HEYLENS, K. AUDENAERT

**SAMENVATTING** Gammahydroxyboterzuur (GHB) is een verboden middel dat vaak gebruikt wordt wegens zijn euforiserende, seksuele en sedatieve effecten. Zowel acute intoxicatie als ontwenning van GHB is potentieel letaal, en beide dienen intramuraal behandeld te worden. We beschrijven de casus van een patiënte die gedurende het eerste trimester van de zwangerschap regelmatig GHB gebruikte. Dit wordt gevolgd door een samenvatting van de bestaande evidentie aangaande de effecten van GHB op de foetale ontwikkeling, en hoe bestaande richtlijnen bij GHB-detoxificatie aangepast dienen te worden bij zwangere patiënten.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)10, 896-900

**TREFWOORDEN** afhankelijkheid, detoxificatie, GHB, ontwenning, zwangerschap



Gammahydroxyboterzuur (GHB) werd vroeger gebruikt als narcosemiddel en bij insomnie. Het raakte op de illegale markt bekend onder de klinkende naam 'vloeibare xtc', maar heeft ondanks deze misleidende naam een verdovende werking. Hoewel het GHB-gebruik in absolute cijfers vrij laag ligt in vergelijking met andere verdovende middelen (Brennan & Van Hout 2014), zien we de voorbije twee decennia zowel in Vlaanderen als Nederland opnieuw een toename in gebruik (Brunt & Schrooten 2014; Nationale Drug Monitor 2019). GHB werd lange tijd beschouwd als een onschuldige recreatieve drug, maar zowel een acute intoxicatie als ontwenning van GHB kan dodelijke gevolgen hebben. Wegens het toenemend aantal aanmeldingen in de verslavingszorg is kennisbevordering bij psychiaters van cruciaal belang.

Aan de hand van een gevalsbeschrijving van een zwangere die GHB gebruikte, beschrijven we ten slotte hoe de aanpak verschilt bij zwangere patiënten. Tot op heden werden slechts twee vergelijkbare casussen gerapporteerd in internationale wetenschappelijke literatuur (Kuczkowski 2004; van Mechelen e.a. 2019).

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 30-jarige vrouw (gravida 2, para 1, ongeveer 13 weken zwanger), meldde zich aan op een spoedeisende psychiatrieafdeling in een universitair ziekenhuis met de specifieke vraag naar detoxificatie van GHB. Zij werd verwe-

zen door een maatschappelijk werker verbonden aan een drugsrehabilitatiecentrum.

Voorafgaand aan de opname had zij thuis zelf geprobeerd om ontwenningsverschijnselen op te vangen door benzodiazepines in te nemen, waardoor ze op een gegeven moment bewusteloos geraakt was. De patiënte rapporteerde sinds meerdere weken een dagelijkse inname van ongeveer 25 tot 30 ml GHB, gespreid over de dag (dosis om de 3-4 uur). De precieze concentratie van de gebruikte vloeistof bleef onbekend. Ter referentie stelde patiënte dat zij in het verleden nog tot tweemaal deze hoeveelheid gebruikt had. Het laatste gebruik dateerde van ongeveer 8 uur voor opname.

Patiënte schetste naast benzodiazepine- en GHB-ook recent speedmisbruik, hetgeen toxicologisch bevestigd werd. In het verleden was er sprake van alcoholmisbruik. In de voorgeschiedenis waren er op somatisch vlak geen bijzonderheden; op psychiatrisch vlak waren er verscheidene opnames op spoedeisende psychiatrische afdelingen, PAAZ-afdelingen alsook psychiatrische ziekenhuizen, telkens na polytoxicomanie of daarmee gepaard gaande psychosociale problemen.

Patiënte was op het moment van aanmelding samenwonend (weinig stabiele relatie; de partner zou alcohol misbruiken), en ze had een dochter van 21 maanden oud die geplaatst was in een pleeggezin wegens middelenmisbruik bij beide ouders. Klinisch onderzoek bij opname toonde

geen duidelijke intoxicatie- of ontwenningstekenen. De patiënte maakte een nogal apathische indruk.

Omdat de patiënte gedurende de hele opname geen ontwenningverschijnselen vertoonde, was uiteindelijk geen medicamenteuze behandeling vereist. Na vijf dagen observatie werd ze ontslagen en overgebracht naar het drugsrehabilitatiecentrum waar ze tot voor kort was opgenomen. Ze bleef gedurende de rest van haar zwangerschap opgenomen en slaagde er op die manier in om abstinente te blijven. De resterende zwangerschap verliep zonder complicaties. Zij beviel ten slotte à terme van een gezonde dochter.

Bij psychiatrisch vervolgonderzoek zo'n anderhalf jaar later kon vastgesteld worden dat beiden in goede gezondheid verkeerden. Patiënte was erin geslaagd om abstinentie aan te houden, ondanks het staken van ambulante follow-up.

## BESPREKING

### GHB-gebruik in cijfers

In Nederland heeft 1,5% van de algemene bevolking (ouder dan 18 jaar) ooit GHB gebruikt. Het recente gebruik of gebruik in het afgelopen jaar bedroeg 0,4%, en het actuele gebruik of gebruik in de afgelopen maand was 0,2%. Dit zijn overigens lage prevalenties in vergelijking met andere illegale middelen zoals cannabis of cocaïne (Nationale Drug Monitor 2019). In Vlaanderen ontbreken gegevens over de algemene bevolking vooralsnog, aangezien GHB niet opgenomen is als middel in de onderzoeken naar gebruik in de algemene bevolking.

Wat betreft GHB-gebruik bij bezoekers van dance-evenementen of clubs/discotheken kunnen we de vergelijking wel proberen maken. Cijfers uit 2016 leren ons dat in Nederland 14% van het uitgaanspubliek ooit GHB gebruikt heeft, en 3% in de afgelopen maand (Nationale Drug Monitor 2019). In Vlaanderen heeft 6,8% van het uitgaanspubliek ooit GHB gebruikt, en 3,2% in de afgelopen maand (Brunt & Schrooten 2014).

Er zijn ook cijfers over de omvang van GHB in de verslavingszorg, waar we een duidelijke toename zien over de voorbije jaren. In Nederland bedroeg het percentage van de patiënten die een hulpvraag hadden over GHB-gebruik in 2007 nog 0,1% (4 per 1 miljoen inwoners) ten opzichte van 1,2% (48 per 1 miljoen inwoners) in 2012. In Vlaanderen zijn de gegevens opnieuw schaars. In 2011 en 2012 werden respectievelijk 78 en 65 behandelingsperiodes voor GHB als hoofdproduct geregistreerd.

### Farmacokinetiek en -dynamiek van GHB

GHB wordt vrij snel geabsorbeerd, gemetaboliseerd en renaal geëlimineerd na inname. De gemiddelde halfwaar-

## AUTEURS

**THOMAS SANTY**, arts in opleiding tot psychiater, Universiteit Gent.

**GUNTER HEYLENS**, psychiater, afdelingshoofd Spoedpsychiatrie, docent, Universiteit Gent.

**KURT AUDENAERT**, psychiater, hoogleraar Psychiatrie, Universiteit Gent.

## CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Santy, Wantestraat 77B, 8310 Brugge, België.  
E-mailadres: Thomassanty88@gmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-5-2020.

detijd bedraagt 30 tot 52 minuten (Brenneisen e.a. 2004). Dit correleert met de klinische effecten: deze treden meestal op 15 tot 20 minuten na orale inname en bereiken een maximaal effect na 30 tot 60 minuten.

Gebruikelijke recreatieve doseringen gaan meestal van 0,5 tot 5 g. Doses van ongeveer 10 mg/kg hebben een anxiolytisch en spierrelaxerend effect. Doses van ongeveer 20 tot 30 mg/kg zijn slaapinducerend, en bij doses van ongeveer 50 mg/kg zien we anesthesische effecten (Miotto e.a. 2001). De recreatieve dosering voor de euforische effecten van GHB bedraagt ongeveer 2,5 g voor de gemiddelde volwassene. GHB is geregistreerd als geneesmiddel voor de behandeling van narcolepsie met kataplexie of overmatige slaperigheid overdag, en in Europa op de markt beschikbaar als natriumoxybaat, het natriumzout van GHB.

### Acute intoxicatie met GHB

De klinische presentatie van een GHB-intoxicatie is afhankelijk van de dosis (vaak niet exact bekend bij de gebruiker) en het tolerantieniveau van de gebruiker. Behandeling van een geïntoxiceerde patiënt vormt een uitdaging door het specifieke karakter van de symptomen. Een GHB-intoxicatie kan immers erg lijken op een alcoholintoxicatie, of een intoxicatie met sederende medicatie zoals benzodiazepines of barbituraten. Niet zelden gaat het hierbij om polymiddelengebruik, hetgeen extra risico met zich meebrengt (Munir e.a. 2008).

Acute GHB-toxiciteit manifesteert zich hoofdzakelijk als dosisafhankelijke depressie van het centrale zenuwstelsel, hoewel ook stimulerende effecten zoals agitatie beschreven worden. Meest voorkomend is een bewustzijnsverandering. Verlies van bewustzijn kan snel (binnen het kwartier) en abrupt optreden. *Glasgow Coma Scale* (GCS)-scores van 3 komen frequent voor. Dit gaat meestal gepaard met

bradycardie en hypotensie. Andere tekenen en symptomen die in verband gebracht worden met GHB-toxiciteit zijn duizeligheid, nausea, disinhbitie, onduidelijke spraak, verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties, ataxie, amnesie, bradypneu tot zelfs respiratoir arrest, hypothermie en rbdomyolyse (Busardó & Jones 2015).

Een GHB-intoxicatie is potentieel letaal, zowel met als zonder gebruik van andere middelen. Het primaire mechanisme van overlijden is respiratoir arrest (Zvosec e.a. 2011). Andere mogelijke doodsoorzaken zijn onder meer positionele asfyxie, aspiratiepneumonie en traumata.

De aanpak van een GHB-intoxicatie is in eerste instantie ondersteunend. Parameters dienen gemonitord te worden en de luchtwegen gevrijwaard, aangezien emesis vaak voorkomt. Vooral cardiorespiratoire symptomen dienen van dichtbij gevolgd te worden, gezien de frequente nood aan intubatie, zeker tijdens de eerste paar uur. Opklaren van de intoxicatie kan even abrupt zijn als de aanval. Bewustzijnsindaling, en kan gevolgd worden door psychomotore agitatie tot zelfs combattief gedrag (Van Sassenbroeck e.a. 2007). De meeste gevallen van GHB-intoxicatie klaren echter spontaan op, zonder complicaties.

### GHB-afhankelijkheid en ontwenningssyndroom

De farmacologische effecten van GHB zijn van relatief korte duur en bij patiënten ontwikkelt zich snel tolerantie, hetgeen leidt tot hogere en frequentere doseringen. De frequentie van gebruik kan oplopen tot iedere 30 tot 60 minuten, ook 's nachts. Toch zijn er ook gevallen beschreven waarbij ontwenningssyndromen optreden na plots staken van GHB in lagere dosering (bijv. voorgeschreven GHB-gebruik van één of tweemaal per etmaal) (Zvosec & Smith 2004a).

Het ontwenningssyndroom van GHB lijkt tot op zekere hoogte op dat van alcohol en benzodiazepines, maar is in de meeste gevallen ernstiger. Ontwenning van GHB begint typisch binnen de paar uur na de laatste inname en kan binnen de 24 uur overgaan in een delirium. De meest voorkomende initiële symptomen zijn angst, transpiratie, tachycardie, hypertensie, tremor, nausea, emesis en insomnie (Snead & Gibson 2005). Dit kan overgaan in een ernstig ontwenningssyndroom met verwardheid, desoriëntatie, visuele hallucinaties, delirium, epileptische insulten en zelfs de dood. Het klinisch verloop van GHB-ontwenning is onvoorspelbaar en correleert niet altijd met de vermelde doseringsfrequentie. Daarom dient ontwenning bij voorkeur intramuraal begeleid te worden, waarbij ernstige ontwenningssyndromen een opname op een intensieve zorgafdeling kunnen vereisen.

De aanpak bij GHB-ontwenning is tweeledig: zorgvuldig monitoren van parameters en vermijden van complicaties,

in combinatie met agressieve toediening van sedativa om ontwenningssyndromen onder controle te houden en progressie naar delirium te voorkomen.

Hoewel er tot op heden geen systematische reviews zijn over detoxificatie van GHB, wel zijn er practice-based richtlijnen voorhanden. Over het algemeen behandelt men ontwenning met hoge doses benzodiazepines (Busardó & Jones 2015). Benzodiazepines in monotherapie blijken echter niet altijd toereikend, zeker niet bij gebruikers van grote hoeveelheden GHB. In dat geval is het toevoegen van barbituraten een mogelijkheid, alsook de switch naar titratie en afbouwen van farmaceutisch GHB of natriumoxybaat (Kamal e.a. 2017). Dit laatste, genaamd DeTiTap-methode, is aangetoond veilig en effectief (De Jong e.a. 2012; Dijkstra e.a. 2017) en wordt ondertussen reeds enige tijd met succes toegepast in verslavingscentra in Nederland, en in mindere mate ook in Vlaanderen. Behandeling met baclofen is momenteel onderwerp van onderzoek (Lingford-Hughes e.a. 2016). Antipsychotica ten slotte hebben geen plaats bij GHB-detoxificatie.

### GHB en zwangerschap

GHB passeert de placenta en zou dus een effect kunnen uitoefenen op de ongeboren vrucht. Er is echter weinig bekend over GHB-toxiciteit voor de foetus; de meeste informatie is afkomstig vanuit preklinisch onderzoek in het kader van de goedkeuring van natriumoxybaat als geregistreerd geneesmiddel bij narcolepsie (Xyrem Prescribing Information 2018; Xyrem EPAR - Product Information 2019). Dierenproeven konden geen teratogeniciteit uitwijzen, maar er was wel een verhoogde embryofetaliteit bij proeven met ratten en konijnen. Beperkte data van zwangere vrouwen die tijdens het eerste trimester blootgesteld werden, wezen op een mogelijk verhoogd risico op spontane abortus. Beperkte data van zwangere vrouwen tijdens het tweede en derde trimester konden geen risico op aangeboren afwijkingen of foetale toxiciteit aantonen (Xyrem EPAR - Product Information 2019). Het gebruik van natriumoxybaat wordt afgeraden tijdens de zwangerschap. Voorts wordt natriumoxybaat uitgescheiden in de moedermelk. Men raadt gebruik tijdens lactatie af, tenzij strikt geïndiceerd. In dat geval adviseert men de ochtendlijke moedermelk niet te gebruiken om overmatige blootstelling te vermijden (Barker e.a. 2017).

In de literatuur zijn tot op heden slechts twee gevalsbeschrijvingen van GHB-misbruik tijdens de zwangerschap te vinden (Kuczkowski 2004; van Mechelen e.a. 2019). In het eerste geval diende niet medicamenteus ingegrepen te worden, omdat er geen ontwenningssyndromen waren. De bevalling verliep overigens zonder complicaties. Bij de tweede casus was er wel sprake van ontwenning en werd de patiënte behandeld met benzodiazepines. Men moest in

tweede instantie echter noodgedwongen overschakelen op natriumoxybaat wegens het ontstaan van een delirium, mogelijk door een te snelle afbouw van benzodiazepines. Hiermee kon de patiënte gestabiliseerd worden. Ook zij beviel uiteindelijk zonder complicaties.

Behandelingsrichtlijnen voor niet-zwangere patiënten kunnen niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar zwangere patiënten. Het gebruik van benzodiazepines lijkt veilig, maar er is nog steeds enige controverse. Er kon geen significante teratogeniciteit aangetoond worden, maar er zou wel een toegenomen kans op vroeggeboorte en laag geboortegewicht zijn (Armstrong 2008).

Peripartaal gebruik van benzodiazepines alsook barbituraten moet men vermijden, wegens de link met *floppy infant syndrome* en ontwenningsschijnselen. Bij barbituraten zien we daarnaast een verhoogde kans op teratogeniciteit (Timmermann e.a. 2008). Het gebruik van natriumoxybaat tijdens de zwangerschap wordt, zoals eerder vermeld, afgeraden, maar de casusbeschrijving van Mechelen e.a. (2019) lijkt aan te tonen dat het veilig is om het tijdens het derde trimester toe te dienen, althans bij gebrek aan een veilig en adequaat alternatief. We moeten vermelden dat zwangere patiënten die ontwennen van GHB zelf de stof al innamen met alle mogelijke gevolgen van dien, nog voor enige behandeling met natriumoxybaat gestart wordt.

Complexe psychiatrische problemen tijdens de zwangerschap worden hoe dan ook bij voorkeur in een specialistisch en multidisciplinair kader aangepakt. Het strekt tot

aanbeveling om waar mogelijk een psychiater, gynaecoloog, verloskundige, pediater, maatschappelijk werker, etc. te betrekken bij het opstellen van een behandelplan. Ontwenning van GHB dient, zoals eerder vermeld, intramuraal aangepakt te worden. Indien er van ontwenning geen sprake is, dient ingezet te worden op ambulante begeleiding, ook hier idealiter in multidisciplinair samenwerkingsverband.

Bij resolute weigering van vrijwillige hulp kan een gedwongen opname als laatste redmiddel gerechtvaardigd zijn. In Vlaanderen is dit een heikel punt, omdat verslaving niet als geestesziekte gedefinieerd wordt (WBPG 1990). In Nederland kan verplichte zorg (zowel ambulante als residentiële) opgelegd worden in aanwezigheid van gevaar ten gevolge van een psychische stoornis (Wvggz 2020).

## CONCLUSIE

GHB blijkt een bijzonder gevaarlijk middel. Zowel acute intoxicatie als ontwenning van GHB is potentieel letaal en wordt bij voorkeur in het ziekenhuis behandeld. Gebruik van GHB wordt hoe dan ook afgeraden; bij zwangere patiënten is het absoluut gecontra-indiceerd. Wat betreft fysieke ontwenning zijn er bij deze specifieke patiëntenpopulatie geen evidence-based of practice-based richtlijnen voorhanden. Het lijkt zinvol dat hier preventief een consensus over komt, mede gezien de recente toename van GHB-gebruik in Vlaanderen en in Nederland. Meer onderzoek lijkt aangewezen.

## LITERATUUR

- Armstrong C. ACOG Guidelines on Psychiatric Medication Use During Pregnancy and Lactation. *Am Fam Physician* 2008; 78: 772-8.
- Barker EC, Puchowicz M, Letterio J, Higgins K, Sharkey KM. GHB levels in breast milk of women with narcolepsy with cataplexy treated with sodium oxybate. *Sleep Med* 2017; 36: 172-7.
- Brennan R, Van Hout MC. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a scoping review of pharmacology, toxicology, motives for use, and user groups. *J Psychoactive Drugs* 2014; 46: 243-51.
- Brenneisen R, Elsohly MA, Murphy TP, Passarelli J, Russmann S, Salamone SJ, e.a. Pharmacokinetics and excretion of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in healthy subjects. *J Anal Toxicol* 2004; 28: 625-30.
- Brunt T, Schrooten J. GHB-epidemiologie in Nederland en Vlaanderen. *Verslaving* 2014; 10: 20-32.
- Busardò FP, Jones AW. GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13: 47-70.
- de Jong CA, Kamal R, Dijkstra BA, de Haan HA. Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *Eur Addict Res* 2012; 18: 40-5.
- Dijkstra BA, Kamal R, van Noorden MS, de Haan H, Loonen AJ, De Jong CA. Detoxification with titration and tapering in gamma-hydroxybutyrate (GHB) dependent patients: The Dutch GHB monitor project. *Drug Alcohol Depend* 2017; 170: 164-73.
- Kamal RM, van Noorden MS, Wannet W, Beurmanjer H, Dijkstra BA, Schellekens A. Pharmacological treatment in  $\gamma$ -hydroxybutyrate (GHB) and  $\gamma$ -butyrolactone (GBL) dependence: detoxification and relapse prevention. *CNS Drugs* 2017; 31: 51-64.
- Kuczkowski KM. Liquid ecstasy during pregnancy. *Anaesthesia* 2004; 59: 926.
- Lingford-Hughes A, Patel Y, Bowden-Jones O, Crawford MJ, Dargan PI, Gordon F, e.a. Improving GHB withdrawal with baclofen: study protocol for a feasibility study for a randomised controlled trial. *Trials* 2016; 17: 472.
- Miotto K, Darakjian J, Basch J, Murray S, Zogg J, Rawson R. Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *Am J Addict* 2001; 10: 232-41.

- Munir VL, Hutton JE, Harney JP, Buykx P, Weiland TJ, Dent AW. Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. *Emerg Med Australas* 2008; 20: 521-30.
- Nationale Drug Monitor. Jaarbericht 2019. Utrecht: Trimbos-instituut; 2019. <https://www.trimbos.nl/docs/2611d773-620a-45af-a9e5-c27a7e6688e4.pdf>
- Snead OC 3rd, Gibson KM. Gamma-hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005; 352: 2721-32.
- Timmermann G, Czeizel AE, Bánhidly F, Acs N. A study of the teratogenic and fetotoxic effects of large doses of barbital, hexobarbital and butobarbital used for suicide attempts by pregnant women. *Toxicol Ind Health* 2008; 24: 109-19.
- van Mechelen JC, Dijkstra B, Vergouwen A. Severe illicit gamma-hydroxybutyric acid withdrawal in a pregnant woman: what to do? *BMJ Case Rep* 2019; 12: e230997.
- Van Sassenbroeck DK, De Neve N, De Paepe P, Belpaire FM, Verstraete AG, Calle PA, e.a. Abrupt awakening phenomenon associated with gamma-hydroxybutyrate use: a case series. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45: 533-8.
- Wet betreffende de bescherming van de persoon van de geesteszieke (WBPG). *Belgisch staatsblad*. België; 1990. <http://www.ejustice.just.fgov.be/eli/wet/1990/06/26/1990009905/justel>.
- Wet verplichte geestelijke gezondheidszorg (Wvggz). Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Nederland; 2020. <https://www.dwangindezorg.nl/wvggz>.
- Xyrem EPAR - Product Information. EMA; 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xyrem-epar-product-information_en.pdf)
- Xyrem Prescribing Information. FDA; 2018. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021196s030lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021196s030lbl.pdf)
- Zvosec DL, Smith SW. Comment on 'The abrupt cessation of therapeutically administered sodium oxybate (GHB) may cause withdrawal symptoms'. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 121-3.
- Zvosec DL, Smith SW, Porrata T, Strobl AQ, Dyer JE. Case series of 226 -hydroxybutyrate-associated deaths: lethal toxicity and trauma. *Am J Emerg Med* 2011; 29: 319-32.

## SUMMARY

# GHB abuse in a pregnant patient in clinical practice

T. SANTY, G. HEYLENS, K. AUDENAERT

Gamma-hydroxybutyrate (GHB) is a controlled substance that is often abused due to its euphoric, sexual and sedative effects. Both acute intoxication with and withdrawal from GHB are potentially lethal, and need to be treated in an in-patient environment. We report the case of a female patient who used GHB regularly during the first trimester of pregnancy. We subsequently describe available evidence on the impact of GHB on fetal development, and how existing guidelines for GHB detoxification differ in pregnant patients.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)10, 896-900

**KEY WORDS** dependence, detoxification, GHB, pregnancy, withdrawal