

Disulfiramencefalopathie: een mogelijke complicatie bij accidentele overdosering

A. De Decker, J. De Fruyt

Samenvatting Een 52-jarige man consulteerde de spoeddienst wegens verwardheid. Op basis van anamnese, klinisch beeld, aanvullende onderzoeken en herstel na het stoppen van disulfiram werd de diagnose disulfiramgeïnduceerde encefalopathie gesteld. Dit is een minder voorkomende, maar ernstige complicatie van een veelvuldig gebruikte therapie en onderstreept het belang van vroegtijdige herkenning en zorgvuldig, maar ook gecontroleerd voorschrijven van disulfiram. We beschrijven de pathofysiologie achter deze complicatie en staan stil bij een aantal belangrijke cijfers.

Disulfiram (tetra-ethylthiuramdisulfide; in België voorheen beschikbaar als Antabuse, in Nederland beschikbaar als Antabus of Refusal) werd aanvankelijk gebruikt in de behandeling van scabiës. In 1947 werd disulfiram door twee Deense onderzoekers herontdekt als middel ter ondersteuning van patiënten bij het handhaven van alcoholabstinentie.¹ Momenteel is er sprake van ‘*drug repurposing*’ met onderzoekslijnen naar toepassing bij misbruik van cocaïne, kanker, infecties en inflammatoire aandoeningen.^{1,2}

Disulfiram wordt in de richtlijnen (farmacotherapeutische interventies gericht op abstinentie of reductie in het gebruik van alcohol) vermeld als tweede- tot derdekeuzebehandeling.² De multidisciplinaire richtlijn Stoornissen in het gebruik van alcohol (MDR-SGA) van 2024 beschrijft het gebruik van disulfiram als eerstekeuzebehandeling.³ Bekende effecten van disulfiram zijn de klachten en symptomen die optreden bij het gebruik van alcohol (disulfiram-ethanolreactie; DER): o.a. vasodilatatie en hypotensie, rood gezicht, warmtegevoel, bonzende hoofdpijn, zweten, tachycardie en kortademigheid, misselijkheid en braken.¹ Deze treden acuut op en zijn kortdurend. Ze maken deel uit van het preventieve werkingsmechanisme van disulfiram bij patiënten met een stoornis in alcoholgebruik (aversieve reactie). Minder bekende en zeldzamere bijwerkingen zijn o.a. hepatotoxiciteit, perifere neuropathie, psychose en katatonie.¹ Deze bijwerkingen worden niet veroorzaakt door het gelijktijdig gebruik van alcohol. Ook encefalopathie wordt als zeldzame neuropsychiatrische bijwerking vermeld. In dit artikel beschrijven we een acuut opgetreden encefalopathie ten gevolge van een accidentele overdosering.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 52-jarige man, consulteerde de spoed-gevallendienst wegens verwardheid. Hij bracht een weinig samenhangend verhaal en slaagde er niet in zijn klachten te concretiseren. Sinds een aantal weken zou er sprake zijn van toegenomen angst, depressie en apathie, alsook soms verwardheid.

Diagnostiek

Hij was goed bewust. Oriëntatie in tijd en ruimte was wisselend gestoord. Ook kortetermijngeheugen was gestoord. Zijn aandacht was wel te trekken, maar moeilijk vast te houden. Er was sprake van associatief denken. Hij presenteerde zich onrustig, angstig en ontredderd. Ziektebesef leek partieel aanwezig. Er was sprake van waanachtig denken met intact realiteitsbesef. Patiënt vermoedde tijdens opname dat er derden in de kast zaten, maar was hierin te corrigeren. Verder opvallend bij klinisch neurologisch onderzoek waren matige psychomotorische remming, lichte dyspraxie en dysartrie, atactische gang en lichte tandradrigiditeit, rechts meer dan links. Kracht en sensibiliteit waren intact. Er waren geen tekenen van focale neurologische uitval, met intacte craniale zenuwfuncties en niet afwijkende proef van Barré en Mingazzini. Er was geen nystagmus en de oogbewegingen waren normaal. Patiënt gaf aan dat hij recent geen alcohol of andere middelen gebruikt had. Hij nam sinds vier jaar disulfiram: deze was door de huisarts opgestart als behandeling bij misbruik van alcohol, tweemaal per week 400 mg in periodes van craving. Patiënt verhoogde dit recent naar dagelijks 400 mg.

AUTEURS

Anke De Decker, arts in opleiding tot psychiater, dienst Psychiatrie, UZ Gent.

Jürgen De Fruyt, psychiater, dienst Psychiatrie, AZ Sint-Jan Brugge AV.

Correspondentie

Anke De Decker (Anke.DeDecker@UGent.be).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 6-2-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(4):217-220

Er was een sinds langer bestaande problematiek van angstige-depressieve klachten waarvoor patiënt begeleiding kreeg bij huisarts en psychiater. De behandeling bestond uit paroxetine (40 mg per dag) en amitriptyline (75 mg per dag), waaraan recent quetiapine (75 mg per dag) was toegevoegd. Er was verder een nagenoeg blanco medische voorgeschiedenis.

Uit heteroanamnese van familie (bij wie hij inwoonde) bleek patiënt de laatste 2 weken een progressieve verwardheid en onvaste gang te hebben vertoond, met herhaaldelijk vallen en een verstoord kortetermijngeheugen. Er was hierbij een fluctuerend verloop met heldere momenten en momenten van verwardheid. Zij bevestigden dat patiënt in de voorbije periode weken geen alcohol had gebruikt. Wel zou hij kortstondig teruggevallen zijn in gebruik tijdens een recente reis (meer dan twee weken voor opname).

Patiënt had geen koorts, wel een verhoogde pols (106 slagen per minuut) en bloeddruk (171/117 mmHg). Laboratoriumuitslagen (bloedbeeld, ionogram, glucose, lever-, nier- en schildklierfunctie) was geruststellend, met enkel een licht verhoogde aspartaataminotransferase (ASAT)-waarde (39 IE/l). Het toxicologisch onderzoek (ethanolemie) was negatief. Het urineonderzoek toonde geen infectie of andere afwijkingen. Ook röntgenopnamen van de thorax en echo-opnamen van het abdomen waren geruststellend. Het eeg toonde een mogelijk op encefalopathie wijzend tracé met een achtergrondritme tussen 5,5 en 7,5 Hz, alsook tragere bijmenging tot deltagolven. Op de CT-scan van de hersenen werden er geen afwijkingen vastgesteld.

Diagnose

Op basis van (hetero)anamnese, klinisch onderzoek en aanvullende technische onderzoeken werden een aantal diagnoses uitgesloten. Een delier ten gevolge van alcoholintoxicatie of -onthouding leek weinig waarschijnlijk aangezien de laatste alcoholinname dateerde van enkele weken voordien en de afwezigheid van biochemische aanwijzingen (met uitzondering van een licht verhoogde ASAT-waarde). Ook voor delier door infectieuze of metabole problematiek leken er onvoldoende argumenten:

geen anamnese of kliniek, geruststellend bloedonderzoek, urineonderzoek, röntgenfoto van de thorax en echo-opnamen van het abdomen. Klinisch waren er onvoldoende argumenten voor een serotonine-, anticholinerg of sympathicomimetisch syndroom.

De werkdiagnose disulfiramencefalopathie werd gesteld op basis van anamnese, klinisch beeld en eeg-bevindingen. De mogelijkheid van wernicke-encefalopathie kon niet worden uitgesloten, aangezien de vitamine B₁-waarde niet werd bepaald. De kliniek, anamnese en verder beloop in opname na staken van disulfiram maakten dit echter minder waarschijnlijk. Zo kende patiënt slechts een eenmalige terugval enkele weken voordien met enkele malen alcoholgebruik. Er was geen langdurig alcoholgebruik in combinatie met malnutritie. Er was sprake van waanachtig denken, maar dit domineerde het toestandsbeeld niet: disulfiramencefalopathie leek dan ook een betere verklaring dan een psychotische stoornis.

Opname en verder beloop

Patiënt werd opgenomen en het disulfiramgebruik werd stopgezet. Toediening van vitamine B₁ in hoge dosis, werd gestart ter preventie van wernicke-encefalopathie. Tijdens opname was patiënt aanvankelijk onrustig, achterdochtig en gedesorganiseerd. Lorazepam (1 mg, tweemaal daags) en haloperidol (1 mg, tweemaal daags) werden opgestart: dit kon na 5 dagen worden stopgezet. Overige thuismedicatie werd ongewijzigd voortgezet. Tijdens het verdere verblijf (2 weken crisisafdeling en 4 weken herstelafdeling) verdwenen de aanmeldingsklachten, agitatie, achterdocht en desorganisatie. Een *Mini-Mental State Examination* toonde scores van respectievelijk 23/30 (fouten voor aandacht en concentratie) en 28/30 op week 3 en week 5. Een controle-MRI-scan, 4 weken na initiële opname, toonde geen significante afwijkingen.

Bij een controleafpraak, 4 weken na ontslag, meldde patiënt nog beperkt concentratie- en geheugenklachten. Patiënt keek terug op zijn verwarde episode en bracht een aantal nieuwe elementen in. Zo zou hij tijdens zijn reis dagelijks disulfiram 400 mg hebben ingenomen

en hier herhaaldelijk bij gedronken hebben. Hoeveel hij precies zou hebben ingenomen, bleef onduidelijk gezien een reeds ontstane verwardheid twee weken voor opname, met eigen beheer van medicatie.

BESPREKING

Zoekstrategie

Via PubMed zochten we naar recente overzichtsartikelen over het gebruik van disulfiram en het optreden van neuropsychiatrische bijwerkingen. Na een eerste selectie en lezing zochten we meer systematisch naar artikelen over disulfiram en delirium, psychose, katatonie en encefalopathie. Voor gegevens rond het gebruik van disulfiram in Nederland raadpleegden wij de GIP-databank.⁴ Voor België verkregen wij gegevens van de cel Farmanet van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering en het departement Statistiek van de Algemene Pharmaceutische Bond.

Praktisch gebruik

Disulfiram wordt voorgeschreven in een dosis van 250 tot 500 mg daags. Richtlijnen adviseren een abstinentie van minstens 48 uur alvorens te starten met disulfiram. Het effect van disulfiram (DER) kan tot 2 weken na inname aanwezig blijven.^{5,6} De geschikte dosis disulfiram is afhankelijk van de metabolisatie: bij een trage metabolisatie kan een dosis van 100 mg daags reeds voldoende zijn, bij een snelle metabolisatie kan een hogere dosis aangewezen zijn. In de eerste jaren van gebruik (halverwege de 20ste eeuw) werden hogere doses (1000 tot 3000 mg) voorgeschreven, wat leidde tot frequentere en ernstiger bijwerkingen. Voor optimale doeltreffendheid dient disulfiram deel uit te maken van een integrale aanpak en gebeurt inname onder supervisie (bijvoorbeeld een familielid of een hulpverlener).^{1,2,4} Wereldwijd zouden 120.000 patiënten (met een stoornis in gebruik van alcohol) behandeld worden met disulfiram.⁴ In 2022 waren er in Nederland 8703 patiënten die disulfiram gebruikten: 1.114.400 *defined daily doses* (DDD; 200 mg).⁴ Voor België zijn geen cijfers (2021) beschikbaar van het aantal patiënten, enkel van het aantal DDD: 2.765.036 DDD.⁸ Bij extrapolatie van de Nederlandse data (verhouding van het aantal DDD en patiënten) zouden naar schatting 21.594 patiënten in België disulfiram gebruiken.

Metabolisatie en werkingsmechanisme

De biologische beschikbaarheid na perorale inname van disulfiram is 80-90%. Disulfiram heeft een vrij complexe metabolisatie, met meerdere actieve metabolieten. Deze metabolieten vormen complexen met metalen (waaronder zink en koper) en veroorzaken zo een irreversibele inhibitie van metaalbevattende enzymen zoals acetaldehydedehydrogenase (ALDH) en dopamine- β -hydroxylase (DBH). Een belangrijk afbraakproduct is koolstofdissulfide: dit is potentieel neurotoxisch, detec-

teerbaar in de adem van behandelde patiënten en verantwoordelijk voor een zwavelgeur. Andere farmacologische mechanismen (waardoor mogelijke toepassingen bij kanker, infectieuze en inflammatoire aandoeningen) zijn nog steeds voorwerp van onderzoek. Disulfiram en zijn metabolieten zijn lipofiel en verdelen zich over de verschillende weefsels in het lichaam, waaronder ook de hersenen. Halfwaardetijden verschillen per metaboliet en variëren tussen 6 tot 22 uur. Excretie van de metabolieten van disulfiram verloopt hoofdzakelijk via nieren, longen en feces.^{1,2} Gezien de irreversibele binding met ALDH en DBH is de werkingsduur tevens afhankelijk van de hernieuwde aanmaak van deze enzymen.

Bij patiënten die alcohol gebruiken, is disulfiram werkzaam door inhibitie van ALDH. Bij gebruik van alcohol leidt dit tot een stapeling van het toxische acetaldehyde (eerste afbraakproduct van alcohol), resulterend in de beschreven DER.^{1,2}

Disulfiram (en metabolieten) leidt eveneens tot inhibitie van DBH waardoor de concentratie dopamine in het centrale zenuwstelsel toeneemt. Dit is mogelijk de verklaring voor de doeltreffendheid van disulfiram bij patiënten met cocaïnemisbruik en voor het optreden van psychose en bewegingsstoornissen tijdens behandeling.¹

Neuropsychiatrische complicaties

Bewustzijnsdaling, algemeen zwaktegevoel, angst, verwardheid en epileptische insulten kunnen deel uitmaken van de DER. Ook zijn neuropsychiatrische bijwerkingen beschreven als rechtstreeks gevolg van disulfiramgebruik. Overdosis kan leiden tot quadriparese, convulsies en coma.⁸ Zeer snel na de introductie van disulfiram werd melding gemaakt van perifere neuropathie als zeldzame bijwerking: meestal reversibel, optredend na zowel kort- als langdurende inname, gepaard gaand met paresthesieën, gevoelloosheid, verminderde gewaarwording van pijn en temperatuur, en zwaktegevoel. Optische neuritis is een eveneens zeldzame bijwerking. Opstapeling van het neurotoxische koolstofdissulfide wordt verantwoordelijk geacht voor deze neuropathie.^{1,2} Naast perifere neuropathie werden ook zeer snel bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel gerapporteerd. In 1967 meldden onderzoekers een incidentie van 2-20% van psychiatrische complicaties tijdens behandeling met disulfiram (weliswaar in hogere doses dan tegenwoordig gebruikelijk zijn). In hun analyse van 52 patiënten met een 'psychotische reactie' op disulfiram vertoonde een derde van deze patiënten een delirium, een derde de combinatie van delirium en 'psychose' (vooral paranoia, maar ook andere wanen en depressie) en een derde louter 'psychose'.⁹ Sinds deze publicatie werd regelmatig melding gemaakt van disulfirampsychose. In een recent overzicht (1960-2017) werden 17 casussen beschreven. De behandelduur met disulfiram (250-500 mg) varieerde tussen 3 dagen en 8 maanden. Achtervolgingswaan was het meest gerapporteerde symptoom. Na stopzetting van disulfiram verdween de psychose bij 16 patiënten, na ongeveer gemiddeld een week.¹⁰

Ook katatonie en parkinsonisme zijn zeldzame bijwerkingen van disulfiram. Onlangs beschreven auteurs één eigen casus van katatonie en verwezen naar 7 eerder beschreven casussen.¹¹ Irreversibele inhibitie van DBH wordt meestal als mogelijke verklaring vermeld voor zowel psychose als katatonie. Parkinsonisme zou kunnen verklaard worden door het neurotoxische effect van koolstofdioxide, maar ook de depositie van koperbindingen in de basale ganglia is een mogelijke verklaring.^{12,13}

Naast deze meer specifieke bijwerkingen en ziektebeelden wordt tot slot ook een reversibele toxische encefalopathie als mogelijke complicatie beschreven. In een overzichtsartikel uit 1976 meldde men een incidentie van 2%.¹⁴ Deze encefalopathie treedt op dagen tot maanden na de start van de behandeling, en klaart meestal op in enkele dagen tot weken na stopzetting. De eerste tekenen zijn verminderde concentratie en geheugen, slaperigheid, angst en depressie. Later volgen verwardheid, desoriëntatie, paranoïde wanen en minder frequent ook hallucinaties. Ataxie en afgenomen fijne motoriek kunnen zich tevens voordoen. In hun eigen analyse van 40 casussen beschreven zij de volgende kenmerken: desoriëntatie en geheugenstoornissen (90%), gestoord eeg (87%; vertraagd ritme), ataxie (60%), slaperigheid (40%), hallucinaties (23%) en insulten (7%).¹⁴ Naast de genoemde kliniek en afwijkend eeg, beschrijven recente publicaties bijkomend kenmerken op beeldvorming met mogelijk typische letsels in de basale ganglia alsook meer diffuse letsels. De actuele incidentie in recente publicaties is niet bekend, maar zal – gezien de lagere doses – wellicht lager zijn dan 2%.^{11,15-18}

Op het eeg ziet men een veralgemeend vertraagd tracé, dat op zichzelf niet pathognomonisch is voor een disulfiramgeïnduceerde encefalopathie, noch andere psychiatrische oorzaken op zich kan uitsluiten. Wel kan een eeg nuttig zijn om bijvoorbeeld het onderscheid te maken met een metabole encefalopathie waarbij men kenmerkend trifasische golven ziet. Bij een toxische encefalopathie ten gevolge van een intoxicatie met benzodiazepines, amfetamines, cocaïne en tricyclische antidepressiva merkt men vaak een sneller of bètaritme op. Bij een psychotische stoornis verwachten we geen thètabijmenging, zoals wij beschreven.^{19,20}

Overwegingen over casus

Wij beschreven een casus van een patiënt die zich aanmeldt met verwardheid en een aantal neurologische tekenen (dysartrie, dyspraxie en ataxie). Op basis van anamnese, kliniek en bijkomende onderzoeken (met afwijkend eeg) wordt de diagnose van disulfiramencefalopathie gesteld. Disulfiram wordt gestaakt en patiënt wordt kortdurend behandeld met lage doses haloperidol en lorazepam (wegens onrust). Over het verloop van enkele weken verdwenen de aanmeldingsklachten. Hoewel een uitsluitingsdiagnose, is zowel initiële presentatie als verloop zeer conform met wat in de (vooral

oudere) literatuur als disulfiramencefalopathie wordt beschreven. De actuele incidentie van deze complicatie tijdens behandeling met disulfiram is niet bekend. In oudere literatuur wordt een 2% incidentie gemeld: wellicht toen veroorzaakt door het gebruik van hogere doses.

Zelfs met een lage incidentie lijkt kennis van deze zeldzame complicatie aangewezen. Enerzijds nemen nog steeds een behoorlijk aantal patiënten disulfiram, waardoor ook een relatief weinig voorkomende complicatie klinisch relevant is. Anderzijds zijn – naast encefalopathie – nog andere neuropsychiatrische complicaties beschreven: perifere neuropathie, psychose, katatonie en parkinsonisme. Overlap in de klinische presentatie hiervan is zeker aanwezig. Klachten en tekenen kunnen acuut optreden, maar kunnen zich ook traag ontwikkelen, in een patiëntenpopulatie met reeds bestaande comorbiditeit, cognitieve of motorische klachten. Risico op (laattijdige) miskenning of verkeerde attributie is dus reëel. Kennis van deze complicaties zou moeten resulteren in vroegtijdigere herkenning, behandeling en een gunstige uitkomst.

Naast zorgvuldige psychiatrische en neurologische monitoring zijn een eeg en beeldvorming (MRI-scan van de hersenen) aangewezen bij vermoeden van centrale bijwerkingen.

Tot slot, was deze gevalsbeschrijving voor ons een treffend voorbeeld van hoe wij vaak (zeker oude) farmaca gebruiken zonder exacte kennis van hun historie en complexiteit (farmacokinetiek, farmacodynamiek, klinische werking en bijwerking). De belangrijkste overzichtsartikelen over disulfiram dateren meestal van langer geleden en zijn vaak moeilijk beschikbaar, waardoor relevante kennis verloren dreigt te gaan ondanks een nog steeds actueel gebruik.

CONCLUSIE

In dit artikel belichtten we de casus van een 52-jarige man die werd aangemeld wegens subacute verwardheid. Op basis van anamnese, klinisch beeld en aanvullende onderzoeken werd de diagnose disulfiramencefalopathie gesteld. Dit betreft een zeldzame, maar klinisch relevante neuropsychiatrische complicatie (naast psychose, katatonie en parkinsonisme) bij disulfiramgebruik, vooral terug te vinden in oudere vakliteratuur en te onderscheiden van de klassieke bijwerkingen ten gevolge van alcoholgebruik bij disulfiramgebruik.²¹ Aangezien disulfiram nog frequent gebruikt wordt, is kennis van deze weliswaar zeldzame bijwerking belangrijk voor vroegtijdige herkenning en behandeling.

LITERATUUR

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.