



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

## Algemeen

Gamma-hydroxy-boterzuur (GHB) is een endogeen korte-keten vetzuur, dat van nature in kleine hoeveelheden aanwezig is in het CZS. GHB is een structuur analoog, een precursor en metaboliet van gamma-amino-boterzuur (GABA). Er wordt verondersteld dat GHB als inhiberende neurotransmitter fungeert in het CZS. GHB is verkrijgbaar als kleurloze, geurloze oplossing, poeder, korrels of capsule. Het heeft een zoute smaak en een milde zeepsmaak, het is goed mengbaar met allerlei drankjes ("date rape" drug). GHB wordt gebruikt door bodybuilders en als party drug. Sinds oktober 2005 is GHB onder de merknaam Xyrem® (UCB Pharma) geregistreerd door de EMA voor de behandeling van narcolepsie met kataplexie bij volwassen patiënten.

Bij GHB-onttrekking kunnen agitatie, insulpen en een onttrekkingsdelier optreden. De onttrekking dient niet te worden behandeld met benzodiazepinen (minimaal effect), maar bij voorkeur met (farmaceutische) GHB. Volg hiervoor het lokale protocol (indien beschikbaar) en anders de aanbevelingen uit: 'Behandelprotocol voor acute Gamma-Hydroxyboterzuur (GHB) onthouding in het ziekenhuis' van het Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction (NISPA, beschikbaar via: [www.nispa.nl](http://www.nispa.nl)). Wanneer (farmaceutische) GHB niet beschikbaar is voor de behandeling van een GHB-onttrekking zou baclofen (oraal) kunnen worden toegepast. Deze monografie gaat niet in op GHB-onttrekking, maar richt zich uitsluitend op intoxicaties met GHB.

## Preparaten:

Gamma-hydroxyboterzuur, hydroxyboterzuur, 4-hydroxybutaanzuur, 4-hydroxybutyrate, Natriumoxybaat, Gamma hydraat, Gamma hydroxybutyraat natrium, Gamma-OH, Oxybutyraat en diverse voedingssupplementen waar GHB in aanwezig is (Anectamine, Natural sleep 500, Oxy sleep, Somatomax PM).

Precursors van gammahydroxyboterzuur welke in-vivo worden gemetaboliseerd tot GHB, zoals 1,4-butaandiol (BD) en gamma butyrolacton (GBL), veroorzaken vergelijkbare effecten en zijn ook als party drug waargenomen.

## Synoniemen

Alcover, Biberones, Buisje, Cherry Menth, Cherry Meth, Date rape drug, Doppie, Easy Lay, Everclear, Fantasy, G, Gamma-OH, GBH, Georgia Home Boy, GHB, Goop, Great Hormones at Bedtime, Grievous Bodily Harm, G-Riffick, Jolt, Growth Hormone Booster, Lemons, Liquid Ecstasy, Liquid E, Liquid X, Organic Quaalude, Salty Water, Scoop, Soap, Water, Zonked, etc.

## Toxische dosis

10-50 mg/kg	Euforie, verhoogd libido, entactogeen (verhoogde behoefte aan contact), kortdurende amnesie en hypotonie, duizeligheid, slaperigheid, hallucinaties, convulsies.
> 50 mg/kg	Afname cardiac output, bradycardie, respiratoire depressie, insulpen en/of coma, hypothermie (algehele anesthesie (bewusteloosheid) met matige analgesie is beschreven gedurende 1-2 uur bij 65 mg/kg).

## Kinetiek

### Absorptie



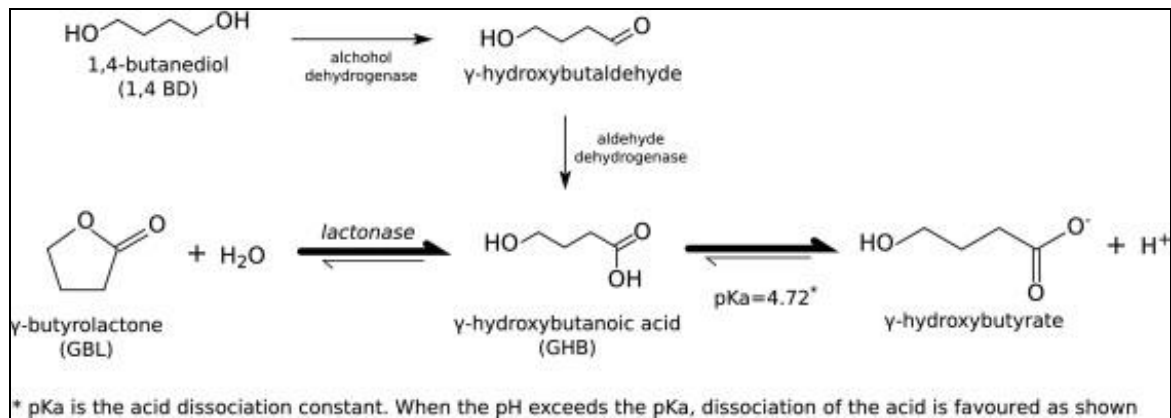
# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

oraal: snelle absorptie (GHB en 1,4-BD);  $T_{max}$  na inname na 15-60 minuten. Klinische effecten reeds na 5-15 minuten. GBL wordt sneller geabsorbeerd dan GHB, wat resulteert in hogere bloedspiegels.

GBL wordt na absorptie door lactonase in plasma en lever snel gemetaboliseerd tot GHB ( $t_{1/2} < 1$  min.). 1,4-BD wordt ook snel door alcohol dehydrogenase gemetaboliseerd tot GHB. Inname van alcohol voor inname van 1,4-BD remt deze omzetting (beschermend effect door competitie om het enzym alcohol dehydrogenase); inname van alcohol na 1,4-BD versterkt de effecten.



Abbeelding omzetting GBL en 1,4-BD in GHB (Roberts et al. 2011)

## Vd

Twee compartimentenmodel; Vd1: 0,4 L/kg; Vd2: 0,58 L/kg

## Eiwitbinding

Nihil

## Weefselbinding

GHB passeert snel de bloedhersensbarrière, GHB passeert eveneens de placenta (effect op foetus is onbekend) en gaat over in de moedermelk.

## Eliminatie

GHB wordt gemetaboliseerd via citroenzuurcyclus, eliminatie als  $CO_2$  via de uitademingslucht. Minder dan 2% wordt onveranderd uitgescheiden in de urine.

## Halfwaardetijd

20-53 minuten (dosisafhankelijk, verzadigbaar)

## Plasma/serum/urine concentraties

### Plasma/serum

0-4 mg/L: endogene concentraties

25-75 mg/L: concentraties na gebruik bij "house party's; euforie, verhoogd libido

50-150 mg/L: slaap, bewustzijnsdaling, spontane bewegingen, af en toe openen ogen



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

150-250 mg/L: coma, reageert op pijnprikkels  
> 250 mg/L: diep coma niet reagerend op pijnprikkels, ernstige ademhalingsdepressie

## Urine

Fysiologisch: tot 10 mg/L; gebruik langer (tot 8-12 uur na inname) aantoonbaar in urine dan in plasma/serum (tot 6-8 uur na inname).

## Klinisch beeld

Tijdsverloop: Kort na inname euforie en relaxatie. Kenmerkend bij overdosering: diep coma; soms binnen 15 minuten na inname (Glasgow Coma Scale (GCS) 3). Ademhalingsdepressie kan voorkomen. Spontaan ontwaken na 2-6 uur; vaak begeleidt door kortdurend opvliegendheid en agitatie, en soms braken.

### *Cardiovasculair*

Bradycardie (23-36%), hypotensie ( $\pm$  10%).

### *Respiratoir*

Ademhalingsdepressie; apneu; Cheyne-Stokes ademhaling (9,5-28%).

### *Neurologisch*

Coma met GCS 3. Miosis is gebruikelijk, echter mydriasis en nystagmus komt soms voor; verlies van perifeer gezichtsveld, ataxie, hypotonie van skeletspieren, duizeligheid, verwardheid, desoriëntatie, onduidelijke spraak, hallucinaties, amnesie, myoclonische spiertrekkingen, insulten, milde hypothermie.

### *Psychiatrisch*

Agressie, ontremming, delier.

### *Gastrointestinaal*

Misselijkheid en braken, speekselvloed.

### *Endocrien*

Milde hyperglycemia, hypokaliaemie en mogelijk hypernatremie wanneer het natrium-zout van GHB wordt ingenomen.

### *Zuur / Base*

Milde metabole acidose, na GBL gebruik zijn cases bekend van ernstige metabole acidose.

### *Huid*

Transpireren (diaforese).

De werking van GHB wordt versterkt door combinatie met alcohol en andere centraal dempende stoffen.

## Differentiaaldiagnose



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- Intoxicatie met stoffen die eveneens respiratoire en neurologische depressie laten zien, zoals opiaten, benzodiazepinen, alcoholen (ook toxische alcoholen), barbituraten, antidepressiva (m.n. tricyclische antidepressiva), antihistaminica, anti-epileptica, antipsychotica, CO.
- Hyponatriemie (o.a. door MDMA)
- Hypoglycemie
- Hypothyroïdie
- Metabole acidose (keto-acidose, alcoholen, lactaat)
- Encephalitis
- Meningitis
- Intracranieële bloeding (subarachnoïdaal, epi-/subduraal, intracerebraal) e.v.t. traumatisch
- Status epilepticus/ post-ictaal
- CVA
- Sepsis
- Orgaan falen (hoog ureum of ammoniak)

## Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

- Indicatie bloed/urinespiegelbepaling: alleen indien anamnese negatief en indien na 4 uur observatie nog geen klinische verbetering is opgetreden
- GC of immuno-assay minimaal 1 buis volbloed (monster meteen afnemen bij binnenkomst patiënt). Tijdsduur bepaling: 1-2 uur
- Urine 10 ml (voor bepaling met GC of immuno-assay)
- N.B.: gebruik in plasma/serum tot 6-8 uur na inname te detecteren, (alg.: tot patiënt weer helder); in urine tot 8-12 uur na inname.

## Overige diagnostiek

### Altijd:

- Glucose

### Op indicatie:

- Urine pH: GHB wordt gemetaboliseerd tot succinylzuur, wat met de urine uitgescheiden wordt. Tot 12 uur na inname is de lage pH aantoonbaar.
- Bloedgas (respiratoire of metabole acidose).
- Electrolyten (cave: hyponatriemie bij MDMA gebruik).
- Neurologisch onderzoek e.v.t. gevolgd door een CT scan, indien bij positieve anamnese voor GHB-gebruik het coma langer dan 4 uur aanhoudt, wanneer de anamnese onduidelijk is of wanneer er sprake is van trauma of er aanwijzingen voor trauma zijn.
- ECG: eerstegraads AV block, atrium fibrilleren, rechter bundeltak block, P-top inversie, U-golf.

## Therapie

- In het algemeen: conservatief beleid en symptomatisch behandelen, herstel binnen 2-6 uur na inname.
- Luchtweg vrijhouden met airway adjuncts (nasopharyngeale airway of mayo tube) en stabiele zijligging i.v.m. risico op braken.
- Monitoring: minimaal ademfrequentie (overweeg etCO<sub>2</sub> meting) en overweeg om een ECG te maken (i.v.m. mogelijke ECG-verandering die in casuïstiek zijn beschreven: eerstegraads AV block, atriumfibrilleren, rechter bundeltak block, P-top inversie, U-golf).
- Er is geen antidotum: flumazenil en naloxon zijn niet werkzaam. Ook fysostigmine en neostygmine zijn niet werkzaam en kunnen bovendien symptomen verergeren.



# Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

- Snelle absorptie: maagspoelen en actieve kool zijn niet geïndiceerd bij een mono-intoxicatie met GHB.
- Overweeg atropine indien ernstige bradycardie persisteert.
- Een ernstige metabole acidose (m.n. bij GBL-intoxicaties) kan worden behandeld met natriumbicarbonaat.
- Symptomatisch behandelen met benzodiazepinen in geval van convulsies volgens lokaal protocol of Landelijke Richtlijn Intoxicaties: eerste opvang in het ziekenhuis. Let op: bij een GHB-onttrekkingsinsult kan het beste worden behandeld met (farmaceutische) GHB (zie kopje 'Algemeen' in deze monografie).

N.B.: Eliminatieversnelling zou in theorie toegepast kunnen worden (laag molecuulair gewicht, minimale eiwitbinding en klein distributievolume). Door snelle eliminatie van GHB is de toepassing van eliminatieversnelling niet van toegevoegde waarde. Er zijn cases bekend van GBL-intoxicaties met een ernstige metabole acidose waarbij de behandeling met natriumbicarbonaat onvoldoende werkte. In deze cases werd wel eliminatieversnelling toegepast voor het verwijderen van anionen uit het lichaam bij de ernstige acidose (zowel hemodialyse als continue venoveneuze hemodiafiltratie zijn beschreven).

Ontslag kan plaatsvinden na herstel. Verlengde observatie periode is niet geïndiceerd.

## Auteurs

Dr R.J.E. Grouls, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog,  
Dr A.J.G.H. Bindels, internist-intensivist,  
Dr A. Roos, internist-intensivist,  
Dr K. Keizer, neuroloog,  
Allen Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Revisie (maart, 2019) door:

T.A. Smits, ziekenhuisapotheker i.o.,  
Dr. E.J.F. Franssen, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog,  
F.M.J. Gresnigt, SEH-arts,  
Allen OLVG, Amsterdam

## Literatuur

1. Camoron S. Toxicity, Gamma-Hydroxybutyrate. eMedicine Journal 2001; 2 (6).  
[http://emidicine.com/emerg/topics84\\_8.htm](http://emidicine.com/emerg/topics84_8.htm)
2. Gamma Hydroxybutyrate. In: Dart RC (Ed): The 5 minute toxicology consult. 1st edition. Lippincot Williams & Wilkins Philadelphia 2000.
3. Gamma hydroxybutyric acid and related agents In: Toll LL & Hurlbut KM (Eds): POISINDEX® System. MICROMEDEX, Inc., Greenwood Village, Colorado
4. Chin RL, Sporer KA, Cullison B, et al. Clinical course of  $\gamma$ -Hydroxybutyrate overdose. Ann Emerg Med 1998; 31: 716-722
5. Caldicott DGE, Kuhn M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine: Teaching new tricks to an old drug? Ann Emerg Med 2001; 37: 99-102)
6. Li J, Stokes SA, Woekener A. A tale of novel intoxication: A review of the effects of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid with recommendations for management. Ann Emerg Med 1998; 31: 729-736
7. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, et al. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. Clin Toxicol 2012; 50: 458-470.



## Toxicologie behandelinformatie



Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers -- Commissie Analyse en Toxicologie  
Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM

8. Coma en Bewustzijnsdaling, Het Acute boekje. Geraadpleegd via [www.hetacuteboekje.nl](http://www.hetacuteboekje.nl) (01-2019)
9. Roberts DM, Smith MW, Gopalakrishnan M, et al. Extreme  $\gamma$ -butyrolactone overdose with severe metabolic acidosis requiring hemodialysis. *Ann Emerg Med* 2011; 58: 83-85.
10. Heytens L, Neels H, Van Regenmortel N, et al. Near-fatal persistent anion- and osmolal-gap acidosis due to massive gamma-butyrolactone/ethanol intoxication. *Ann Clin Biochem* 2015; 52: 283-287.
11. Van Noorden M, Kamal R, Hübner B, et al. Behandelprotocol voor acute Gamma-Hydroxyboterzuur (GHB) onthouding in het ziekenhuis. Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction (NISPA). 2012; Geraadpleegd via [www.nispa.nl](http://www.nispa.nl) (03-2019).

### Bijlagen

Geen bijlagen.

### Revisie

Algehele update en toevoegen van GBL en 1,4-BD. (maart, 2019)