

# Moord, magie en gif

Inaugurele rede

uitgesproken bij de aanvaarding

van het ambt hoogleraar Klinische Toxicologie

aan de faculteit Geneeskunde van de Universiteit van Utrecht

op 9 november 2018

Prof. dr. Dylan W. de Lange

## Inleiding

Mijnheer de Rector magnificus,

Geachte collega's,

Beste vrienden en familie,

Waarde toehoorders,

Stel u eens voor het is 911 (“nine-eleven”), een mooie herfstmiddag op 9 november, en u loopt verwachtingsvol het Academiegebouw naar binnen in de hoop daar een goed verhaal te horen. U geniet van de ambiance, van de mensen en u groet oude bekenden. Plots overvalt u dat “unheimische” gevoel dat er iets niet helemaal in orde is. Eén persoon gedraagt zich vreemd. U heeft het gevoel dat u deze persoon herkent, maar waarvan ook al weer? Heeft u de zaal al eens rond gekeken naar waar deze persoon zich bevindt? Die lichte rilling die u nu voelt langs uw ruggengraat is dat normaliter niet een waarschuwing dat er iets heel erg mis is? Uw intuïtie heeft u eerder ook nooit in de steek gelaten. Ruikt u nu iets vreemds? Is die “*frisse, bloemige geur*” een parfum of toch wat anders?



Het flesje dat in Salisbury is teruggevonden met Novitsjok

Onwillekeurig gaan uw gedachten naar maart 2018 toen de Russische ex-spion Sergej Skripal en zijn dochter Julia in het Engelse stadje Salisbury vergiftigd werden met een “nerve agent” genaamd Novitsjok (Novitsjok is Russisch voor “nieuweling”).



Het bankje waar Skripal en dochter op gezeten hebben

Novitsjoks zijn vloeistoffen die soms verdampen. Vandaar de term “zenuwgas”. Deze “nerve agents” zijn ontwikkeld door de Russen (hoewel zij dit ontkennen) en lijken op een eerder ontwikkelde “zenuwgassen”, zoals, Sarin en VX. Ze zijn echter nog potenter. Novitsjoks en VX behoren tot de klasse organofosfaten.<sup>1</sup> Organofosfaten hebben in het lichaam een activerend effect op zenuwen en spieren. De neurotransmitter acetylcholine, die in de synapsspleet van de zenuw-spierovergang aanwezig is, wordt niet meer afgebroken doordat de organofosfaten het enzym acetylcholineesterase blokkeren. Het klinische beeld dat je hierdoor ervaart is het beeld van een “cholinerg syndroom”. Vrijwel alles is geactiveerd: een hogere hartslag, hoesten, veel slijm, diarree, toegenomen urineproductie en spierspanningen. Nadien ontstaan epileptische en trekkingen, schuimend slijm op de mond, benauwdheid, coma, en.... uiteindelijk... volgt overlijden. Skripal en zijn dochter hebben lange tijd in zeer kritieke toestand op de Intensive Care gelegen en zijn behandeld met de antidota atropine en pralidoxime. Ik weet niet welke symptomen u nu ervaart, maar ik heb op

---

<sup>1</sup> Allister Vale et al. Novichok, a murderous nerve agent attack in the UK. *Clinical Toxicology* 2018; May 14

dit moment bijna al deze klachten: hoge hartslag, klam zweet en het gevoel flauw te vallen. Toch hoop ik het schuimbekken en diarree nog even uit te stellen.

Stel u eens voor dat u deze zaal in kwam en u verwonderde zich over de entourage en de allure van het Academiegebouw. Het lijkt wel een eeuwenoud kasteel. Het geeft u het gevoel dat u rechtstreeks bent binnengelopen op Zweinsteins Hoge School voor de Tovenarij en de Hocus Pocus. De professoren lijken op de leraren die in een rij op weg lijken te zijn naar hun college in het maken van toverdranken en antigif. En u bent dan de leerling die met een koperen ketel een brouwsel leert maken genaamd *Felix Fortunatis*.



Voor iedereen die de laatste tijd de medische literatuur niet goed heeft bijgehouden; *Felix Fortunatis* is een brouwsel wat de gebruiker gedurende 12 uur non-stop geluk geeft. Helaas is het een brouwsel wat vreselijk moeilijk te maken is. Het vergt 6 maanden voorbereiding en moet enige tijd op het vuur koken. Het maken gaat vaak fout, hetgeen kan resulteren in een toverdrank met vervelende bijwerkingen. De toverdrank ziet eruit als vloeibaar goud, en als het aan de kook wordt gebracht spatten er druppels recht omhoog die allemaal weer terug in de ketel vallen. Er wordt geen druppel verspild. Te veel van deze toverdrank gebruiken is "te veel van het goede", aldus Professor Slakhoorn. Men wordt er overmoedig en roekeloos van. Het gebruik van *Felix Fortunatis* is niet toegestaan bij examens, sportwedstrijden en dergelijke.

Waarom vertelde ik u deze twee verhalen? De twee zojuist geschetste scenario's schieten bij iedereen door het hoofd wanneer je aan toxicologie denkt: ingenieuze moordaanslagen met uiterst giftige, Novitsjok-achtige stoffen of pure magie met toverdranken. Hoewel we bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (het NVIC) met enige regelmaat geconfronteerd worden met Hocus Pocus en andere onzinnigheden vormen dit soort vergiftigingen toch echt de uitzondering.

Stel u eens voor dat u vanavond gaat stappen. U drinkt een aantal biertjes en dan komt een vriend met wat "ecstasy pilletjes". Je twijfelt, maar ach, heel Nederland neemt wel eens een pilletje, toch? Je neemt één pil en na een poosje voel je je energiek, alert en lekker warm. Een gevoel "ik kan de hele wereld aan" trekt door je lichaam; *Felix Fortunatis* zagezegd. Enkele uren later neem je nog zo'n pil, maar in plaats van energiek, voel je je nu opgejaagd en gloeiend heet, je begint te zweten, je krijgt hartkloppingen. Wat willen al die mensen toch van je? Waarom zitten ze toch zo dicht op je? Iemand zegt je dat je even moet gaan zitten en wat moet drinken. "Blijf van me af!", schreeuw je, maar ze houden je vast. Niet veel later zijn er meer mensen die aan je trekken en je wilt weg. Weg! Ze houden je vast. Waarom is het toch zo warm? Meer mensen komen en roepen dingen tegen je die je niet meer helemaal registreert. Enkele uren na de tweede pil wordt u, vechtend en met een lichaamstemperatuur van bijna 43 graden Celsius, binnengebracht op de spoedeisende hulp van ons ziekenhuis. De acute internisten en anesthesiologen vangen u op. U wordt wat tot rust gebracht met benzodiazepinen, u krijgt ijskoude infusen toegediend en natte lappen op uw huid om uw lichaamstemperatuur zo snel mogelijk naar beneden te krijgen. Hoewel dit initieel lijkt te

lukken, werken de benzodiazepinen uit en stijgt de lichaamstemperatuur weer. De artsen nemen contact op met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum en krijgen het advies om de spieractiviteit en rigiditeit zo snel mogelijk te doorbreken, desnoods door te verslappen. U wordt, nog steeds vechtend en schreeuwend, overgeplaatst naar de Intensive Care. Hier wordt u in slaap gemaakt, uw spieren worden verslapt en u wordt geïntubeerd en aan de mechanische beatemng aangesloten. Hierop verdwijnt uw spieractiviteit en daalt uw temperatuur snel. Dit alles kan echter niet voorkomen dat uw spieren en uw lever lange tijd zijn blootgesteld aan veel te hoge temperaturen. De cellen in uw spieren en lever zijn massaal kapot gegaan en de inhoud van al deze cellen komt vrij in de bloedbaan. Door leverfalen krijgt u een gevaarlijk laag glucose. Door alle afvalproducten in de bloedbaan slippen uw nieren dicht. Nierfalen noodzaakt de Intensive Care artsen tot het starten van hemodialyse. Uw spieren zwellen op waardoor de bloedvaten in uw benen dichtgedrukt dreigen te worden. De chirurgen snijden de huid en kapsels van de onderbeensspieren open (fasciotomie) om de zwellende spieren de ruimte te bieden. Na 4 dagen op de Intensive Care beginnen eindelijk de afvalstoffen in het bloed te dalen en blijkt een levertransplantatie net niet noodzakelijk te zijn geweest. U heeft nog weken nodig om te herstellen van dit multi-orgaan falen, maar uiteindelijk kan u weer naar huis.

Het verhaal van de “twee ecstasy pilletjes” is reëel en overkwam de toen 20-jarige Bauke Mels. Dankzij intensief samenwerken van verschillende medische specialismen, apothekers en zelfs verschillende academische centra is hij gered.

Het verhaal van Bauke Mels illustreert waar de klinische toxicologie zich werkelijk mee bezig houdt: de advisering en de behandeling van aan medicatie, straling of chemische stoffen blootgestelde individuen of groepen. Om deze taak naar behoren te kunnen uitvoeren, is een uiterst professionele organisatie neergezet. Een organisatie die 24 uur per dag, 7 dagen in de week paraat staat voor advisering aan professionals in de zorg, maar ook aan alle instanties die zich bezig houden met rampenbestrijding in Nederland. Aan de hand van nog 7 verhalen zal ik illustreren welke onmisbare rol het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum heeft in de Nederlandse gezondheidszorg.

Petra, een vrouw van 30 jaar, meldt zich op de spoedeisende hulp met het verhaal dat zij een uur eerder 40 tabletten paracetamol heeft ingenomen (dat is 20 gram paracetamol!). De artsen schatten deze vergiftiging als zeer ernstig in en besluiten om direct te starten met het

antidotum voor paracetamol: N-acetylcysteine (NAC voor intimi). Bij het berekenen van de initiële bolus dosering wordt echter een rekenfout gemaakt. Zij krijgt nu de 10-voudige dosering. Eén uur nadat zij deze tweede overdosering heeft gekregen zwelt zij op en krijgt overal jeuk. Er wordt gedacht aan een allergische reactie en zij krijgt snel corticosteroiden. Dit voorkomt echter niet dat ze een onmeetbaar lage bloeddruk krijgt, wat gevolgd wordt door een ernstige hartritmestoornis (ventrikelfibrilleren). Zij wordt gereanimeerd, maar zij krijgt geen herstel van de circulatie. Na 40 minuten reanimeren overlijdt Petra.<sup>2</sup>

Zoals je merkt heeft een klein rekenfoutje heeft grote gevolgen. En denk hier niet te licht over! Een recente studie heeft berekend dat in Amerika er zo'n 171 medicatiefouten per uur gemaakt worden.<sup>3</sup> In Nederland wordt geschat dat er op jaarbasis 41.000 mensen in het ziekenhuis belanden door fouten in de medicatie. Hiervan zouden zo'n 19.000 opnames potentieel vermijdbaar zijn.<sup>4</sup> Hoe kan het toch gebeuren dat in deze moderne tijd van automatisering en voortgeschreden informatietechnologieën we nog steeds zoveel missers maken in de medische wereld? Patiënten, verpleegkundigen, apothekers, maar bovenal artsen zijn farmacotherapeutisch ....(ik zoek naar een eufemisme)... "laaggeletterd". Een simpel "kommafoutje" resulteert al snel in een tienvoudige dosis van het medicament. Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum wordt ieder jaar zo'n 75.000 keer benaderd - telefonisch of via de website - in relatie tot medicatie overdoseringen. Vorig jaar was er in 13% van alle gemelde geneesmiddelenintoxicaties sprake van een medicatiefout, dat wil zeggen een fout in het voorschrijven, afleveren of toedienen van een geneesmiddel. Gigantische aantallen dus en ik weet zeker dat dit nog maar het topje van de ijsberg is.

Maar voordat we verder in gaan op de huidige en toekomstige rol van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum in de klinische toxicologie nog eerst 2 oude verhalen.

---

<sup>2</sup> Marc Persone. A 10-fold bolus dose of *N*-acetylcysteine with fatal consequences. *Clin Tox* 2018;56(6):446-452

<sup>3</sup> Nicole Hodges et al. Non-health care facility medication errors resulting in serious medical outcomes. *Clinical Toxicology* 2018;56(1):43-60

<sup>4</sup> Vervolgonderzoek Medicatieveiligheid. Ministerie van VWS, 2017



# Geschiedenis

Toxicologie is misschien wel één van de oudste medische vakgebieden. De oudste geschreven meldingen van toxicologie dateren van ruim 1500 jaar voor Christus.<sup>5</sup> Hier ziet u een pagina uit de Eber papyrus.



Ebers Papyrus (1500 voor Christus)

In dit eeuwenoude Egyptische document worden zo'n 700 magische formules en remedies beschreven. In die tijd werden ziektes nog veroorzaakt door demonen. Deze demonen kon je verdrijven door gebruik te maken van Aconitum, arsenicum, cyanide, giftige planten en vele andere giften. Aan deze giften werden allerlei magische eigenschappen toegekend. Zo zou het gif van de Calabarboon (*Physostigma venenosum*) fataal zijn voor schuldigen en geen schade opleveren voor onschuldigen. Qua werking lijkt het gif in de calabarboon (fysostigmine) op Novitsjoks, alleen milder. Zo ziet u, rechtspraak was destijds heel simpel, hoewel ik vrees dat menig onschuldige patiënt het loodje heeft gelegd.

---

<sup>5</sup> Eber Papyrus, Mann RH: Murder, Magic and Medicine. New York: Oxford University Press, 1992.



Een ander verhaal uit de klassieke oudheid dat nog altijd illustratief is voor “moord, magie en gif” betreft de Hellenistische-Egyptische farao Cleopatra. Zij zou “zelfmoord” gepleegd hebben door zich te laten bijten door een gifslag. Welke slang dat geweest zal zijn, is zelfs tegenwoordig nog onderhevig aan speculaties. Velen menen dat dit een Egyptische Cobra (*Naja haja*) of een adder is geweest.<sup>6</sup>



The Suicide of Cleopatra, by Domenico Riccio (1516-1567).

Wat we wel weten, is dat Cleopatra niet over een nacht ijs is gegaan. Zij testte giftige stoffen uitvoerig uit op gevangenen om te ontdekken welk toxine de snelste was en meest humane dood tot gevolg had. We zouden zelfs kunnen zeggen dat Cleopatra één van de allereerste toxicologische onderzoekers was. Hoewel we, zeker naar moderne maatstaven, kunnen twijfelen over de ethiek van dit onderzoek, moeten we ons ernstige zorgen maken over haar beoordelingsvermogen. Een Cobra-beet levert een neurotoxisch beeld op bestaande

---

<sup>6</sup> The Death Of Cleopatra, A Medical Analysis Of The Theory Of Suicide By Naja Haje

uit verlammingen en leidt helemaal niet tot een humane dood. De zogenaamde three-fingered toxins in het Cobra-gif zorgen voor een blokkade van de acetylcholine receptor in de synapsspleet. Hierdoor komen de prikkels van de zenuw niet door in de spier en treedt er een verlamming op. De eerste spieren die gaan falen zijn de oogspieren waardoor de oogleden beginnen te zinken. Daarna zakt de verlamming af tot uiteindelijk ook de ademhaling faalt. De gebetene sterft door een ademstilstand, maar bij vol bewustzijn. Tegenwoordig wordt ernstig getwijfeld of het wel werkelijk een slangenbeet is geweest. Waarschijnlijker is het dat dit verhaal een “cover up” is om een politieke moord met een giftig mengsel te verdoezelen.<sup>7</sup> Maar ach, soms moet je een goed verhaal niet verpesten door de feiten.

## Onderzoek

Ik heb u zojuist een inzage gegeven enkele toxicologische geschiedschrijvingen van vele duizenden jaren geleden. Hierdoor zou u kunnen denken dat het toxicologische onderzoek een ruime voorsprong heeft op alle andere specialismen binnen de geneeskunde. Niets is minder waar. Daar waar andere vakgebieden belangrijke stappen voorwaarts hebben gezet naar volwassen wetenschappelijk onderzoek is de toxicologie blijven hangen in casuïstische beschrijvingen en pre-klinisch mechanistisch onderzoek. Grote gerandomiseerde onderzoeken waarin gekeken wordt of behandeling A beter is dan behandeling B voor een specifieke intoxicatie zijn, tot op heden, nauwelijks verricht. De toxicologische gemeenschap had hier een goed excuus voor. In de eerste plaats komen intoxicaties maar weinig voor en iedere patiënt met een intoxicatie is uniek. Hoe kan je dan voldoende patiënten bij elkaar krijgen om een wetenschappelijk onderzoek mee te doen? Hoewel dit een reëel bezwaar is, is het niet uniek voor de toxicologie. Ook hematologische kankers zijn zeldzaam, maar in Nederland hebben de hematologen zich verenigd en wordt bijna iedere hematologische patiënt gevraagd om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek. Mede hierdoor is de behandeling en de prognose van de hematologische patiënt de afgelopen decennia met stappen vooruit gegaan. Ja, maar intoxicaties zijn acuut en levensbedreigend. Hierdoor hebben we niet de tijd om vergiftigde patiënten goed te informeren over het onderzoek en hen

---

<sup>7</sup> Why Cleopatra Probably Didn't Kill Herself With A Snake. Suicide by snake is just plain impractical. Huffington Post 24-10-2015

toestemming te vragen! Dit is een terechte ethische barrière maar ook dit is niet uniek voor de toxicologie. Andere spoedeisende vakgebieden, zoals bijvoorbeeld bij hersenbloedingen in de neurologie, weten ook voldoende patiënten in gerandomiseerde studies te includeren.

Waarom lukt het dan niet? Mijn idee is dat de toxicologische patiënt van iedereen is en van niemand. De toxicologische patiënt is van de huisarts, de spoedeisende hulp-arts, van de internist, de apotheker en ook een beetje van de cardioloog en de intensivist. En al deze specialismen hebben wel grotere, belangrijkere patiëntengroepen om zich zorgen over te maken. Het is dan ook een zeer noodzakelijke stap dat alle bovengenoemde specialismen zich aan het verenigen zijn in het Platform Klinische Toxicologie om op toxicologisch gebied, specialisme-overstijgend, wetenschappelijk onderzoek te gaan verrichten en gezamenlijk onderwijs te organiseren. Dergelijke nieuwe onderzoeken zouden ook de klinische toxicologie in Nederland eindelijk vooruit kunnen helpen.

Maar toch, laten we niet te veel neer kijken op casuïstische onderzoeken, observationeel, basaal en fundamenteel onderzoek in de toxicologie. Nieuwe antidota (tegengiften) en nieuwe behandelingen ontstaan uit fundamenteel, moleculair begrip over hoe een intoxicatie werkt. Als je weet hoe het werkt, kun je ook bedenken hoe je het kan oplossen. Het Vergiftigingen Informatie Centrum draagt ook haar steentje bij aan deze toxicologische kennis. Ons onderzoek laat zich samenvatten in twee woorden: toxicokinetiek en toxicodynamiek.

### **Toxicokinetiek**

Toxicokinetiek wil zeggen “wat doet het lichaam met een toxische stof?” Anders gezegd, hoe verspreidt een toxische stof zich door het lichaam en hoe wordt het weer uitgescheiden? Dergelijk onderzoek lijkt heel erg op het farmacokinetisch onderzoek van geneesmiddelen waar de ziekenhuisapothekers heel sterk in zijn. Ik zeg “lijkt” omdat het verschil tussen normale, therapeutische doseringen en extreme overdoseringen toch enorme verschillen kan opleveren. Sommige enzymsystemen kunnen helemaal overbelast raken waardoor de afbraak van toxische stoffen veel langzamer kan gaan dan je zou verwachten bij normale doseringen. De piekconcentraties kunnen pas later optreden doordat ook de opname van stoffen, door maximale bezetting van allerlei receptoren, trager verloopt. Maaike Sikma en Claudine Hunault doen dergelijk toxicokinetisch onderzoek aan een middel dat gebruikt wordt om afstoting te voorkomen bij getransplanteerde patiënten. Dit zeer potente stofje, tacrolimus genaamd, geeft bij te hoge concentraties nierschade (niertoxiciteit). We weten uit ons onderzoek dat dergelijke nierschade op de lange termijn geassocieerd is met een slechtere

overleving. Helaas blijkt dat artsen, ondanks het feit dat ze dagelijks tacrolimusconcentraties meten, niet goed in staat zijn om de concentratie van de komende dag te voorspellen. Regelmatig ontstaan er toxische concentraties. Als we toch een model zouden kunnen ontwikkelen waarmee we, in ernstig zieke getransplanteerde patiënten, de tacrolimusconcentraties precies goed kunnen krijgen, zou dat voor deze patiënten een betere overleving opleveren. Bij dit onderzoek worden we gelukkig bijgestaan door de ziekenhuisapothekers Alwin Huitema en Erik van Maarseveen die oneindig veel ervaring hebben met farmacokinetische modellen. Dit onderzoek is een uitstekend voorbeeld van een klinisch probleem wat leidt tot een wetenschappelijke vraag om vervolgens via een promotietraject te leiden tot betere patiëntenzorg. En die heilige graal, dat magische model waarmee we wel de concentratie van de volgende dag kunnen voorspellen, dat hebben we gevonden!

Ernstig zieke patiënten, zoals patiënten op de intensive care, zullen medicamenten anders verwerken dan gezonde vrijwilligers. Dat klinkt heel logisch. Toch is onderzoek naar farmacokinetiek van medicamenten in dit soort patiënten lange tijd niet gedaan. Bij gebrek aan betere informatie werden gegevens, ontleend aan onderzoek bij jonge gezonde vrijwilligers, geëxtrapoleerd naar kritiek zieke patiënten. Dat dit soort magisch denken soms leidt tot enorme fouten, zal niemand verbazen. Samen met ziekenhuisapotheker Roger Brüggemann en intensivist Jeroen Schouten van de Radboud universitair medisch centrum hebben we gekeken naar de farmacokinetiek van verschillende antimicrobiële middelen in intensive care patiënten. Ik geef hier slechts één voorbeeld. Flucloxacilline is een antibioticum dat ingezet wordt bij ernstige *Staphylococcus aureus* infecties. Bij intensive care patiënten leidt de gebruikelijke, intermitterende dosis al snel tot te lage concentraties. Te snel. Geef je echter meer, dan kan je te hoge dalspiegels krijgen die geassocieerd zijn met toxiciteit, zoals een verminderd bewustzijn, nierschade of leverschade.<sup>8</sup> Wil je dit dus goed doseren dan zal je dus met grote regelmaat de concentraties moeten meten. Dit kan momenteel maar in een paar ziekenhuizen in Nederland. Zou het dan niet magisch zijn als we de concentratie van een antibioticum “real time” zouden kunnen meten? Wordt de concentratie te hoog dan wordt de arts door een alarm gewaarschuwd en kan de infusie wat zachter gezet worden. Dit lijkt Hocus Pocus, maar samen met Menno Prins van de

---

<sup>8</sup> Imani et al. Too much of a good thing: a retrospective study of  $\beta$ -lactam concentration–toxicity relationships. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017;72(10):2891–2897

Technische Universiteit Eindhoven zijn we deze droom aan het verwezenlijken. Hij heeft een techniek ontwikkeld waarin de binding van kleine moleculen gemeten kan worden in hele lage concentraties en in “real time”.<sup>9</sup> Hiermee is het dus mogelijk om de concentratie van antibiotica, maar ook vele andere toxische stoffen, te meten.

### **Toxicodynamiek**

Toxicodynamiek wil zeggen “Wat doet het gif met het lichaam?” Pas als we begrijpen wat een stof doet met het lichaam kunnen we een behandeling of een antidotum bedenken. De mens is immer op zoek naar het ultieme geluksdrankje, *Felix Fortunatis* zogezegd. Hierbij heeft hij de onbedwingbare neiging om alles maar te “slikken of te spuiten” en dus hebben toxicologen een schier oneindige populatie patiënten die hen maar blijft verbazen. Denken we net dat we de party drugs snappen, knutselen ze aan het molecuul. Een fluor-atoom erbij en je hebt een hele andere stof met een mogelijk andere werking. Laten we wel wezen, in allerlei schuurtjes en caravannetjes in Nederland zijn mensen, met de chemische kennis van een brugklasser, bezig om nieuwe party-drugs in elkaar te toveren. Dat deze drugs met enige regelmaat vervuild blijken of krachtiger zijn dan ooit bedoeld was, zal niemand verbazen. Dat het met dergelijk gif nog zo vaak goed gaat, mag een klein wonder heten.

---

<sup>9</sup> <https://youtu.be/iIbmrbw62U>





Een drugslab waar XTC gemaakt wordt

Laura Hondebrink van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum doet al jaren fundamenteel onderzoek naar deze nieuwe psychoactieve stoffen. Deze designer drugs hebben soms een andere affiniteit voor receptoren en leiden vaak al bij lagere doseringen tot activatie van hersencellen. Samen met Remco Westerink van het Institute of Risk Assessment Sciences (het IRAS) wordt gekeken naar de effecten van deze nieuwe psychoactieve stoffen op weefsel- en celniveau. Als we dan begrijpen wat deze stoffen doen op celniveau, kunnen we dat ook weer incorporeren in onze behandelingen. Zo werd één van deze nieuwe psychoactieve stoffen, genaamd 4-fluoramfetamine, in de markt gezet als een soort milde ecstasy. Uit ons klinisch follow-up onderzoek bleek echter dat verschillende patiënten ernstige symptomen hadden of zelfs overleden aan hersenbloedingen. Dit onderzoek heeft mede geleid tot het plaatsen van 4-fluoramfetamine op lijst I van de Opiumwet.<sup>10</sup> Het is nu een verboden middel. Inmiddels heeft Anne Zwartsen dit onderzoek voortgezet en zij hoopt

---

<sup>10</sup> Kamerbrief over risicobeoordeling 4-fluoramfetamine, d.d. 7-12-2016



over een ruim jaar te promoveren op de effecten van nieuwe psychoactieve stoffen op monoamine opname in hersencellen.

## Patientenzorg

Waarom doen we al dit onderzoek? Toxicologie heeft maar één doel: de patiënt. Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum adviseert ieder jaar 48.000 medewerkers uit de gezondheidszorg over potentiële vergiftigingen. Daarnaast wordt de website met beschrijvingen van alle stoffen en behandelprotocollen ruim 100.000 keer per jaar geraadpleegd. In bijna de helft van de informatieverzoeken betreft het kleine kinderen in de leeftijd van 0 to 4 jaar.



Bij vergiftigingen die slechts tientallen keren per jaar voorkomen, zal het een individuele informatiespecialist aan de telefoon minder snel opvallen als er een toename is van het aantal meldingen. Om de signalering van dergelijke trends te optimaliseren, beschikt het NVIC over speciale software: een zogenoemd 'Early Warning System'. Dit Early Warning systeem helpt het NVIC om trends in acute vergiftigingen vroegtijdig te signaleren. Het EWS melde

bijvoorbeeld dat verschillende bodybuilders klachten hadden gekregen nadat zij het afslankmiddel Dexaprine® hadden gebruikt. Dit werd gemeld aan de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), die kort daarop Dexaprine® van de Nederlandse markt haalde.<sup>11</sup> Door internet is de wereld echter heel klein geworden en mensen bestellen hun *Felix Fortunatis* gewoon ergens anders.

Toch zijn er ook nog veel intoxicaties waarvan we niet zo goed weten wat we moeten adviseren. In de wetenschappelijke literatuur is er nog te weinig over bekend. In dat geval moeten we follow-up onderzoek doen. Dit houdt in dat iedereen die een bepaalde vergiftiging meldt, wordt teruggebeld zodat we alle verschijnselen en uitkomsten systematisch kunnen vastleggen. Eén voorbeeld ter verduidelijking. Hele volksstammen gebruiken methylfenidaat (Ritalin®) ter verbetering van de concentratie bij ADHD. Echter, misbruik komt ook veel voor. Studenten claimen beter te kunnen studeren en anderen denken een goedkope trip te kunnen hebben door de pillen van broer of zus op te peuzelen. Uiteraard kunnen we adviseren om iedereen maar ter observatie op te nemen in het ziekenhuis, maar dan zouden de spoedeisende hulpen nog verder belast worden. Uit ons follow-up onderzoek bleek echter dat de verschijnselen relatief mild zijn, ook bij hoge doses.<sup>12</sup> Zo kunnen we ons eigen advies toetsen en verbeteren. Ieder jaar doen we zo'n 3 tot 5 van dit soort follow-up onderzoeken.

In ongeveer de helft van de gevallen beoordelen we de intoxicatie als mild en kan de patient thuis blijven. Mochten we dan toch iemand doorverwijzen naar de spoedeisende hulp, wat gebeurt er dan met die patiënten? Worden ze allemaal opgenomen of kunnen ze na een korte observatie weer naar huis? Ook hier hebben we onderzoek naar gedaan. Samen met Douwe Dekker en Karin Kaasjager van de afdeling Acute Interne Geneeskunde hebben we bemerkt dat meer dan de helft van de patiënten die zich melden op de SEH, vervolgens wordt opgenomen. Echter, van de opgenomen mensen wordt 44% nooit behandeld. Zij worden dus puur “ter observatie” opgenomen. Hoewel dit, uit defensief oogpunt, best verdedigbaar is, zou het wenselijk zijn om beter te kunnen voorspellen of behandeling wel of niet noodzakelijk is.<sup>13</sup> Sterker nog, zelfs als patiënten met een zeer ernstige intoxicatie

---

<sup>11</sup> Van Zoelen et al. Computerized Early Warning System for emerging poisonings threatening public health. *Clinical Toxicology* 2014;52(4):296

<sup>12</sup> Rietjens et al. Methylphenidate poisoning: relatively mild symptoms even after high-dose exposure. *Clinical Toxicology* 2017;55(8):941-942

<sup>13</sup> Hondebrink et al. TOXIC study: exposures and outcome of intoxicated patients visiting the emergency department. *Clinical Toxicology* 2016;54(4):493.

opgenomen moeten worden op een intensive care dan blijkt de sterfte in Nederland zeer laag te zijn, slechts 2,1%. Wij ontwikkelden een simpel model wat kan voorspellen welke patiënten echt geen intensive care zorg nodig hebben. Hiermee zou een derde van al die dure intensive care opnames voorkomen kunnen worden.<sup>14</sup> Het model is inmiddels opgepikt en blijkt ook in het buitenland goed te werken.<sup>15</sup>

Tot nu toe hebben we het alleen maar gehad over de individuele patiëntenzorg. Wat gebeurt er als meerdere personen betrokken zijn een chemische of nucleaire ramp? Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum is door de Staat der Nederlanden aangewezen als het centrum voor toxicologische adviezen bij dergelijke calamiteiten.<sup>16</sup> Dat betekent ook dat wij onderdeel uitmaken van het Crisis Expert Team milieu en drinkwater (CET-md), wat weer een onderdeel uitmaakt van het Departementaal Coördinatiecentrum Crisisbeheersing (DCC) van het Ministerie van het ministerie Infrastructuur en Milieu. Concreet komt het erop neer dat we altijd paraat staan om op zeer korte termijn adviezen te kunnen geven. Juist hiervoor is een professionele organisatie met 24/7 telefonische bereikbaarheid, calamiteiten-achterwachten en medisch specialisten als achterwacht onontbeerlijk. Nederland heeft voor calamiteitenbestrijding een enorm netwerk gecreëerd en het NVIC draagt hieraan bij met opleidingen, trainingen en oefeningen. Zo adviseert het NVIC bijvoorbeeld welke antidota en tegengiften er in de calamiteitenvoorraad van het Nationaal Serum Depot opgeslagen moet liggen. In dit depot liggen bijvoorbeeld de antidota voor zenuwgassen zoals Novitsjoks, maar ook de zeldzamere antidota tegen sommige paddenstoelen, toxische alcoholen, slangenbeten of schorpioenensteken.

En over welke patiëntengroep hebben we het nog niet gehad? Inderdaad, de dieren!

---

<sup>14</sup> Brandenburg et al. The need for ICU admission in intoxicated patients: a prediction model. *Clinical Toxicology* 2017;55(1):4-11.

<sup>15</sup> Böll et al. Independent validation of the ICU requirement score in a cohort of acutely poisoned adults. *Clinical Toxicology* 2018;56(7):664-666.

<sup>16</sup> Staatscourant nr. 56698, 27 oktober 2016



Ieder jaar wordt het NVIC bijna 7000 keer benaderd voor advies bij potentieel vergiftigde dieren. Hoewel het meestal gezelschapsdieren betreft, zoals honden, katten en paarden worden we steeds vaker benaderd over runderen en pluimvee. Voor een adequaat advies wordt gebruik gemaakt van de veterinaire specialisten van de Faculteit Diergeneeskunde. Dr Joris Robben, Meredith 't Hoen en Chiara Valtolina staan ons 24/7 bij voor telefonische adviezen aan dierenartsen. De vergiftigingen die we zien bij dieren zijn soms een voorbode van de vergiftigingen die we bij de mensen kunnen verwachten. Maar ook omgekeerd, stoffen die voor humane consumptie gebruikt worden, kunnen ernstige klachten veroorzaken bij huisdieren. Toch wordt er aan intoxicaties bij gezelschapsdieren geen prioriteit toegekend. De maatschappij noch de overheid voelt zich verantwoordelijk voor een goede advisering voor vergiftigde gezelschapsdieren. De professionalisering van de advisering aan dierenartsen blijft “liefdewerk en oud papier”.

## Toekomst

Waarde toehoorders, ik heb u in de afgelopen 45 minuten in een 10-tal verhalen verteld over wat het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum allemaal doet en gedaan heeft. Wat de toekomst brengen zal? Waarzeggerij blijft nog altijd Hocus Pocus. En toch...

... Stel u eens voor het is 911 (“nine-eleven”), een mooie herfstmiddag op 9 november, en u loopt verwachtingsvol het Academiegebouw binnen in de hoop daar een goed verhaal te horen. U geniet van de ambiance, van de mensen en u groet oude bekenden. Even overvalt u

dat “unheimische” gevoel dat er iets niet helemaal in orde is. Maar kort daarop zakt u gerustgesteld achterover, realiserend dat er 24/7 een instituut is dat voor uw veiligheid zorgt.

## Dankwoord

Dames en Heren, dit is werkelijk een magisch moment! Ik sta nu voor u en ben vele mensen dankbaar. Eigenlijk teveel om op te noemen. Dat ga ik dan ook niet doen. Niet allemaal. In de afgelopen 25 jaar ben ik wel een aantal personen tegengekomen die mij enorm beïnvloed hebben.

Het College van bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht dank ik voor het in mij gestelde vertrouwen.

Uiteraard wil ik mijn opleiders bedanken.

Hooggeleerde Van der Wiel. Dit hier is allemaal uw schuld. Wist ik veel wat ik later wilde worden. Misschien moest ik iets algemeen doen. Bijvoorbeeld een “jaartje algemene interne geneeskunde”. In dat algemene jaartje kwam u naar mij toe en vroeg of ik later internist wilde worden. Ik voelde mij vereerd en heb “ja” gezegd. Er zat natuurlijk een klein Cobraatje onder het gras. Ik moest wel onderzoek doen om me te kwalificeren voor de opleiding interne geneeskunde. En zo kwam het dat wij onderzoek zijn gaan doen naar de acute effecten van alcohol en rode wijn op bloedplaatjes. Mening SEH-verpleegkundige hebben we dronken gevoerd onder het mom van de wetenschap. 's Nachts zat ik in het laboratorium te kijken hoe deze bloedplaatjes hechten aan fibrinogeen of aan collageen. Uiteindelijk moesten we ook fundamenteeler onderzoek doen en zo kwamen we terecht op het Thrombosis and Haemostasis Laboratory van hooggeleerde Akkerman. Heren, ik dank u dat u mij de richting van de toxicologie op gestuurd heeft.

Hooggeleerde Kesecioglu. Na allerlei omzwervingen in de algemene interne geneeskunde en infectieziekten voelde de intensive care als “thuiskomen”. Letterlijk! Ik heb meer uren doorgebracht op de IC dan thuis. Maar de intensive care heeft dan ook alles in huis om verslavend te zijn. Natuurlijk kan ik allerlei zaken gaan noemen, zoals technisch

complex, ethisch uitdagend, ... etc., maar de werkelijke reden waarom de IC werkt, zijn de mensen. Het team dat jij daar gevormd hebt is fenomenaal.

En hiermee kom ik tot al mijn dierbare Intensive Care collega's. De meesten ken ik al meer dan 13 jaar. De dingen die wij hebben meegemaakt zouden in mening soap serie als "ongeloofwaardig" worden afgedaan. Jongens, wat ben ik trots op wat jullie allemaal kunnen. Er is werkelijk geen Intensive Care die beter is dan de onze.

Al mijn collega's van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. Jullie hebben zo verschrikkelijk veel kennis van zaken dat ik me af en toe afvraag waarom jullie mij nog benaderen voor advies. Jullie liefde voor intoxicaties en bizarre casuïstiek is legendarisch en de WhatsApp groep explodeert af en toe van alle zaken waar we in geïnteresseerd zijn. Samen naar het toxicologie congres en ons jaarlijkse "labuitje", het zijn zaken waar ik altijd maanden naar uit kijk. Het enige wat ik jullie nog kan toewensen is: "Houd deze passie!"

Hooggeleerde Meulenbelt, mijn voorganger op het NVIC en mijn mentor in praktisch alles. Wat was het toch fijn geweest als je er nog was.

Onderzoekers van de uitkomsten: Diederik van Dijk, Arjen Slooter, Olaf Cremer, Linda Peelen, Hans van Delden, Ivo Soliman, Monika Kerckhoffs, maar ook al mijn collega's bij NICE. Met elkaar zijn we ons gaan richten op uitkomsten in verschillende patiënten populaties. Hoewel we allemaal iets anders analyseren, leren we veel van elkaars methoden. Er is niets zo stimulerend als elkaar vooruit helpen in onderzoek.

Daniël en Marjolein Duisenberg. Daniël, ik mocht, ruim 31 jaar geleden, bij je afkijken bij de lessen Duits. Ik had überhaupt geen idee wat die man aan het voorlezen was. Sindsdien zijn we vrienden en met jou en Marjolein delen we alle life-events. Het is bijzonder dat jullie ook hier weer bij zijn. Recent hebben we 31,2-jarig jubileum in Dublin's best kept secret gevierd. Ik zal er verder niets over zeggen, maar het was weer een "life event"... denk ik?

Maarten en Marieke Rookmaaker. Vrienden sinds het begin van de onze studie. Jullie zorgen ervoor dat ik met beide voeten op de grond blijf staan. Als ik ga zweven omdat ik een leuke publicatie heb "gescoord" weten jullie me weer te kleineren met een voor mij net te



moeilijke rotsklimroute of een bizarre transalpine toer-skitocht waarvan ik al moe word als ik eraan denk. Dank voor jullie vriendschap.

Joke en Dave de Lange, lieve ouders, jullie hebben me geleerd hoe het moet. Hard werken, veel humor, nooit opgeven en vooral stilletjes trots zijn op wat je hebt bereikt. Ik ben uitermate trots op alles wat ik van jullie geleerd heb en ik geniet stilletjes van jullie opa en oma rol waarin ik zoveel van mijn eigen jeugd herken.

Laat ik eindigen met nog een klein beetje magie. Toen ik mijn kinderen vertelde dat ze hier minimaal drie kwartier naar mij moesten luisteren, was hun reactie tekenend: “Wat? Moet ik zo lang naar papa luisteren?” en de puberale variant: “O nee, ik ga dood!” Zo zien jullie maar, met een beetje magie (sommigen zouden het chantage noemen) is het toch gelukt.

Tot slot, Wynia, jij bent mijn eigen Felix Fortunatis en jouw betovering duurt al 23 jaar. Laat het nog maar even duren!

Dames en Heren, ik heb gezegd.

Ik heb gezegd

Dylan de Lange

*The End*