



Douwe H. van der Meer, Arianna D. Pranger, Ilse Jansen, Erik B. Wilms, Hans Kieft en Jan Gerard Maring

- ACHTERGROND** Sinds een aantal jaar is de elektronische sigaret (e-sigaret) in opkomst. De vullingen voor deze e-sigaretten bevatten hoge concentraties nicotine, die bij een inname fataal kunnen zijn.
- CASUS** Een 42-jarige man belandde op de Intensive Care na een hartstilstand. De patiënt had vloeibare nicotine ingenomen, afkomstig uit zeer geconcentreerde nicotinevullingen voor e-sigaretten. Het ambulancepersoneel trof patiënt aan zonder hartritme; na hartmassage en toediening van adrenaline kwam het ritme terug. Bij opname in het ziekenhuis bleek de nicotinespiegel hoog: 3,0 mg/l (referentiewaarden voor een roker zijn 0,01-0,05 mg/l) en zijn neurologische status slecht. Patiënt kreeg een symptomatische behandeling maar overleed uiteindelijk aan postanoxische encefalopathie.
- CONCLUSIE** Nicotinevullingen voor e-sigaretten bevatten hoge concentraties nicotine, wat bij een intoxicatie kan leiden tot ritmestoornissen en uiteindelijk een circulatie-arrest. Omdat enkele milliliters al dodelijk kunnen zijn, dienen intoxicaties met nicotinevullingen als potentieel levensbedreigend te worden beschouwd.

Elektronische sigaretten (e-sigaretten) zijn de afgelopen jaren flink in populariteit gestegen. Inmiddels zijn in de literatuur ook al enkele patiënten beschreven met intoxicaties met de nicotinevullingen voor deze e-sigaretten.¹⁻³ Tot nu toe kwamen nicotine-intoxicaties voornamelijk voor als kinderen per ongeluk sigaretten opaten, of wanneer een patiënt een suicidepoging deed met nicotine-houdende pesticiden.⁴ Wij beschrijven hier de symptomen, de behandeling en het ziektebeloop van een patiënt die bewust de inhoud van een nicotinevulling voor een e-sigaret had ingenomen en daaraan overleed.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt, een 42-jarige man, bekend met een bipolaire stoornis, werd opgenomen in ons ziekenhuis na een hartstilstand. In het uur voorafgaand aan de collaps had de man zijn omgeving verteld dat hij 'vergift' had ingenomen, waarop de omstanders de hulpdiensten belden. Het ambulancepersoneel trof de patiënt 4 min later aan met een EMV-score van 1-1-1 en een asystolie. Tijdens de reanimatie die 10 min duurde werd patiënt geïntubeerd en hij kreeg intraveneus 3 maal 1 mg adrenaline toegediend. Hierop keerde de spontane circulatie terug. Omdat het ecg forse ST-depressies aangaf in II, III, AVF en V4 t/m V6 werd 500 mg acetylsalicylzuur en 5000 IE heparine intraveneus toegediend.

Bij aankomst op de Spoedeisende Hulp was patiënt hemodynamisch stabiel, zijn ecg genormaliseerd en de concentratie hartenzymen in zijn bloed niet verhoogd.

Isala, Zwolle.

Afd. Klinische Farmacie: D.H. van der Meer MSc en

A.D. Pranger MSc, aiossen ziekenhuisfarmacie;

dr. J.G. Maring, ziekenhuisapotheker.

Afd. Intensive Care: I. Jansen MSc, anios intensive care;

dr. H. Kieft, internist-intensivist.

Apotheek Haagse Ziekenhuizen, afd. Klinisch-farmaceutisch:

dr. E.B. Wilms, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog (tevens

Toxicologisch Laboratorium, Den Haag).

Contactpersoon: D.H. van der Meer MSc

(d.h.van.der.meer@isala.nl).

De EMV-score was nog steeds 1-1-1 (geïntubeerde patiënt). Tevens vielen myokloniën op van beide benen en de linkerarm. Een CT-scan van de hersenen toonde een geringe zwelling van het brein. Bij oriënterend bloedonderzoek viel alleen op dat patiënt een lage pH-waarde had van 7,02 (referentiewaarde: 7,35-7,45), een hoog PCO_2 van 9,1 kPa (4,7-6,4) en een hoge lactaatwaarde van 10,7 mmol/l (0,5-2,2), wat werd gecorrigeerd.

Patiënt werd opgenomen op de Intensive Care. Naast de ondersteunende maatregelen dienden wij herhaaldelijk actieve kool toe om verdere absorptie van de nog onbekende ingenomen vloeistof te verminderen.

In het laboratorium werden zowel plasma, urine als de ingenomen vloeistof onderzocht. De roze-oranje stropetige vloeistof zat in een klein donkerbruin glazen flesje zonder etiket. De urinescreening voor 'drugs of abuse' testte positief voor cannabis, maar dit verklaarde de symptomen niet. Bij de GHB-bepaling viel op dat de vloeistof veel glycerol bevatte, een oplosmiddel voor nicotinevullingen. Uitgebreide screening met massaspectrometrie toonde uiteindelijk nicotine aan; het bleek om nicotinevulling voor e-sigaretten te gaan. De nicotinespiegel in het plasma 1,5 h na inname bleek extreem hoog: 3,0 mg/l (referentiespiegels voor een roker: 0,01-0,05 mg/l).⁵

In de daaropvolgende dagen zagen we geen verbetering van het neurologisch beeld. De nicotinespiegel was 25 h na inname niet meer meetbaar. Het elektro-encefalogram toonde het beeld van postanoxische encefalopathie. De controle CT-scan liet nog altijd een globale zwelling van het brein zien. Wij beschouwden de prognose infaust, waarop we een abstinierend beleid afspraken. Patiënt overleed 8 dagen nadat hij de nicotine had ingenomen.

BESCHOUWING

Wij beschrijven een hartstilstand buiten het ziekenhuis bij een hoge nicotinespiegel, direct na inname van vloeibare nicotine afkomstig uit een nicotinevulling voor e-sigaretten. Aangezien er maar korte tijd verstreek tussen inname en de hartstilstand is het aannemelijk dat de nicotine heeft geleid tot een hartritmestoornis met uiteindelijk een hypoxisch circulatie-arrest. Een link tussen nicotine-intoxicaties en een circulatie-arrest is inmiddels enkele malen beschreven, waarbij bij alle patiënten hoge nicotinespiegels werden gemeten (1-4 mg/l).^{6,7}

KINETIEK EN SPIEGELBEPALING

Nicotine wordt na ingestie snel geresorbeerd via het mond- en darmslijmvlies. De biologische beschikbaarheid na orale inname is 20-45%.⁵ De halfwaardetijd is kort: 2 h. In de praktijk wordt daarom de metaboliëte cotinine bepaald als marker voor nicotinegebruik, omdat

deze stof een langere halfwaardetijd heeft. Het is vaak niet direct mogelijk om de nicotine- en cotininespiegels te bepalen. Ook een bepaling achteraf geeft echter een indicatie van de ingenomen hoeveelheid nicotine en daarmee van de potentiële ernst van de intoxicatie. Vanwege de snelle opname en de korte halfwaardetijd is binnen 0,5 tot 1,5 h na inname van nicotine het maximale effect te verwachten. Indien in deze periode geen ernstige symptomen optreden, kan de inname van een toxische hoeveelheid worden uitgesloten.⁸

WERKINGSMECHANISME EN KLINISCHE VERSCHIJNSELEN

Nicotine werkt door binding aan de nicotinerge acetylcholinereceptoren die zijn gelokaliseerd in het centrale zenuwstelsel, de autonome ganglia en de motorische eindplaten. In de autonome ganglia bevinden de nicotinerceptoren zich in de synaps tussen pre- en postganglionaire neuronen van zowel het sympathische als het parasympathische zenuwstelsel.⁹

De dosis-responsrelatie van nicotine is complex; lichte tot matige intoxicaties zijn te herkennen aan misselijkheid en braken, geïnduceerd door binding aan nicotinerceptoren in het braakcentrum en door irritatie van slijmvliezen. Verder zijn hypertensie en tachycardie kenmerkend omdat nicotine een stimulerend sympathisch effect heeft doordat het aan centrale nicotinerceptoren en chemoreceptoren op het hart bindt.

Bij ernstige intoxicaties kunnen hoge nicotineconcentraties centraal leiden tot convulsies en coma. Nicotine zorgt voor voortdurende membraandepolarisatie in de autonome ganglia waardoor een ganglionblokkade ontstaat, wat resulteert in hypotensie, bradycardie en - zoals bij onze patiënt - aritmieën. Hetzelfde mechanisme leidt via de nicotinerceptoren op de motorische eindplaten tot myoklonieën.⁹

Omdat nicotine zo snel in het lichaam wordt opgenomen is de behandeling van nicotine-intoxicaties voornamelijk symptomatisch. Vermoedelijk heeft nicotine ook een enterohepatische kringloop. Herhaald toedienen van actieve kool kan de eliminatie daarom mogelijk versnellen.

CONCENTRATIE NICOTINE IN VULLINGEN EN REGELGEVING

Uit de analyse van de vloeistof die onze patiënt had ingenomen, bleek dat het ging om een zeer geconcentreerde nicotine-oplossing (450 mg/ml). Nicotine in dit soort concentraties wordt online verkocht als 'do it yourself'-navulvloeistof en dient vóór gebruik te worden verdund. Naar schatting nam onze patiënt enkele milliliters van deze vloeistof in, wat overeenkomt met enkele grammen nicotine. Dit is vele malen hoger dan de aangenomen dodelijke dosis van 6,5-13 mg/kg, of 500-1000 mg voor een volwassene.¹⁰ Nieuwe regelgeving in de Europese

Unie limiteert de reguliere verkoop van navullingen tot concentraties van maximaal 20 mg/ml met een volume van 10 ml waardoor één vulling maximaal 200 mg bevat. Online zijn echter nog altijd hogere concentraties verkrijgbaar.

CONCLUSIE

Met de introductie en populariteit van e-sigaretten is vloeibare nicotine laagdrempelig verkrijgbaar. Geconcentreerde oplossingen bedoeld om zelf te verdunnen zijn extra risicovol: enkele milliliters kunnen al een dodelijke dosis nicotine bevatten. Met nieuwe Europese regelgeving verdwijnen hoge concentraties mogelijk van de markt. Toch is het aan te raden om intoxicaties met nicotinevullingen nog steeds als potentieel levensbedreigend te beschouwen.

In deze serie publiceren wij artikelen over roken. De onderwerpen lopen uiteen van de gezondheidseffecten van roken tot de kosten voor de samenleving en de preventie van roken onder jongeren.

LEERPUNTEN

- **In de vullingen voor e-sigaretten kunnen hoge concentraties nicotine voorkomen.**
- **Inname van enkele milliliters van de vullingen voor e-sigaretten kan al dodelijk zijn.**
- **Intoxicatie met nicotinevloeistof kan snel leiden tot hoge nicotinespiegels waardoor mogelijk fatale hartritme stoornissen ontstaan.**
- **De behandeling van nicotinevergiftiging is symptomatisch; mogelijk draagt toediening van actieve kool bij aan de eliminatie.**

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 27 mei 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1591

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1591**

LITERATUUR

- 1 Schipper EM, de Graaff LC, Koch BC, et al. A new challenge: suicide attempt using nicotine fillings for electronic cigarettes. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:1469-71.
- 2 Eberlein CK, Frieling H, Köhnlein T, Hillemacher T, Bleich S. Suicide attempt by poisoning using nicotine liquid for use in electronic cigarettes. *Am J Psychiatry.* 2014;171:891.
- 3 Cervellin G, Luci M, Bellini C, Lippi G. Bad news about an old poison. A case of nicotine poisoning due to both ingestion and injection of the content of an electronic cigarette refill. *Emergency Care Journal.* 2013;9:18.
- 4 Hulzebos CV, Walhof C, de Vries TW. Accidentele inname van sigaretten door kinderen. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 1998;142:2569-71.
- 5 Hukkanen J, Jacob P III, Benowitz NL. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol Rev.* 2005;57:79-115.
- 6 Chen BC, Bright SB, Trivedi AR, Valento M. Death following intentional ingestion of e-liquid. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:914-6.
- 7 Sanchez P, Ducassé JL, Lapeyre-Mestre M, et al. Nicotine poisoning as a cause of cardiac arrest? *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34:475-6.
- 8 Benowitz NL, Jacob P III, Denaro C, Jenkins R. Stable isotope studies of nicotine kinetics and bioavailability. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;49:270-7.
- 9 Zevin S, Gourlay SG, Benowitz NL. Clinical pharmacology of nicotine. *Clin Dermatol.* 1998;16:557-64.
- 10 Mayer B. How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Arch Toxicol.* 2014;88:5-7.