

Verlate CVVHD-behandeling van ernstige lithiumintoxicatie door foutieve interpretatie van laboratoriumwaarden

Welke rol speelt de ziekenhuisapotheker?

E.F. Evers, M.G.W. Barnas en M.J.A. Janssen

Kernpunten

- Een 41-jarige man presenteert zich met een lithiumspiegel van 13,0 mmol/l, dit is meer dan vijfmaal de concentratie waarbij hemodialyse overwogen dient te worden.
- Door een interpretatiefout van de laboratoriumwaarden is de patiënt in eerste instantie *niet* gedialyseerd.
- Na inzage van de gegevens door de ziekenhuisapotheker de volgende ochtend is direct continue venoveneuze hemodialyse gestart.
- De patiënt verlaat zes dagen later klachtenvrij het ziekenhuis.

Lithiumintoxicatie kan ernstige gevolgen hebben. Hemodialyse is een veelgebruikte techniek bij de behandeling van een lithiumintoxicatie. Aan de hand van laboratoriumuitslagen wordt beoordeeld of hemodialyse geïndiceerd is.

Interpretatiefouten door niet opschrijven of verwarren van eenheden komen helaas wel eens voor, zeker wanneer de waarden in kwestie worden gezocht op internet. Bij twijfel over de interpretatie van bloedspiegelbepalingen van geneesmiddelen is de ziekenhuisapotheker specialist bij uitstek. In het geval van lithiumbepalingen gebruiken wij in Europa mmol/l, terwijl in de Verenigde Staten de laboratoriumuitslag in mg/l vermeld staat.

Deze casus is een voorbeeld van een interpretatiefout door verwarren van de eenheden. De casus beschrijft een man met een zeer ernstige lithiumintoxicatie, die verlaat is behandeld met hemodialyse in de vorm van continue venoveneuze hemodialyse (CVVHD). Aan de hand van deze casus blijkt CVVHD een goede behandelmethode te zijn.

Ziektegeschiedenis

De patiënt, een 41-jarige man met in de voorgeschiedenis een depressie en tweemaal een tentamen suïcidii, wordt opgenomen op de afdeling Intensive Care (IC) van het BovenIJ ziekenhuis in verband met een vermoedelijke lithiumintoxicatie. Bij presentatie op de Spoed Eisende Hulp is sprake van misselijkheid, braken, diffuse drukpijn en een verminderd bewustzijn met een totaalscore van 8 op de Glasgow-comaschaal. De patiënt is slecht aanspreekbaar, soporeus, vertoont tremoren en nystagmus en heeft een verminderde huidturgor. Hij heeft een bloeddruk van 110/75 mmHg en een hartslag van 110/min. Er is geen sprake van pijn op de borst en palpities zijn niet aanwezig. Volgens de huisarts was de patiënt sinds een paar uur toenemend onwel, met misselijkheid en braken.

De man gebruikt de volgende medicatie: lithium 400 mg (eenmaal daags 2,5 tablet), oxazepam 50 mg (eenmaal daags 1 tablet), zuclo-penthixoldihydrochloride (Cisordinol) 10 mg (eenmaal daags 1 tablet) en carbamazepine 400 mg ('s ochtends 1 tablet, 's middags 1 tablet, 's avonds 0,5 tablet).

Abstract

Late CVVHD treatment of severe lithium intoxication as a result of incorrect interpretation of laboratory results; the role of the hospital pharmacist

A 41-year-old man presented himself at the emergency department with a chronic lithium (auto)intoxication. His plasma lithium concentration appeared to be 13.0 mmol/l. This is more than five times the recommended haemodialysis concentration. Misinterpretation of the laboratory results led at first to the decision *not* to perform haemodialysis. The next morning, after inspection by the hospital pharmacist, haemodialysis was immediately started using continuous venovenous haemodiafiltration (CVVHD). No complications were shown and the patient was able to leave the hospital without any complaints after six days.

PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(3):69-72

Bij laboratoriumonderzoek van het bij opname afgenomen bloed worden de volgende waarden bepaald (referentiewaarden en eenheid tussen haakjes): C-reactieve proteïne 59 (0-8 mg/l); leukocyten $23,2 \cdot 10^9$ ($3,5-10,5 \cdot 10^9/l$); hemoglobine 11,4 (8,4-10,9 mmol/l); trombocyten $216 \cdot 10^9$ ($150-400 \cdot 10^9/l$); Na^+ 137 (135-145 mmol/l); K^+ 4,6 (3,4-4,7 mmol/l); ureum 8,2 (2,5-6,4 mmol/l); creatinine 260 (60-110 $\mu\text{mol/l}$); bilirubine 16 (< 17 $\mu\text{mol/l}$); alkalisch fosfatase 73 (40-120 IE/l); gammaglutamyltransferase 153 (10-50 IE/l); ASAT 27 (10-40 IE/l); amylase 330 (60-220 IE/l); glucose 9,2 (mmol/l); lithium 13,0 (< 1,5 mmol/l); carbamazepine 5 (4-10 mg/l).

Dit beeld leidt tot de volgende diagnoses: lithiumintoxicatie (mogelijk auto-intoxicatie) met verslechtering van de leverfunctie (zie gammaglutamyltransferase), verslechtering van de nierfunctie en mogelijke pancreatitis (verhoogde amylasewaarde en buikpijn). Er wordt initieel besloten *niet* over te gaan op hemodialyse, de patiënt wordt ter observatie op de IC opgenomen, krijgt vocht toegediend (zoutinfuus) en al zijn medicatie wordt gestopt. Absorptiebeperking door toediening van bijvoorbeeld natriumpolystyreen-sulfonaat en/of totale darmlavage is niet toegepast vanwege de subcomateuze toestand van de patiënt en het risico op aspiratiepneumonie.

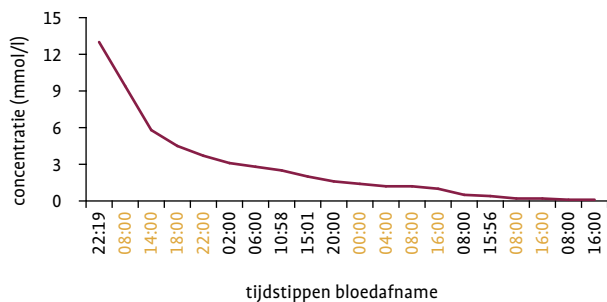
De volgende ochtend constateert de ziekenhuisapotheker een ernstig verhoogde lithiumspiegel en stelt de spoedindicatie voor hemodialyse. Direct wordt CVVHD opgestart (dialysaat 2000 ml; substitutievloeistof 2000 ml; UF 0; bloedflow 150 ml/min; natriumkaliumfosfaat tweemaal 40 mmol/24 uur; kaliumchloride 120 mmol/24 uur). De samenstelling van het dialysaat (berekende osmolariteit: 287 mOsm/l) is: calcium (Ca^{2+}) 1,75 mmol/l; magnesium (Mg^{2+}) 0,5 mmol/l; natrium (Na^+) 140 mmol/l; chloride (Cl^-) 109,5 mmol/l;

lactaat 3 mmol/l; waterstofcarbonaat (HCO_3^-) 32 mmol/l. De patiënt wordt gedurende totaal 39 uur hierop aangesloten.

Na deze 39 uur houdt men de patiënt ter observatie nog vier dagen in het ziekenhuis. Na zeven dagen wordt patiënt klachtenvrij ontslagen. Zoals is te zien uit de geleidelijk dalende lithiumspiegels

Figuur 1

Verloop van de lithiumspiegel in de tijd



Tabel 1

Het lithiumverloop waarbij continue venoveneuze hemodialyse (tot dag 4 omstreeks 05:00 u) als extracorporele eliminatietechniek gebruikt is

Dag	Tijd (uur)	Lithiumspiegel (mmol/l)	Carbamazepine (mg/l)
1	22:19 (binnenkomst patiënt, eerste lithiumbepaling)	13,0	5
2	08:00	9,4	
2	14:00	5,8	
2	18:00	4,5	
2	22:00	3,7	
3	02:00	3,1	
3	06:00	2,8	
3	10:58	2,5	
3	15:01	2,0	
3	20:00	1,6	
4	00:00	1,4	
4	04:00	1,2	
4	05:00 (staken continue venoveneuze hemodialyse)	-	
4	08:00	1,2	
4	16:00	1,0	
5	08:00	0,5	
5	15:56	0,4	
6	08:00	0,2	
6	16:00	0,2	
7	08:00	0,1	
7	16:00	0,1	

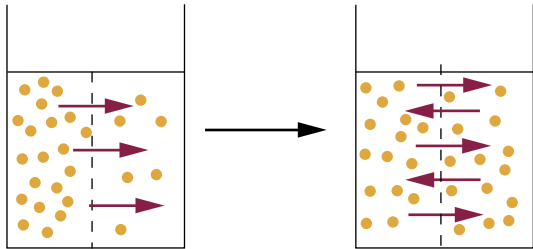
(tabel 1 en figuur 1) is geen sprake geweest van een rebound-effect, wat wel gebruikelijk is bij klassieke intermitterende hemodialyse. De reden voor de vertraagde start met hemodialyse is dat de dienstdoende arts-assistent het RIVM heeft geconsulteerd. Als advies is gegeven dat bij een spiegel "hoger dan 16" hemodialyse overwogen moet worden indien neurologische symptomen en/of nierinsufficiëntie aanwezig is. In de literatuur [1, 2] wordt gesproken over een lithiumconcentratie hoger dan 16,7 mg/l, wat overeenkomt met 2,5 mmol/l. De bepaalde spiegel van deze patiënt is echter 13,0 mmol/l: meer dan vijfmaal zo hoog als de concentratie waarbij dialyse gestart dient te worden! Omdat in het BovenIJ ziekenhuis de lithiumbepalingen standaard door het klinisch-chemisch laboratorium worden bepaald, is de dienstdoende ziekenhuisapotheker helaas niet geconsulteerd. Hierdoor is de interpretatiefout pas de volgende ochtend rechtgezet. Indertijd was de website www.toxicologie.org nog in oprichting en onvoldoende bekend.

Beschouwing

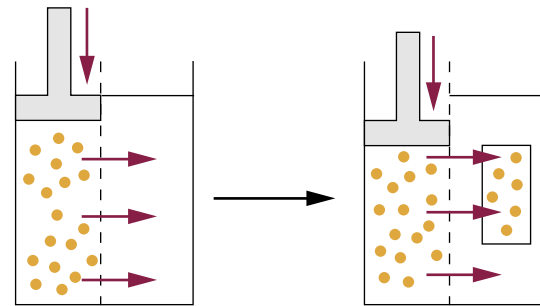
Lithium is een geneesmiddel dat als therapie van eerste keus wordt ingezet bij de behandeling van manie en bipolaire stoornissen, tevens kan het voorgeschreven worden voor moeilijk te behandelen depressie. Symptomen van manie en depressie zullen bij 70-80 % van de behandelde patiënten verbeteren. Lithium is een middel met een nauwe therapeutische breedte, waarvan de plasmaspiegel tussen 0,6-1,2 mmol/l behoort te liggen [1-5]. Door de nauwe therapeutische breedte bestaat een verhoogde mogelijkheid van lithiumintoxicaties. Er worden nog altijd veel gevallen van bewuste dan wel onbewuste lithiumintoxicaties beschreven [1-13]. Zo vermeldt de literatuur dat van de acute intoxicaties 25 % resulteert in sterfte, van de onderhoudstherapieën is dit 9 % [11]. Het is dus van belang de symptomen van een lithiumintoxicatie zo snel mogelijk te herkennen en de intoxicatie te behandelen. De meest voorkomende symptomen van een beginnende lithiumintoxicatie zijn: misselijkheid, braken, tremor, slaperigheid, verwardheid en moeite met spreken. De meest voorkomende symptomen van een intoxicatie in een vergevorderd stadium zijn: bewustzijnsdaling tot coma, asymmetrische spierreflexen, beroerte, huiduitslag, nystagmus, oligurie en anurie [1, 5, 11].

Lithium wordt volledig door de nieren uitgescheiden en volgt dezelfde weg als natrium. In de nier wordt 80 % van de ingenomen hoeveelheid lithium teruggeresorbeerd. Hiervan wordt 60 % in de proximale tubulus teruggeresorbeerd en 20 % in de lüs van Henle [1]. In het vroege stadium van de intoxicatie is het dan ook gebruikelijk de patiënt een infuus natriumchloride 0,9 % te geven om zo de renale klaring te stimuleren [14]. Lithium heeft echter bij de verdeling over het lichaam de voorkeur voor bepaalde organen (nier, schildklier) boven andere (lever, spier) [2]. Het verdwijnen van lithium uit deze organen neemt lange tijd in beslag, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met chronisch lithiumgebruik kan oplopen tot zo'n 60 uur [1, 2]. Zonder accumulatie in desbetreffende organen varieert de eliminatiehalfwaardetijd van lithium tussen 12 en 27 uur. De meeste patiënten zullen herstellen na een lithiumintoxicatie, maar hoe langer een toxische spiegel (> 1,5 mmol/l) aanwezig is, hoe groter de kans op permanente schade. Permanente schade zal zich vooral uiten in zenuwen, nieren en hart, met uiteindelijk als mogelijk gevolg het overlijden van de patiënt [9, 11].

Figuur 2
Hemodialyse door diffusie



Figuur 3
Hemofiltratie door convectie



Wanneer een lithiumintoxicatie wordt geconstateerd, is het zaak het lithium zo snel mogelijk uit het lichaam te krijgen. Lithiumcarbonaat wordt geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal in ongeveer 8 uur, met een bloedspiegelpiek na 1-2 uur [1]. Een tablet met gereguleerde afgifte heeft een bloedspiegelpiek na 4-5 uur. 1-2 uur na inname van de laatste tablet lithiumcarbonaat is maagspoelen (met natriumpolystyrensulfonaat) geïndiceerd, mits de patiënt bij bewustzijn is. Dit middel vormt een verbinding met lithium en verlaat het lichaam via de feces. Wanneer sprake is van een preparaat met gereguleerde afgifte, is volledige darmlavage met propyleenglycol-elektrolytenspoeloplossing geïndiceerd. Het gebruik van actieve kool is niet nuttig, omdat lithium hieraan niet adsorbeert [2]. Volgens Ververs e.a. kan het lichaam zelf 8 % van de ingenomen dosis in 4 uur klaren, terwijl dit 52 % is wanneer hemodialyse wordt uitgevoerd [15]. Dit maakt hemodialyse een zeer effectief middel ter verwijdering van lithium uit het bloed. Het algemene beleid voor starten met hemodialyse of een andere extracorporele techniek, is een spiegel > 2,5 mmol/l en afhankelijk van de symptomen [1, 2, 4]. Op internet bestaat de toxicologische website (www.toxicologie.org) van NVZA en RIVM, waar veel bruikbare en betrouwbare informatie te vinden is met betrekking tot intoxicaties. Van diverse veel bij intoxicatie gebruikte middelen zijn hier monografieën te vinden. Het is verstandig deze site te raadplegen wanneer een intoxicatie zich voordoet [14]. Ten tijde van genoemde casus was de site www.toxicologie.org echter nog onvoldoende bekend en in opbouw.

Extracorporele eliminatietechnieken

Hemodialyse

Bij (acute) hemodialyse wordt het bloed via een canule vanuit de vena femoralis of een vena subclavia, met behulp van een pomp langs een semipermeabele membraan gevoerd. Het principe van hemodialyse is eliminatie van stoffen door diffusie op basis van een concentratieverschil (figuur 2). De optimale renale klaring voor lithium is slechts 10-40 ml/min. Hemodialyse is de effectiefste behandeling gebleken voor ernstige lithiumintoxicaties, omdat er een klaring mee kan worden bereikt van 70-170 ml/min. Een probleem dat zich bij een lithiumintoxicatie voordoet, is dat lithium een rebound-effect kent. Dit wil zeggen dat bij snelle klaring van het extracellulaire lithium, een plotselinge stijging te verwachten is

na het stoppen met hemodialyse [15]. Dit is te verklaren vanuit de wetenschap dat lithium intracellulair wordt opgeslagen en tijdens hemodialyse niet wordt geklaard.

Hemodialyse dient te worden uitgevoerd met waterstofcarbonaat en niet met acetaat [1, 10, 13, 15]. Gedurende hemodialyse met acetaat zal slechts het lithium uit de extracellulaire plasmacomponent worden verwijderd, terwijl bij een hemodialyse met waterstofcarbonaat het lithium uit zowel de extracellulaire als de intracellulaire plasmacomponent wordt verwijderd. Dit werkingsmechanisme voorspelt een groter rebound-effect bij hemodialyse met acetaat dan met waterstofcarbonaat. Nog steeds zal bij hemodialyse met waterstofcarbonaat een rebound-effect te verwachten zijn, want een klassieke hemodialysebehandeling duurt gemiddeld 4 uur, terwijl het vrijkomen van intracellulair lithium wel tot drie dagen kan voortduren. Het optreden van het rebound-effect is een groot nadeel van de toepassing van hemodialyse als extracorporele eliminatietechniek bij de behandeling van een lithiumintoxicatie.

Hemofiltratie

Bij continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH) vindt transport van water en opgeloste stoffen over een membraan plaats op basis van hydrostatische drukverschillen. Deze vorm van transport heet convectie (figuur 3). Bij CVVH wordt continu (24 h/24 h) het bloed gehemofiltreerd en het hemofiltraat wordt vervangen door een substitutievloeistof. Dit heeft als gunstig resultaat dat er geen rebound-effect optreedt wanneer CVVH wordt toegepast [1, 8, 10, 16]. In zeldzame gevallen is CVVH onvoldoende en dient gelijktijdig ook continue dialyse gestart te worden.

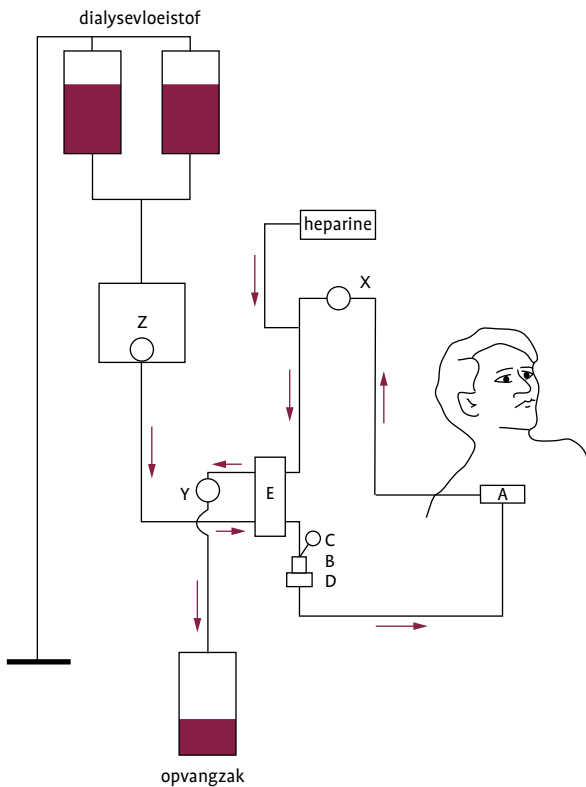
CVVHD

CVVHD is een techniek waarbij continu gedialyseerd kan blijven worden (figuur 4). Net als CVVH worden er continu (24 h/24 h) opgeloste stoffen aan het lichaam onttrokken door middel van veneuze infusen. Voordeel is dat er geen arteriële lijnen geprikt hoeven te worden. Om stolling te voorkomen wordt heparine in een lage dosering geïnfundeed. Zowel bij hemofiltratie als bij hemodialyse leidt men het bloed van de patiënt door een filter. Bij hemodialyse laat men een schone zoutoplossing, dialysaat genoemd, langs de membraan stromen in tegengestelde richting van de bloedstroom en met een snelheid van 500 ml/min. Met CVVHD kan 60-85 l per dag ge-

Figuur 4

Continue venovenueuze hemodialyse

A = toegang tot de vena subclavia; B = veneuze luchtklem;
C = veneuze drukmonitor; D = luchtdetector;
E = dialyseapparaat; X, Y, Z = bloed- en dialysaatpompen.



klaard worden. Het nadeel van deze techniek is dat ze lithiumspiegels niet zo snel verlaagt als hemodialyse en dat anticoagulantia nodig zijn. Het grote voordeel is dat het risico op het gevreesde rebound-effect drastisch is verlaagd [1, 15].

Conclusie

Het eerste leermoment uit deze casus is het gegeven dat er nog steeds interpretatiefouten van laboratoriumuitslagen gemaakt worden, zeker wanneer eenheden niet vermeld zijn. Om het risico op dit soort fouten te verkleinen, dient landelijk eenduidige toxicologiebehandelinformatie gebruikt te worden. In samenwerking tussen de Commissie analyse en toxicologie van de NVZA en het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM zijn monografieën opgesteld van diverse middelen die vaak bij een intoxicatie worden ingenomen. Deze monografieën zijn op te vragen via www.toxicologie.org. Daarnaast pleiten wij ervoor wanneer het om 'cito' geneesmiddelspiegelbepalingen gaat, te allen tijde de (dienstdoende) ziekenhuisapotheker te raadplegen voordat tot bepaling wordt overgegaan. Alleen in dit geval zal de ziekenhuisapotheker betrokken zijn bij aanvraag, rapportage en advisering van de behandeling. In het BovenIJ ziekenhuis worden de lithiumbepalingen standaard

door het klinisch-chemisch laboratorium bepaald. Hierdoor zijn de uitslagen in eerste instantie aan de aandacht van de ziekenhuisapotheker ontsnapt.

Het tweede leermoment is dat deze patiënt met een zeer hoge lithiumspiegel gepresenteerd is (13,0 mmol/l). De patiënt vertoonde na een vertraging van 12 uur toch een ongecompliceerd verloop na 39-urige behandeling met CVVHD. Klassieke intermitterende hemodialyse werd niet toegepast omdat die faciliteit in het BovenIJ ziekenhuis niet aanwezig is. Met CVVHD traden geen belangrijke problemen op. Bij de patiënt is geen rebound-effect opgetreden en hij is na zes dagen klachtenvrij ontslagen. Dit laat zien dat CVVHD, naast klassieke intermitterende hemodialyse, een alternatieve, effectieve methode is ter behandeling van een lithiumintoxicatie.

Drs. E.F. Evers: stagiair-apotheker; drs. M.G.W. Barnas: internist-intensivist; dr. M.J.A. Janssen: ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog; BovenIJ ziekenhuis, Amsterdam.

E.F. Evers is thans tweede apotheker, Apotheek Rypkema, Amsterdam.

Correspondentie: dr. M.J.A. Janssen, Apotheek BovenIJ ziekenhuis, Postbus 37610, 1030 BD Amsterdam.

LITERATUUR

- 1 Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:666-74.
- 2 Denissen JFPM, Tanwir MK, Woei A Sioe WJ, et al. Lithiumintoxicatie: diagnostiek, therapie en preventie. Let op vocht en interacties. *Pharm Weekbl.* 2004;139:1358-62.
- 3 Camus M, Henneré G, Baron G, et al. Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59:583-7.
- 4 Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q J Med.* 1978;47:123-44.
- 5 Yo MSS, Rommes JH, Spronk PE, et al. Lithium, een potentieel gevaarlijk geneesmiddel. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:273-6.
- 6 Beckmann U, Oakley PW, Dawson AH, et al. Efficacy of continuous venovenous hemodialysis in the treatment of severe lithium toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39:393-7.
- 7 Kerbusch T, Mathot RA, Otten HM, et al. Bayesian pharmacokinetics of lithium after an acute self-intoxication and subsequent haemodialysis: a case report. *Pharmacol Toxicol.* 2002;90:243-5.
- 8 Menghini VV, Albright RC Jr. Treatment of lithium intoxication with continuous venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:E21.
- 9 Montagnon F, Saïd S, Lepine JP. Lithium: poisonings and suicide prevention. *Eur Psychiatry.* 2002;17:92-5.
- 10 Peces R, Pobes A. Effectiveness of haemodialysis with high-flux membranes in the extracorporeal therapy of life-threatening acute lithium intoxication. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(6):1301-3.
- 11 Perry PJ. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Affect Disord.* 1996;39:1-6.
- 12 Simard M, Gumbiner B, Lee A, et al. Lithium carbonate intoxication. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1989;149:36-46.
- 13 Szerlip HM, Heeger P, Feldman GM. Comparison between acetate and bicarbonate dialysis for the treatment of lithium intoxication. *Am J Nephrol.* 1992;12:116-20.
- 14 Sjak Shie M, Touw DJ. Monografie lithium. Toxicologie behandelinformatie. www.toxicologie.org. 2004.
- 15 Ververs FFT, Tobé TJM, Meulenbelt J. Hemodialyse en andere technieken. Richtlijnen voor de praktijk. *Pharm Weekbl.* 2003;138:20-5.
- 16 Leblanc M, Raymond M, Bonnardeaux A, et al. Lithium poisoning treated by high-performance continuous arteriovenous and venovenous hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:365-72.