

Kronisk litiumförgiftning kan vara svår att upptäcka



BIRGITTA LUNDHOLM, apotekare
birgitta.lundholm@gic.se



ANNA LANDGREN, överläkare;
båda Giftinformationscentralen,
Stockholm

Giftinformationscentralen kontaktas regelbundet i sin telefonrådgivning angående litiumintoxikationer. Förfrågningarna gäller både patienter som avsevärt intagit enstaka akut överdos och patienter där kronisk förgiftning uppkommit trots normal terapeutisk dosering. Antalet samtal om kronisk förgiftning har ökat de senaste åren.

För att kartlägga omständigheterna kring de kroniska förgiftningsfallen har Giftinformationscentralen för åren 2001–2008 retrospektivt studerat den information som erhållits i samband med telefonförfrågningarna, i vissa fall kompletterad med epikriskopia. Under 2001–2004 konsulterades Giftinformationscentralen om cirka 14 fall årligen; 2005–2008 var antalet det dubbla. För motsvarande period visar försäljningsstatistiken för litium en ökning från 4,3 miljoner DDD (definierade dygnsdoser) 2001 till 5,5 miljoner DDD 2008, dvs en endast måttlig ökning [1].

Under perioden 2001–2008 fick Giftinformationscentralen totalt 168 förfrågningar angående förgiftningar som uppkommit trots oförändrad terapeutisk dosering. Av dessa hade 118 patienter S-litium $\geq 1,5$ mmol/l, dock vanligen < 3 mmol/l. Enligt Giftinformationscentralens erfarenhet föreligger viss risk för allvarliga symtom redan vid koncentrationer kring 1,5 mmol/l vid denna typ av förgiftning, eftersom litium distribuerats och gradvis ackumulerats i olika organ och vävnader [2, 3]. För 40 av patienterna var tillståndet så allvarligt att akut hemodialys rekommenderades för att påskynda eliminationen av litium.

Svårtolkade symtom

Litium är sedan många år förstahands-

medel för behandling av bipolär sjukdom och dess egenskaper och biverkningsmönster är väl kända. I många fall där Giftinformationscentralen kontaktats framgår dock tydligt att symtombilden vid kronisk förgiftning kan vara mycket svårtolkad och att tillståndet inte med självklarhet relateras till den aktuella litiumbehandlingen (Fakta 1). Man kan tala om såväl »patient's delay» som »doctor's delay».

Det förekommer att patienter, trots tilltagande symtom i hemmet, avvaktar flera veckor innan läkarkontakt tas. Långvariga gastrointestinala besvär rapporteras ofta. Andra symtom som

noteras är trötthet, yrsel, tal-svårigheter, personlighetsförändringar och tremor. Vid tilltagande förvirring kan det vara svårt för patienten själv att bedöma sin sjukdomssituation. Försämrad motorik har hos några patienter medfört fallskador, vilket varit den primära orsaken till sjukvårdskontakt.

Även efter ankomst till sjukhus kan en del patienter

vara svårbedömda, och litiumförgiftning är inte alltid den diagnos som ligger närmast till hands. Nedsatt njurfunktion, allmän avtackling och dehydrering såväl som uttalade neurologiska symtom finns noterat bland de fall där Giftinformationscentralen tillfrågats.

De neurologiska symtomen leder ibland till utredning med DT-hjärna, MR-undersökning och lumbalpunktion. En del patienter observeras initialt på grund av symtom som antas höra till den psykiatriska grundsjukdomen. Detta kan förklara varför fortsatt litiumbehandling ibland förekommer även på sjukhuset, och att diagnostiseringen blir fördröjd.

I fall där diagnos och behandling har dröjt beskrivs försämring med tillkomst av medvetslöshet, bradykardi eller anuri under vårdtiden.

Påskyndad elimination

Tidigt insatt behandling för att påskynda eliminationen av litium kan ha avgörande betydelse för symtomutvecklingen och minska risken för sequelae. Patientens njurfunktion, litiumkoncent-

ration och den kliniska bilden är vägledande för terapivalet. Förutom att litium sätts ut följs serumkoncentrationen var 4:e timme, och elektrolytstatus, njurfunktionsprov och diures kontrolleras. Ställningstagande till dialysbehandling finns med tidigt i bedömningen, och det är inte ovanligt att dessa patienter kräver flera dygns intensivvård.

Har patienten endast måttliga icke-progredierande symtom trots toxisk serumkoncentration kan man avvakta med hemodialys, under förutsättning att njurfunktionen är god och S-litium visar sjunkande värden. I dessa fall kan vätskebehandling som leder till ökad diures vara tillräckligt för att påskynda den renala eliminationen. En normal S-natriumnivå behövs för att litiumutsondringen ska vara effektiv.

Dialys är indicerad när behandling enligt ovan visar sig vara otillräcklig och när påtagligt nedsatt njurfunktion, kvarstående höga eller stigande serumkoncentrationer, svåra symtom eller klinisk försämring föreligger. Upprepade hemodialyser kan behövas. Kontinuerlig dialys kan ibland vara ett alternativ eller ett komplement till en inledande behandling med hemodialys [2–4].

Skillnad mot akuta förgiftningar

Utöver kronisk förgiftning, som beskrivs här, finns ytterligare två former av litiumförgiftning: Akut förgiftning hos en person som inte litiumbehandlas respektive akut förgiftning hos en person som behandlas med litium (Fakta 2).

Intag av en enstaka överdos hos den som inte behandlas med litium leder sällan till allvarliga symtom, förutsatt att

Sammanfattat

Antalet förfrågningar till Giftinformationscentralen gällande kroniska litiumförgiftningar har ökat påtagligt.

Symtomen kan vara svårtolkade för såväl läkare och patient som anhöriga.

Dialys är ofta indicerad hos patienter med allvarliga symtom.

Kontroll av S-litium med 2–3 månaders intervall är viktigt, men garanterar inte tidig upptäckt av kronisk förgiftning.

■ fakta 1. Illustrativa fallbeskrivningar

Fall 1 gäller en 75-årig kvinna med bipolär sjukdom och mångårig litiumbehandling. Hypertonibehandling med kandesartan och bendroflumetiazid hade nyligen påbörjats. Hon inkom till sjukhus med yrsel och koordinationsproblem. Initialt fanns misstanke om minor stroke, men MR, EEG och lumbalpunktion var utan anmärkning. Hon skrevs ut till rehabiliteringsklinik dag 12, men återincom akut till sjukhus dag 17 på grund av försämrat allmäntillstånd med uttalade koordinations svårigheter, EKG-förändringar med T-negativitet i flertalet avledningar och sinusbradykardi 50

slag/min, och hon lades in på IVA. S-litium var 3,3 mmol/l, S-kreatinin 121 µmol/l. Giftinformationscentralen kontaktades. Patienten behandlades med kontinuerlig dialys i 2,5 dygn; därefter med fortsatt vätskebehandling för ökad diures. Dag 21 hade S-litium sjunkit till 0,5 mmol/l. Patienten var neurologiskt förbättrad, men trött och hade svårt att stå. Hon kunde senare förflytta sig utan större svårighet.

Fall 2 gäller en 61-årig kvinna med litiumbehandling och som på grund av tonsillit behandlats med penicillin och NSAID de senaste 5 dagarna. Hon hade åtit

och druckit dåligt och fått tilltagande tremor, ostadighet och muskelsvaghet; kunde inte stå på benen. I ankomststatus noterades livliga reflexer, storvågig tremor och muskeltrötthet. S-litium var 2,9 mmol/l, S-kreatinin 155 µmol/l. Litium sattes ut. Rehydrering påbörjades. Följande dag utvecklade hon grav sinusbradykardi med puls 33 slag/minut. Giftinformationscentralen kontaktades. Akut hemodialys sattes in, därefter stabil sinusrytm 50–60 slag/minut. Hon skrevs ut i gott allmäntillstånd dag 5 med normaliserat S-kreatinin.

■ fakta 2. Olika former av litiumintoxikation

Vid lindrig till medelsvår förgiftning ses vanligen gastrointestinala symtom och neurologiska symtom som trötthet, slöhet, yrsel, talsvårigheter, ataxi, nystagmus, tremor och rigiditet. Med ökande intoxikation tillkommer förvirring, agitation, delirium, myoklonier och försämrad njurfunktion. I svåra fall förekommer kramper och medvetslöshet samt arytmer och påverkan på hjärtats retledningssystem såsom ST-förändringar och förlängt QT-intervall. Både utveckling och re-

gress av symtom kan ske långsamt och med förskjutning i förhållande till koncentrationen av litium i serum. Allvarliga symtom kan förekomma även när serumkoncentrationen börjat sjunka, eftersom det är framför allt den intracellulära koncentrationen som avgör symtombilden. Enstaka akut överdos hos patient som inte behandlas med litium ger sällan allvarliga symtom, under förutsättning att njurfunktionen är god och litium elimineras adekvat.

Enstaka akut överdos hos patient som behandlas med litium kan ge allvarliga cirkulatoriska och neurologiska symtom redan efter en måttlig överdos beroende på att dessa patienter redan har en viss halt litium i vävnaderna vid intoxikationstillfället. Kronisk förgiftning. En tidigare välfungerande dosering kan vid nedsatt njurfunktion eller förhållanden som hämmar litiums renala clearance leda till toxiska serumnivåer (Tabellel).

TABELL 1. Terapeutiskt intervall för litium respektive toxisk koncentration vid kronisk litiumintoxikation. (Vid akut intoxikation tolereras högre koncentrationer.)

S-konc av litium	Terapeutisk/toxisk nivå
0,5–0,8 mmol/l ¹	Terapeutiskt intervall för flertalet patienter
0,9–1,2 mmol/l ¹	Behövs för behandling i enstaka fall
>1,2 mmol/l ¹	Risk för intoxikation
>1,5 mmol/l ²	Risk för allvarliga symtom. Eventuell dialys. Symtomutveckling och njurfunktion avgör.

¹ Enligt Fass.

² Enligt Giftinformationscentralens erfarenhet.

eliminationen via njurarna sker adekvat. Är njurfunktionen nedsatt kan allvarliga symtom uppkomma med något dygns fördröjning. Hos en person med pågående litiumbehandling kan däremot en enstaka överdos orsaka allvarliga symtom oavsett njurfunktion [2-4].

Information kan ge tidig upptäckt

Det är välkänt att flera faktorer kan orsaka att en tidigare välfungerande dosering på relativt kort tid ger upphov till toxisk påverkan. Detta kan inträffa både vid förändringar i patientens allmänna hälsotillstånd och vid förändringar i den aktuella medicineringen. Flera läkemedel interagerar med litium så att clearance för litium minskar, vil-

ket leder till en ackumulation och därmed ökad litiumkoncentration [2, 5-10].

Bland de fall där Giftinformationscentralen kontaktats finns exempel där behandling med diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister eller betablockerare nyligen påbörjats. Det förekommer även fall där vätskebrist efter kirurgiska ingrepp, gastroenterit eller andra infektioner har föregått symtomutvecklingen.

Samtliga dessa förhållanden kan resultera i stigande serumvärde för litium utan att njurstatus har varit påverkat vid den senaste rutinkontrollen.

Den snäva terapeutiska bredden hos litium gör att regelbunden kontroll av serumkoncentrationen med 2–3 månaders intervall är rutin för varje patient med denna behandling. Detta garanterar dock inte att toxiska koncentrationer upptäcks i tidigt skede.

För att förhindra uppkomsten av kronisk förgiftning behövs i en del fall både tätare kontroller och noggrann information om tidiga varningssignaler (se aktuell preparattext i Fass).

Om möjligt bör detta även innefatta information till patienternas anhöriga, som kan vara de som först noterar tillkomst av symtom som kan tyda på kronisk litiumförgiftning.

Tidig kontakt med sjukvården för klinisk bedömning och provtagning kan ge snabb diagnostik, varefter handläggningen kan bryta ett förlopp som annars kan medföra risk för allvarliga komplikationer.

■ **Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:** Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. J Am Soc Nephrol. 1999;10:666-74.
2. Waring WS. Management of lithium toxicity. Toxicol Rev. 2006;25(4):221-30.
3. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: A population-based study. J Am Geriatr Soc. 2004;52(5):794-8.
4. Oakley PW, Whyte IM, Carter GL. Lithium toxicity: an iatrogenic problem in susceptible individuals. Aust N Z J Psychiatry. 2001;35(6):833-40.
5. Lang EJ, Davis SM. Lithium neurotoxicity: the development of irreversible neurological impairment despite standard monitoring of serum lithium levels. J Clin Neurosci. 2002;9(3):308-9.

Utmanande saklig
Läkartidningen