

Intravenøs administration af lipid ved forgiftning med lipofilt lægemiddel

Martin Skjønnemand¹, Jens Damgaard-Jensen² & Bo Gottschau²

STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Hillerød Hospital, og
2) Anæstesiologisk Afdeling, Gentofte Hospital,

Betegnelsen *lipid rescue* anvendes internationalt for brug af Intralipid (IL) ved genoplivning.

Vi ønsker med denne statusartikel at udbrede kendskabet til brugen af IL i behandlingen af kardiovaskulært kollaps på baggrund af lipofile stoffer samt at skabe grundlag for videre diskussion af mulige indikationer for IL.

Det beskrives, hvordan IL initialt anvendtes til behandling ved kredsløbskollaps efter lokalanalgetika (LA)-injektion, og at behandlingen i senere år er anvendt ved forgiftning med andre lipofile medicamina.

Systemisk toksicitet ved brug af LA er en frygtet bivirkning blandt anæstesiologer. Alvorlig toksicitet er en sjælden begivenhed. I disse år øges antallet af regionale anæstesier, og antallet af alvorlige bivirkninger må forventes at blive forøget ligefremt proportionalt.

Praksis nu og i fremtiden vedrørende brug af *lipid rescue* diskuteres. Endvidere beskrives og diskuteres problemstillingen omkring den svage evidens og manglende sikkerhedsprofil for *lipid rescue* over for den kasuistisk beskrevne eklatante effekt ved flere lægemiddelforgiftninger.

BAGGRUND

Intralipid markedsføres som fedtemulsion til parenteral ernæring. En 20%-infusionsvæske indeholder 200 g sojaolie og 12 g ægfosfolipider. I forsøg og kasuistikker, der omhandler resuscitation med lipid, er der



FAKTABOKS

Betegnelsen *lipid rescue* bruges internationalt for anvendelse af Intralipid ved genoplivning.

Brug af Intralipid ved lokalanalgetikaindiceret kardiovaskulært kollaps er beskrevet i et antal kasuistikker og kendes blandt anæstesiologer som en behandlingsmulighed, der kan overvejes ved svær lokalanalgetikatoksicitet.

Nye kasuistikker og dyreforsøg tyder på, at Intralipid kan have en plads i behandling af kredsløbskollaps ved forgiftning med andre lipofile medicamina.

Der mangler dokumentation samt bivirknings- og sikkerhedsprofil for behandlingen.

udelukkende anvendt IL og ikke andre lipidopløsninger. De systemiske bivirkninger af LA strækker sig fra forbigående, lette neurologiske symptomer som cirkumoral paræstesi og svimmelhed, over bevidsthedstab og kramper, til behandlingsrefraktært kardiovaskulært kollaps. Alle typer LA kan medføre bivirkninger. De længerevirkende lipofile LA, eksempelvis bupivacain, levobupivacain og ropivacain, øger risikoen for kardiell toksicitet [1]. Som årsager til bivirkninger nævnes accidentiel intravenøs injektion, overdosering eller hurtig systemisk absorption fra injektionsstedet. Den traditionelle håndtering af forgiftning med LA er understøttende behandling af de svigtende organsystemer.

I 1998 viste *Weinberg*, at rotter tåler en betydeligt større dosis intravenøst administreret bupivacain, hvis de umiddelbart inden er givet IL [2].

I 2003 vistes effekt af IL ved genoplivning af hunde med bupivacaininduceret kredsløbskollaps. Hundene i kontrolgruppen (n = 6) blev behandlet med konventionel avanceret genoplivning og døde alle. Hundene i interventionsgruppen (n = 6) blev behandlet som kontrolgruppen, men fik herudover IL og overlevede alle [3].

Den første rapport om brug af IL til human genoplivning er fra 2006 [4]. Efterfølgende er der publiceret et antal lignende kasuistikker blandt andre [5, 6]. Det er karakteristisk for de publicerede kasuistikker, at patienterne havde hjertestop eller svært kredsløbssvigt, der var blevet behandlet efter gældende retningslinjer for avanceret genoplivning. Fælles for kasuistikkerne er den hurtige resuscitation af patienterne med umiddelbar genetablering af stabilt kredsløb i minutterne efter bolusinjektion af IL. I senere kasuistikker er patienter blevet behandlet succesfuldt tidligere i forgiftningens forløb, i to eksempler ved neurologiske symptomer [7, 8].

Resultater fra dyreforsøg og kasuistikker fra 2008/2009 tyder på, at IL har en plads i behandlingen af alvorlige toksiske reaktioner, der er knyttet til andre lægemidler end LA, eksempelvis verapamil og clomipramin [9-12]. Tre kliniske eksempler er succesfuld genoplivning af en 17-årig pige, der havde bupropion- og lamotrigenforgiftning [13], en 18-årig pige, der havde verapamil-, levothyroxin-, losar-

tan- og alkoholforgiftning [14] samt en 61-årig mand med quetiapin- og sertralinforgiftning [15]. Fælles for disse tre eksempler er, at der efter langvarigt konventionelt genoplivningsforsøg blev givet IL. I løbet af minutter efter IL-injektion genetableredes hjerte- og kredsløbsfunktion, og patienterne restitueredes med hastig progredierende normalisering af de vitale funktioner.

I 2009 er der publiceret en kasuistik, hvor IL blev givet med succes til en 32-årig mand med verapamilinduceret kardiovaskulært shock uden hjertestop, som var resistent for konventionel intensivterapi [16].

I England har Association of Anaesthetists siden 2007 anbefalet, at IL overvejes ved svær LA-toksicitet [17]. Det anbefales, at IL findes i umiddelbar nærhed, hvor der anvendes LA i potentielt toksiske doser. Det findes – så vidt vides – ikke anbefalinger vedrørende brug af IL ved forgiftning med andre medicamina.

VIRKNINGSMEKANISME

Virkningsmekanismen for *lipid rescue* er ikke kendt. Der er to fremherskende teorier, som begge er delvist underbyggede. Der er dels den metaboliske teori og dels lipidreservoir (*lipid sink*)-teorien. Princippet i den metaboliske teori er, at kardiomyocytterne primært danner adenosintrifosfat fra metabolisme af frie fede syrer, og IL forbedrer energitilbuddet til den nødlidende celle.

IL-reservoirteorien er, at den hurtigt udvidede lipidfase i plasma binder lipofile stoffer og derved sænker koncentrationen af aktivt lægemiddel til et non-toksisk niveau.

Der er i 2009 lavet et in vitro-studie, i hvilket IL og medialipids evne til at binde bupivakain sammenlignes. Her findes, at Intralipid er Medialipid overlegent. Den kliniske betydning er usikker [18].

DISKUSSION

IL-behandlingen ved livstruende toksiske reaktioner er ny og bygger på mindre dyrestudier og en serie af kasuistiske beretninger om nærmest mirakuløse patientforløb.

Der er ikke udført humane randomiserede forsøg vedrørende IL og forgiftning. Der foreligger heller ikke undersøgelser af sikkerhedsprofilen for behandling med IL. Der er ikke rapporteret bivirkninger i nogle af de publicerede kasuistikker. Der er ikke publiceret kasuistikker, hvor IL er givet, uden at genoplivningen er lykkedes.

Der er publiceret et studie, hvor grise med bupivacaininduceret hjertestop ikke havde bedre overlevelse, hvis avanceret resuscitation suppleredes med IL [19]. Det er det første studie på større dyr, og det



Intralipid hængende på vogn med udstyr til regional anæstesi. I posen findes en simpel vejledning.

sætter spørgsmålstegn ved effekten af behandlingen. Det bemærkes, at man i studiet injicerede en meget stor dosis bupivakain (10 mg/kg) direkte i højre atrium. Desuden blev »standardvejledningen« for IL-behandling ikke fuldt, da bolusinjektion af IL ikke umiddelbart blev gentaget ved manglende effekt.

Der er publiceret et studie, der viser, at kaniners overlevelse ved et hypoksiudløst hjertestop forringes signifikant, hvis IL gives under genoplivningen [20]. Studiet er det første, der antyder en skadelig virkning af IL. Studiets resultater rejser ikke tvivl om de øvrige studier og kasuistikker, hvor IL er brugt ved forgiftningsrelateret kredsløbskollaps. Det understreger nødvendigheden af forsigtighed ved brug af IL. Resultatet af studiet kan tolkes som en støtte til at påbegynde IL-behandling tidligt ved en forgiftning med et lipofilt lægemiddel. Jo tidligere patienten gives IL, des mindre risiko er der for kardiell hypoksi.

De manglende kasuistikker om fejlslagen behandling med IL kan bero på publikationsbias. Problemstillingen accentueres ved, at der er tale om patienter, der ikke genoplives trods langvarigt genoplivningsforsøg med konventionel hjertestopbehandling samt administration af IL. Der vil blandt læger sandsynligvis være ringe incitament til at beskrive et mislykket genoplivningsforsøg, specielt hvis hjertestoppet er iatrogen.

Efter langvarig genoplivning er der flere konkurrerende faktorer, der kan bevirke, at genoplivningen eventuelt ikke lykkes – eller, hvis genoplivning lykkes, at der opstår komplikationer. Det vil være meget vanskeligt på kasuistisk basis at forkaste eller bekræfte effekten af IL. Man må klart opfordre til, at enhver brug af IL publiceres og i hvert fald rapporteres

 TABEL 1

Vejledning for Intralipid.

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Giv en intravenøst administreret bolus Intralipid 20%, 1,5 ml/kg over et minut |
| Fortsæt avanceret genoplivning efter vanlig algoritme |
| Begynd en intravenøst administreret infusion af Intralipid 20% med 0,25 ml/kg/min |
| Gentag bolusinjektion to gange med fem minutters interval, hvis tilfredsstillende cirkulation ikke er genoprettet |
| Øg efter yderligere fem minutter infusionen til 0,5 ml/kg/min, hvis tilfredsstillende cirkulation ikke er genoprettet |
| Fortsæt infusion til der er genoprettet stabil cirkulation |

Kilde: [17].

 TABEL 2

Forfatterens overvejelser omkring indikationer for behandling med Intralipid.

| |
|---------------------------------------------------------|
| <i>Stærke indikationer</i> |
| Hjertestop pga. lokalanalgetika |
| Ustabilt kredsløb/arytmi pga. lokalanalgetika |
| Hjertestop pga. lipofilt lægemiddel |
| <i>Mulige indikationer</i> |
| Ustabilt kredsløb/arytmi pga. lipofilt lægemiddel |
| Generaliseret krampeanfald > 1 min pga. lokalanalgetika |
| <i>Relativ kontraindikation</i> |
| Hypoksiudløst hjertestop |

på den dertil dedikerede hjemmeside. Det gælder ikke mindst tilfælde, hvor IL er brugt uden den ønskede effekt.

Et guldstandardstudie vil være vanskeligt at gennemføre. Der er store etiske problemstillinger dels ved inklusionen af inhabile patienter, dels ved i et forsøg at bruge et stof hvis sikkerhedsprofil er ukendt, og dels ved at undlade at behandle med et stof, som kasuistisk er entydigt beskrevet med effekt over for det, en patient er ved at dø af. Desuden er der praktiske problemer. Det totale kollaps efter LA-injektion er en sjælden begivenhed, og situationen omkring en sådan patient vil ofte ikke være egnet til proceduren omkring et videnskabeligt forsøg. I det akutte forløb ved andre lægemiddelforgiftninger er det ofte umuligt at fastslå, hvilke stoffer der er taget. Da der er grund til at tro, at IL alene er indiceret ved forgiftning med lipofile stoffer, vil usikkerhed om forgiftningens art forhindre en eventuel behandling. Vides det derimod, at der er tale om forgiftning med et lipofilt stof, kan det med den nuværende viden forekomme uetisk ikke at instituere IL-behandling ved behandlingsrefraktært hjertestop.

Der er sket et skred i retning af at give IL tidligere i forgiftningernes forløb. Det, kombineret med udbredelsen af kendskab til *lipid rescue*, vil sandsynligvis øge antallet af patienter, der gives IL. De etiske og sikkerhedsmæssige dilemmaer ved behandlingen bliver større i takt med, at IL gives til mindre syge patienter. Når stoffet gives til en patient i behandlingsrefraktært hjertestop, kan argumentet »hvad mere skade kan der ske« være gyldigt. Det er noget andet at give behandlingen til en patient med neurologiske symptomer efter LA, eller til en verapamilforgiftet patient, som har atrioventrikulært blok, hypotension og konfusion, men stadig er på egne konditioner. I **Tabel 1** ses et forslag til vejledning for behandling med IL.

Ligesom der i Storbritannien er indført kliniske retningslinjer for brug af IL, er det forfatterens opfattelse, at en lignende anbefaling kunne gælde i Danmark. **Tabel 2** viser forfatterens overvejelser omkring indikationer for IL-behandling.

KONKLUSION

Der mangler evidens for behandlingen med IL, men tyngden af kasuistiske beretninger er både betydende, voksende og entydig – og dermed svær at overse. Det er tvivlsomt, om der kan skabes evidens i form af et guldstandardstudie. Der mangler en sikkerhedsprofil for behandlingen. Det er vigtigt at rapportere al anvendelse af IL.

Det er væsentligt at inddrage flere lægelige specialer i den videre diskussion af, hvornår IL kan overvejes. Der vil sandsynligvis være uenighed, hvilket belyser den etiske kompleksitet i at benytte en behandling, der videnskabeligt er spinkelt underbygget, men på den anden side synes at være lovende for en lille patientgruppe. Det bemærkes, at forgiftning ikke er en godkendt indikation for IL. Derimod er akutte shocktilstande en kontraindikation. Der er således tale om at benytte et lægemiddel på en ikkeregistreret indikation.

På grund af ovenstående problemstillinger bør behandlingsindikationen stilles af en speciallæge. Det vil muligvis i nogle tilfælde forsinke indgiften af IL.

Forfatterne vil ikke forgive at have et klart svar på de beskrevne problemer. Man må konkludere, at der foreligger utilstrækkelig evidens og opfordre til, at der gennemføres flere studier. Det vil være gavnligt med diskussion fra de faglige selskaber både som meningsudveksling mellem læserne og som anbefaling af eller advarsel mod brugen af IL.

KORRESPONDANCE: Martin Skjønnemand, Odinsvej 18, 2800 Kgs. Lyngby
E-mail: martins@nypost.dk

ANTAGET: 4. august 2009

FØRST PÅ NETTET: 8. februar 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- Weinberg GL. Current concepts in resuscitation of patients with local anesthetic cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:568-75.
- Weinberg GL. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
- Weinberg GL, Ripper R, Feinstein DL et al. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:1998-2002.
- Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GE et al. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
- Litz RJ, Popp M, Stehr SN et al. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
- Warren JA, Thoma RB, Georgescu A et al. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008;106:1578-80.
- Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007;107:516-7.
- McCutchen T, Gerancher JC. Early lipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:178-80.
- Bania TC, Chu J, Perez E et al. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium and saline. *Acad Emerg Med* 2007;14:105-11.
- Perez E, Bania TC, Medlej K et al. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* 2008;15:1284-9.
- Tebutt S, Harvey M, Nicholson T et al. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006;13:134-9.
- Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49:178-85.
- Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Caillelo DP et al. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412-5.
- <http://lipidrescue.squarespace.com/post-your-cases/post/633455> (6. juni 2009).
- Finn SD, Uncles DR, Willers J et al. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 2009;64:191-4.
- Young AC, Velez Li, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80:591-93.
- www.aagbi.org/publications/guidelines/docs/latoxicity07.pdf (6. juni 2009).
- Mazoit Jean-Xavier. Binding of long-lasting local anesthetics to lipid emulsions. *Anesthesiology* 2009;110:380-6.
- Hicks Shawn. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009;111:138-46.
- Harvey M, Cave G, Kazemi A. Intralipid infusion diminishes return of spontaneous circulation after hypoxic cardiac arrest in rabbits. *Anesth Analg* 2009;108:1163-8

Risiko for affektiv lidelse ved multipel sklerose

Elsebeth Nylev Stenager², Kurt Bjerregaard Stage¹ & Egon Stenager³

Adskillige undersøgelser har vist, at multipel sklerose (MS) er forbundet med en øget risiko for affektiv lidelse og en øget selvmordsrisiko [1-6]. Formålet med den aktuelle statusartikel er at komme med forslag til opdatering af de danske retningslinjer for udredning og behandling af affektiv lidelse hos MS-patienter på baggrund af internationale rekommandationer [7].

PRÆVALENS

Variationen i prævalensen af depression hos MS-patienter er stor og afhænger af, i hvilken klinisk sammenhæng patienterne indgår. I et canadisk studie fandt man på baggrund af en befolkningsundersøgelse, der var baseret på 115.071 personer, som blev screenet med The Composite International Diagnostic Interview Short Form for Major Depression, at 25,9% af de 18-45-årige MS-patienter havde depression, hvilket var en fordobling i forhold til baggrundsbefolkningen [1]. *Chavastiak et al* [2] undersøgte medlemmer af MS-patientforeningen i Kings County, Washington State, USA, med et spørgeskema. De fandt, at 41% af patienterne havde depression vurderet med Center for Epidemiological Studies – Depression Scale (CES-D) > 16. I alt 29% havde moderat til svær depression, CES-D > 21. I en ny dansk undersøgelse [3] fandt man, at patienter, der var diagnosticeret

med MS, havde en 4,75 gange så stor sandsynlighed for at få udskrevet antidepressiv medicin end en alders- og køns- og kalendermatchet kontrolgruppe fra baggrundsbefolkningen. Der er således stor forskel på prævalensen af depression afhængigt af, i hvilken klinisk sammenhæng og med hvilket redskab prævalensen er vurderet.

ÆTIOLOGI

Depression

Ætiologien til depression hos MS-patienter kan for ca. 40% forklares af organiske skader, der er påvist ved magnetisk resonans (MR)-skanning (**Figur 1**). Andre forklarende forhold kan være de psykosociale forhold, herunder usikkerhed og bekymring i forhold til

STATUSARTIKEL

1) Psykiatrisk Afdeling, Odense Universitets-hospital,
2) Institut for Helse-tjenesteforskning og Institut for Regional Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet, og
3) Syddjysk Scleroseklinik (Sønderborg, Esbjerg Vejle)



FORKORTELSER

BDI = Beck Depression Inventory
CBT = kognitiv adfærdsterapi
CES-D = Center for Epidemiological Studies – Depression Scale
ECT = elektrokonvulsiv behandling
HAM-D = Hamiltons depressionsskala
MDI = Major Depression Inventory
MS = multipel sklerose
SSRI = selektive serotoningenoptagelseshæmmere
TCA = tricyklisk antidepressivum