

Laboratoriumonderzoek bij icterus

Laboratoriumonderzoek is een onmisbaar en veelgebruikt onderdeel van het aanvullend onderzoek in de geneeskunde, dat een belangrijke bijdrage levert aan de diagnostiek, het monitoren van het beloop van een ziekte of behandeling. Interpretatie hiervan is echter nog niet zo eenvoudig en de klinische presentatie is hierbij essentieel. Welke labwaarden worden waarom aangevraagd en welke conclusies kunnen hieruit getrokken worden? Dit artikel richt zich op lever- en galweggerelateerde labuitslagen aan de hand van een casus.

Casus

Via de huisarts wordt een patiënt doorgestuurd naar de internist wegens bovenbuikklachten. Het betreft een man uit 1938 met een medische voorgeschiedenis van een appendectomie en een in 2006 curatief geresecteerd coloncarcinoom. Recent is hij behandeld voor een luchtweginfectie met Augmentin.

Anamnese

De patiënt vertelt sinds een aantal weken een continu pijnlijk, zeurend gevoel in de bovenbuik te hebben, dat

zo af en toe toeneemt in ernst, maar niet uitstraalt. Hij is regelmatig misselijk, maar geeft niet over. Zijn eetlust is afgenomen en hij heeft het idee enigszins afgevallen te zijn. Hij heeft geen last van zuurbranden en heeft geen koorts gehad. Zijn ontlastingspatroon is onveranderd en er zijn geen klachten van de mictie. Het is hem wel opgevallen dat zijn ontlasting licht van kleur is geworden (hij beschrijft het als de kleur van stopverf) en dat zijn urine heel donker is ('het lijkt wel thee, dokter'). Vergelijkbare eerdere episodes van deze pijn herkent hij niet en er bestaat geen relatie van de pijn met de maaltijd. Hij is erg bang dat het te maken heeft met het coloncarcinoom uit 2006. Er zijn geen klachten van kortademigheid, maar wel hoest hij regelmatig. Dit is echter na de recente antibioticakuur die hij heeft gehad fors afgenomen. Hij rookt een pakje sigaretten en drinkt drie eenheden alcohol per dag.

LICHAMELIJK ONDERZOEK

Bij lichamenlijk onderzoek wordt een niet acuut zieke man gezien die duidelijk geel ziet in zijn oogwit en een gele verkleuring heeft van zijn buikhuid. De vitale parameters (bloeddruk, pols, temperatuur) zijn normaal. Er zijn wat rhonchi over de longen. Bij palpatie van de buik is er drukpijn in de gehele bovenbuik, maar er worden geen weerstanden gevoeld.

AANVULLEND ONDERZOEK

Met behulp van aanvullend onderzoek moet nu verder naar de onderliggende oorzaak van de pijnlijke icterus gezocht worden. Gezien de pijn wordt differentiaaldiagnostisch vooral gedacht aan galstenen of een maligniteit. Ook een medicamenteuze oorzaak van de icterus na gebruik van Augmentin is zeker niet uitgesloten, want bij een acute hepatitis kan de patiënt vage bovenbuikklachten ervaren door kapselrek van de lever. Nog

LINDA BECUDE, coassistent werkzaam op Interne geneeskunde, Diaconessenhuis te Leiden

LEERDOELEN

Na het lezen van dit artikel:

- kent u de achtergrond van verschillende laboratoriumwaarden;
- kunt u laboratoriumonderzoek rondom de lever en galwegen interpreteren;
- kent u de belangrijkste differentiaaldiagnose bij geelzucht;
- hebt u een idee van een diagnostisch pad van klacht tot diagnose.

TREFWOORDEN

labinterpretatie, leverenzymen, icterus, bilirubine, ALAT, ASAT, γ -GT, AF, amylase, pancreaskopcarcinoom

KENNISTOETS ¾ **STUDIEPUNT**

STOPVERFFECES EN THEEKLEURIGE URINE

Het geconjugeerde bilirubine dat zich in gal bevindt, wordt uitgescheiden in het duodenum en wordt daar door darmbacteriën verder afgebroken tot urobilinogeen. Een deel wordt vervolgens geoxideerd tot urobiline (ook wel: stercobiline) en wordt in die vorm gescheiden met de feces (figuur 4). Dit urobiline is verantwoordelijk voor de bruine kleur van de ontlasting. Een ander deel van het urobilinogeen wordt opgenomen door de darmen in de bloedbaan en vervolgens door de lever opnieuw uitgescheiden als bilirubine met de gal. Het urobilinogeen dat onveranderd de lever passeert wordt in de vorm van urobilinogeen door de urine uitgescheiden en is, na oxidatie tot urobiline, verantwoordelijk voor de gele kleur van urine. Deze cyclus wordt ook wel de enterohepatische kringloop genoemd. Volledige obstructie van de galwegen zorgt ervoor dat gal niet meer in de darmen uitgescheiden kan worden. Er vindt geen kleuring van de feces plaats door gevormd urobiline, met als gevolg witte, vette ontlasting: stopverffeces. Een deel van de verhoogde bilirubineconcentratie in het bloed, die is ontstaan door de obstructie, wordt alsnog uitgescheiden via de urine. Urine kleurt daardoor donkerder aan dan gebruikelijk, zo donker als thee of cola. De theekleurige urine en de stopverffeces zijn typische kenmerken van obstructie van de galwegen.

voordat beeldvormend onderzoek, zoals een echo of CT-scan, van de buik wordt ingezet, wordt begonnen met bloedonderzoek. Er zijn vele bloedwaarden die bepaald kunnen worden, maar welke zijn nu van belang bij deze patiënt met pijn in de bovenbuik en geelzucht? Om niet willekeurig en wellicht overbodig onderzoek te doen is het allereerst belangrijk te bedenken welke diagnoses waarschijnlijk zijn en welke veranderingen deze kunnen teweegbrengen in het bloed.

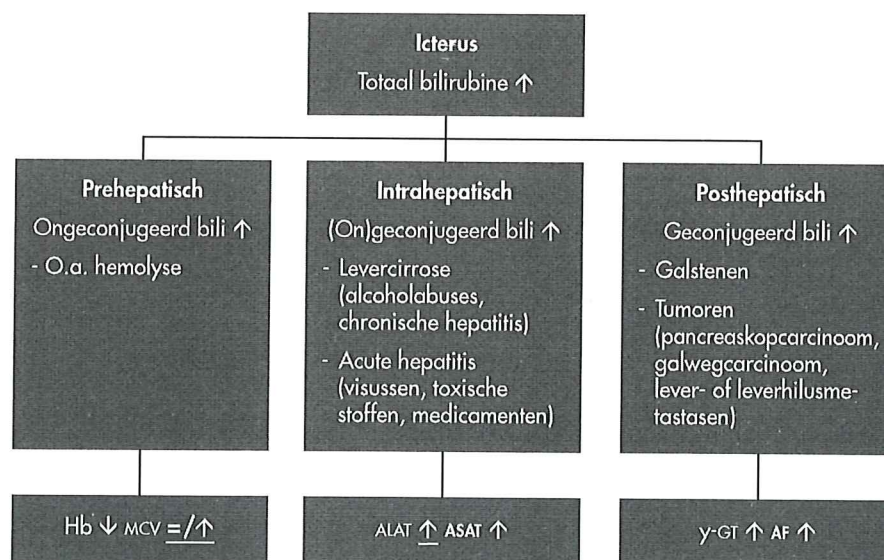
Differentiaaldiagnose bovenbuikpijn

Bovenbuikpijn heeft een zeer uitgebreide differentiaal-diagnose. Niet alleen de organen in de bovenbuik (lever, galblaas, galwegen, dikke en dunne darm, milt, alvleesklier, maag, aorta) kunnen bovenbuikpijn veroorzaken. Ook aandoeningen aan hart en longen staan in de differentiaaldiagnose. De icterus maakt de differentiaaldiagnose echter een stuk smaller. Bij deze patiënt met pijn in de bovenbuik en de daarbij ontstane geelzucht wordt als snel gedacht aan een oorzaak gelegen in de lever of galwegen.

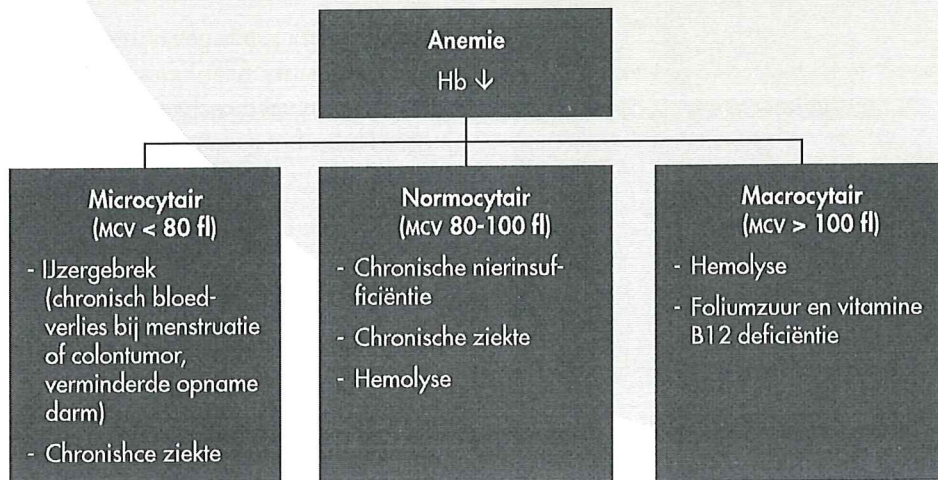
Oorzaken icterus

Icterus wordt veroorzaakt door een te hoog bilirubinegehalte in het bloed. Bilirubine is geel/groen van kleur en bij hoge serumconcentraties zal het zich stapelen in onder andere de huid en de sclerae, wat goed te zien was bij onze patiënt. Bilirubine is een afbraakproduct van de rode bloedcel (erythrocyt) en wordt, nadat er een omzetting heeft plaatsgevonden in de lever (conjugatie), naar de darmen afgevoerd via de galwegen. Het geconjugeerde bilirubine komt terecht in de feces.

Een verandering in één van deze drie stappen (verhoogde afbraak van erythrocyten, een gestoorde omzetting in de lever, een gestoorde afvoer) kan een verhoging van het bilirubine in het serum veroorzaken. Anato-



Figuur 1 Prehepatische, intrahepatische en posthepatische indeling van icterus en daarbij behorende diagnoses en afwijkende laboratoriumbevindingen.



Figuur 2 Indeling van anemie op basis van het MCV en de daarbij behorende oorzaken.

misch/pathofysiologisch wordt icterus respectievelijk ingedeeld in prehepatisch (afbraak), hepatisch (omzetting), en posthepatisch (afvoer) (figuur 2).

De belangrijkste prehepatische oorzaak is hemolyse, ofwel een verhoogde afbraak van erythrocyten. Er zijn vele oorzaken voor hemolyse, maar het voert te ver om hierop dieper in te gaan en het valt buiten het bestek van dit artikel. De medicamenteus geïnduceerde hemolyse door Augmentin moet wel genoemd worden. Dit gaat echter niet gepaard met bovenbuikpijn.

Intrahepatische icterus kan verklaard worden door leverziekten zoals cirrose door alcohol (de alcoholanamnese kan onbetrouwbaar zijn) of een andere chronische leverziekte die tot cirrose kan leiden en nog niet gediagnosticeerd is (auto-immuun, viraal, steatose, primaire biliaire cirrose, primaire scleroserende cholangitis, stapelingsziekte). Ook een acute hepatitis kan echter gepaard gaan met icterus, zoals een virale hepatitis of een toxische hepatitis (Augmentin!). Daarnaast kan Augmentin (en veel andere medicamenten) een intrahepatische galafloedbelemmering veroorzaken in de kleine galwegen, de zogenaamde intrahepatische cholestase.

Posthepatische icterus ontstaat door bijvoorbeeld galstenen of tumoren die de galwegen obstrueren. Een carcinoom van de galwegen of een pancreaskopcarcinoom, lever- of leverhilusmetastasen van het eerdere coloncarcinoom van de patiënt of een eventueel longcarcinoom, kan hiervan de oorzaak zijn (figuur 3).

Er zijn dus vele verklaringen waarbij laboratoriumonderzoek een goede aanvulling is in de verdere differentiatie. Belangrijke bloedonderzoeken rondom ziekten van de lever en galwegen en bovenbuikklachten bevatten de bepaling van het hemoglobine (Hb), de gemiddelde grootte van de rode bloedcel (mean corpuscular volume, MCV), bilirubine, ASAT, ALAT, AF, γ -GT en amylase. Deze

worden hierna kort besproken om een beter beeld te krijgen van de indicaties waarom deze specifieke laboratoriumbepalingen worden aangevraagd en hoe het komt dat deze kunnen afwijken bij verschillende ziektebeelden.

Bloedonderzoek

Hemoglobine en MCV

Het Hb wordt in dit geval bepaald om te kijken of er al dan niet sprake is van bloedarmoede (anemie) (tabel 1). Hemoglobine bevindt zich in de erythrocyt. Bij een Hb-gehalte onder de 7,5 mmol/L bij vrouwen en onder de 8,5 mmol/L bij mannen wordt van een anemie gesproken. Er zijn meerdere oorzaken voor een anemie die onderverdeeld kunnen worden in drie hoofdgroepen: 1) een gestoorde/verminderde aanmaak, 2) een verhoogde afbraak of 3) een verhoogd verlies van erythrocyten. Het MCV is het gemiddelde volume van de erythrocyten en helpt bij het verder differentiëren van de oorzaken van anemie. Hierin wordt een microcytaire (laag MCV: < 80 fl (femtoliter (10^{-15} l))), normocyttaire (normaal MCV: 80-100 fl) en een macrocytaire (hoog MCV: >100 fl) anemie onderscheiden (figuur 2).

De meest voorkomende oorzaak van een microcytaire anemie is ijzerebrek. Dit kan komen doordat er niet voldoende ijzer via de voeding wordt opgenomen in de darmen, maar veel vaker wordt de oorzaak gevonden in chronisch bloedverlies. Bij vrouwen wordt dit vaak gezien tijdens de menstruatie. Op latere leeftijd moet ook zeker gedacht worden aan bloedverlies vanuit de darmen dat langzaam en onopgemerkt kan ontstaan door bijvoorbeeld een colontumor.

Een anemie die wordt veroorzaakt door een verhoogde afbraak van erythrocyten noemt men hemolytische anemie, waarbij een normocytair of macrocytair bloedbeeld wordt gezien. Bij een verhoogde afbraak van de erythro-

| Referentiewaarden bloedbepalingen | | |
|-----------------------------------|--------|--------|
| Hb, mannen | 8,5-11 | mmol/L |
| Hb, vrouwen | 7,5-10 | mmol/L |
| MCV | 80-100 | fl |
| Totaal bilirubine | <17 | µmol/L |
| Geconjugueerd bilirubine | <5 | µmol/L |
| ASAT | <45 | U/l |
| ALAT | <42 | U/l |
| γ-GT, mannen | <45 | U/l |
| γ-GT, vrouwen | <35 | U/l |
| Alkalische fosfatase | <125 | U/l |
| Amylase | 30-160 | U/l |

Tabel 1 Referentiewaarden van bloedbepalingen.

cyten komt veel bilirubine vrij dat zich klinisch uit als geelzucht. Meestal moet het bilirubine dan wel boven de 40 micromol/L zijn, maar vaker is het nog een stuk hoger. Andere oorzaken van een macrocytaire anemie zijn een foliumzuur- en/of vitamine B₁₂-deficiëntie. Bij een normocytaire anemie kan gedacht worden aan een chronische nierinsufficiëntie. Het mechanisme hierachter berust op een tekort aan het in de nier geproduceerde erythropoëtine (EPO), een hormoon dat de aanmaak van erythrocyten in het beenmerg stimuleert. Chronische ziekten leiden doorgaans altijd tot een normocytaire anemie, maar ook een microcytaire anemie kan ontstaan. Veelvoorkomende chronische ziekten zijn kanker en allerlei inflammatoire aandoeningen, zoals reumatoïde artritis of chronische darmziekten. Ook acute en chronische infecties gaan gepaard met een normocytaire anemie. Het mechanisme achter de normocytaire en microcytaire anemie bij chronische aandoeningen is waarschijnlijk een combinatie van remming van het beenmerg en een gestoorde ijzerinbouw in de erythrocyt. Ook een verhoogde afbraak speelt een rol.

Bilirubine

Zoals gezegd is geelzucht een uiting van een verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, waarbij bilirubine een afbraakproduct is van hemoglobine dat zich in de erythrocyt bevindt. Bij afbraak van de erythrocyt komt bilirubine vrij en wordt, wanneer gebonden aan albumine, getransporteerd naar de lever. In de lever wordt het in water slecht oplosbare bilirubine omgezet in een wateroplosbare vorm, zodat dit afvalproduct via de lever en de nieren uitgescheiden kan worden. Het omzettingsproces in de lever wordt conjugatie genoemd. Bij aantasting van de levercel of door een galwegobstructie kan het bilirubine niet naar behoren worden afgevoerd en zal 'weglekken' naar de circulatie. In het eerste geval verloopt de conjugatie in de levercel niet optimaal en zal vooral het ongeconjugeerde bilirubine

stijgen. In het tweede geval treedt het probleem pas op na de conjugatie, maar kan het geconjugeerde bilirubine niet afvloeien via de galwegen. Een toegenomen geconjugueerd bilirubinegehalte in het bloed is het gevolg. Aan de hand van het bilirubine en de mate van conjugatie, die we in het lab gemakkelijk kunnen bepalen, kunnen we differentiëren of het probleem zich voordoet in de lever of in de galwegen (lees: na de lever).

Aspartaat- en alanine-aminotransferase (ASAT en ALAT)

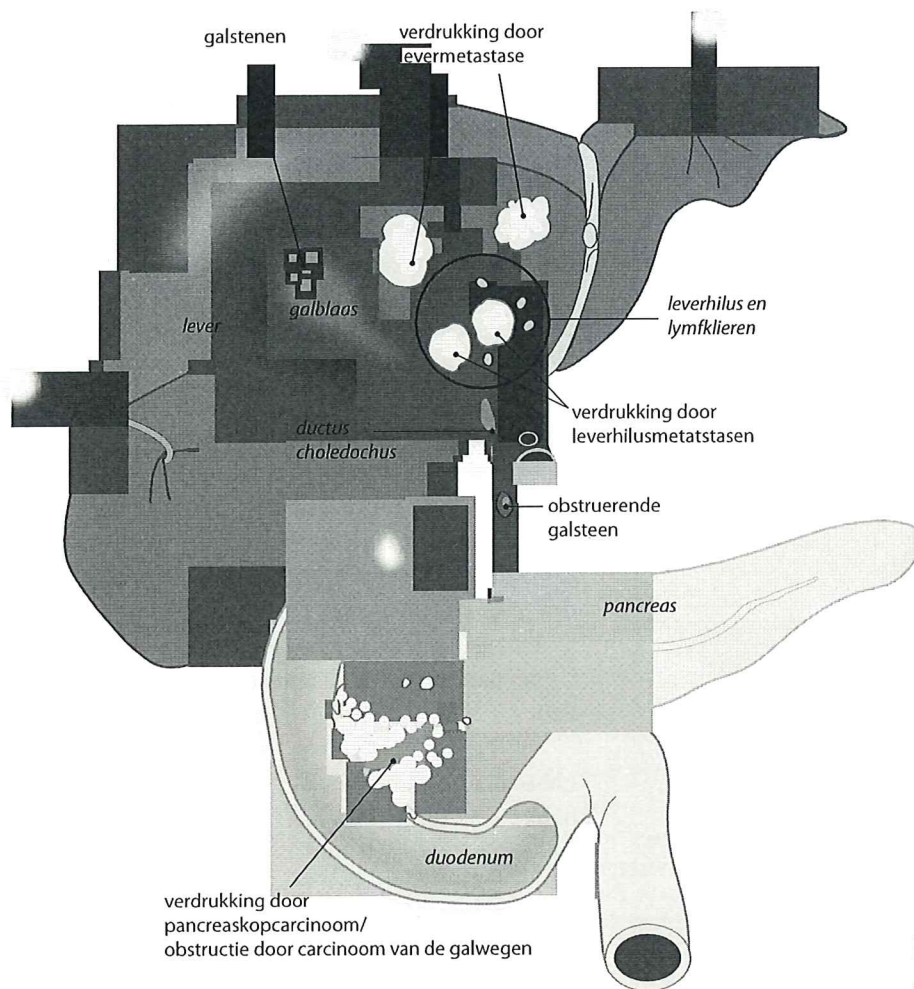
ASAT en ALAT zijn enzymgroepen die zich in de levercellen bevinden. Bij schade aan de levercellen kunnen deze enzymen weglekken uit de cellen en zo in verhoogde mate in het bloed terechtkomen. ALAT is vrij specifiek voor de lever, in tegenstelling tot ASAT, dat daarnaast onder andere een aanzienlijke activiteit in de cellen van het hart en de skeletspieren heeft. Leverziekten die gepaard gaan met levercelverval zullen dus vaak in het bloed een stijging van zowel ALAT als ASAT laten zien, terwijl een hartinfarct of spierziekten vooral een stijging van het ASAT laat zien.

Alkalisch fosfatase (AF) en g-ammaglutamyltransferase (γ-GT)

De enzymen AF en γ-GT kunnen in vrijwel elke lichaamscel gevonden worden. Het deel dat in bloed aanwezig is, is grotendeels afkomstig uit de cellen van de galwegen en een stijging van deze enzymen zal in de eerste plaats optreden bij galstuwings door obstructie. Daarnaast heeft bot, en in mindere mate ook de darmen, zijn aandeel in de AF-bloedwaarden, waardoor botaandoeningen of fysiologische groei bij kinderen, tevens de oorzaak kunnen zijn voor verhoogde waarden. γ-GT is echter niet gelokaliseerd in botweefsel en kan daarom gebruikt worden ter bepaling van de herkomst van het AF. Indien er verhoogde AF-waarden in het bloed gevonden worden, zal dit bij een tevens verhoogd γ-GT duiden op een leveraandoening en bij een normaal γ-GT waarschijnlijk op een botaandoening. Bij overmatig alcoholgebruik wordt de aanmaak van γ-GT in de levercellen gestimuleerd, terwijl het AF vrijwel normaal blijft. Derhalve kan het γ-GT, in de juiste klinische interpretatie, gebruikt worden voor de mate van alcoholabusus.

Amylase

Amylase komt voor in het pancreas en de speekselklieren en kan zowel in het bloedplasma als in de urine bepaald worden. Amylase wordt zeer gemakkelijk en snel in de urine uitgescheiden. De voornaamste indicaties voor het aanvragen van dit enzym betreffen bovenbuikklachten en pancreatitis. Vooral bij acute



Figuur 3 Obstructielokalisaties van de galwegen door ziekten.

pancreatitis worden verhoogde tot sterk verhoogde amylasewaarden gevonden. Bij chronische pancreatitis en pancreascarcinomen is de verhoging veel geringer en kan de waarde ook normaal zijn.

Het is duidelijk dat afwijkende laboratoriumwaarden op zichzelf nog niks zeggen. Er moet een combinatie van labwaarden en klinische symptomen gemaakt worden om tot een conclusie te kunnen komen. Daarnaast berusten de normaalwaarden op gemiddelden van de bevolking en hoeven niet te passen bij een individu. Een verlaagd Hb-gehalte dat al jaren bestaat zonder klachten kan simpelweg het Hb-gehalte zijn dat normaal is bij die persoon, zonder dat daar een onderliggende aandoening voor gevonden hoeft te worden.

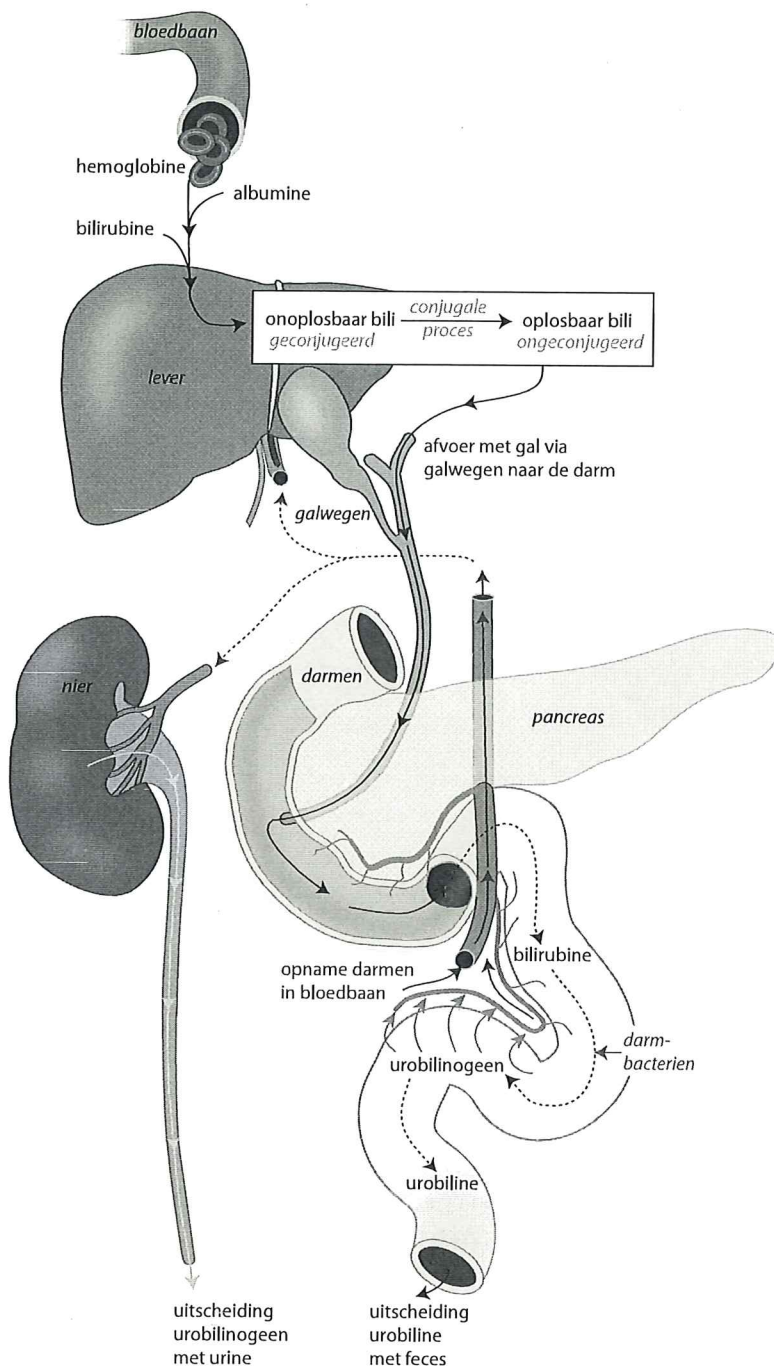
Casus (vervolg)

De volgende laboratoriumuitslagen waren van toepassing op de patiënt uit de casus (zie tabel 1 voor de referentiewaarden): Hb 8,8 mmol/L (8,5-11 mmol/L),

MCV 89 (MCV 80-100 fl), totaal bilirubine 90 $\mu\text{mol/L}$ ($< 17 \mu\text{mol/L}$), geconjugeerd bilirubine 72 $\mu\text{mol/L}$ ($< 5 \mu\text{mol/L}$), ASAT 72 U/l ($< 48 \text{ U/l}$), ALAT 68 U/l ($< 42 \text{ U/l}$), $\gamma\text{-GT}$ 670 U/l ($< 45 \text{ U/l}$), AF 401 U/l ($< 125 \text{ U/l}$), amylase 90 U/l (30-160 U/l).

Interpreteren van bloedonderzoek

Hoe interpreteren we deze uitslagen en kunnen we een logische verklaring vinden? We verwachten een verhoogd bilirubine bij zijn geelzucht en dit blijkt inderdaad zo te zijn. Het totaal bilirubine is 90 $\mu\text{mol/L}$ en bestaat dus uit 72 $\mu\text{mol/L}$ geconjugeerd bilirubine en 18 $\mu\text{mol/L}$ ongeconjugeerd bilirubine. Het feit dat ook het geconjugeerde bilirubine verhoogd is, betekent dat het conjugatieproces in de lever nog steeds plaatsvindt en maakt daarmee een posthepatische verklaring, dus een stoornis optredend na de lever, het meest waarschijnlijk. Zowel ASAT en ALAT als $\gamma\text{-GT}$ en AF zijn verhoogd. In verhouding zijn echter de $\gamma\text{-GT}$ en AF sterker verhoogd en wijzen daarom tevens in de richting van een obstructie-icterus (figuur 3).



Figuur 4 Afbraakproces bilirubine, enterohepatische kringloop en de uitscheiding van urobiline en urobilinogeen met de feces en urine.

Gedacht wordt nu aan galstenen of een tumor, waarbij de laatste het meest waarschijnlijk is gezien de klinische presentatie. De klachten zijn niet acuut begonnen en niet koliekachtig, wat wel te verwachten zou zijn bij galsteenlijden. Daarnaast zijn er een aantal symptomen die de verdenking op een maligniteit hoog in de differentiaaldiagnose zetten, zoals het gewichtsverlies bij een verminderde eetlust en het langzaam ontstaan van de klachten.

Een echo en een CT-scan van de buik bevestigden ons vermoeden en onze gedachtegang: er was sprake van een pancreaskopcarcinoom.

Er is alleen kans op genezing van een pancreaskopcarcinoom wanneer de tumor operatief radicaal kan worden geresceerd. Klachten uit zich echter vaak in een laat stadium van de ziekte, waardoor voortschrijding al dusdanig vergevorderd is dat een in opzet curatieve behandeling niet meer tot de mogelijkheden behoort.

De CT-scan toonde een pancreaskopcarcinoom met vaatingroei en mesenteriale lymfkliermetastasen. De patiënt is een palliatief traject ingegaan. In verband met zijn biliaire obstructie is er een stent geplaatst in de galgang ter bevordering van de galdrainage en tevens is er een krachtige pijnbehandeling ingesteld met morfinepreparaten. Vijf maanden na het stellen van de diagnose is de patiënt overleden.

Laboratoriumonderzoek is na de anamnese en het lichamelijk onderzoek een belangrijke component van het aanvullende onderzoek in het diagnostische traject van de arts. Interpretatie dient dan ook alleen in combinatie te gebeuren om de differentiaaldiagnose uit te diepen. Het casus betreft een patiënt met geelzucht (icterus) door een obstructie ten gevolge van een pancreaskopcarcinoom. Icterus wordt veroorzaakt door een verhoogd bilirubinegehalte in het bloed. De oorzaak van icterus kan anatomisch/pathofysiologisch in drie groepen onderverdeeld worden: 1) prehepatisch: door een verhoogde afbraak van rode bloedcellen, waarbij veel bilirubine vrijkomt, 2) intrahepatisch: door een stoornis in de lever, waarbij het bilirubine inadequaet verwerkt wordt en 3) posthepatisch: door obstructie van de galwegen, waarbij er een verminderde afvoer is via de galwegen. Naast het bilirubine zijn de andere leverfuncties (de transaminasen ASAT en ALAT, het alvleesklierenzym amylase en de galwegenzymen AF en γ -GT) en het rode bloedbeeld (alleen Hb en MCV) differentiaaldiagnostisch van belang.

REFERENTIES

1. Farmacotherapeutisch Kompas 2011 (www.fk.cvz.nl).
2. Oncoline, richtlijnen oncologische zorg (www.oncoline.nl).
3. Raymakers JA, Kreutzer HJH, Schneeberger PM. Interpretatie van medisch laboratoriumonderzoek. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2005.
4. Stehouwer CDA, Koopmans RP, Meer J van der. Interne geneeskunde. 14e druk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2010.

Chronische vergiftiging

Een vergiftiging is het binnendringen van een giftige stof in het lichaam of ophoping van een door het lichaam zelf geproduceerde giftige stof. Belangrijk is de situatie waaronder een vergiftiging is opgetreden, omdat er geen stoffen bestaan die in elke *hoeveelheid* en onder *alle* omstandigheden een vergiftiging kunnen veroorzaken. Bijvoorbeeld: geneesmiddelen hebben bij een bepaalde hoeveelheid een gunstig effect maar bij overdosering ernstige gevolgen, zodat gesproken wordt van een vergiftiging. Vergiftigingen zijn dus niet los te koppelen van het begrip 'dosis' ofwel de toegediende of ingenomen hoeveelheid stof. De factoren die naast de dosering de giftige werking van een product bepalen, zijn weergegeven in tabel 1.

Er wordt in de literatuur onderscheid gemaakt tussen acute en chronische vergiftiging. Als een slachtoffer in korte tijd een hoge dosis van het gif binnenkrijgt, spreken we van een acute vergiftiging. Hierover werd geschreven in *Nurse Academy* 2010;3. Chronische vergiftiging wil zeggen dat het slachtoffer langdurig, dagen tot weken, is blootgesteld aan het vergif.

Casus Chronische vergiftiging

Een 60-jarige man is een fervent fietser en tijdens een fietsuitje met zijn vrienden is hij in botsing gekomen met een andere fiets. Hij is hierbij hard op de grond terechtgekomen en bij onderzoek in het ziekenhuis blijkt er een

hemato-pneumothorax rechts met ribfracturen en een claviculafractuur. In verband met ernstige pijn krijgt de patiënt morfine en ketanest intraveneus. Dit geeft echter onvoldoende pijnstilling, waarna een epiduraal anesthesie met bupivacaïne wordt verricht. De hematothorax wordt behandeld met een thoraxdrain. Na enkele dagen kan de epiduraal katheter verwijderd worden en is de pijn onder controle met paracetamol en diclofenac. De medicatie die patiënt al gebruikte, waaronder simvastatine, metoprolol en captopril wordt ook door gedoseerd en de patiënt verlaat het ziekenhuis.

Na zeven dagen voelt de patiënt zich steeds minder fit, hij is snel moe, krijgt jeuk en wordt langzaam geel. De huisarts stuurt hem naar de Spoedeisende Hulp voor verdere diagnostiek en eventuele behandeling. Bij aankomst op de Spoedeisende Hulp ziet de SEH-verpleegkundige een wat gezette man met gele huid en ogen. De SEH-verpleegkundige meet de vitale functies. De bloeddruk is 134/67 mmHg, de pols is 74 per minuut regelmatig, de temperatuur is 37,4 graden Celsius en de zuurstofsaturatie is 98%. De patiënt wordt nagekeken door de arts-assistent interne geneeskunde. Er is mogelijk een licht vergrote lever, maar verder worden er geen afwijkingen gevonden. Uit het laboratoriumonderzoek blijkt dat de levertesten afwijkend zijn (zie tabel 2). Echografisch onderzoek van de buik toont een vergrote lever, maar verder geen afwijkingen. De arts-assistent interne geneeskunde belt met het NVIC; dit adviseert opname wegens mogelijk acute medicamenteuze hepatitis. De patiënt wordt opgenomen en de diclofenac, paracetamol en simvastatine worden gestaakt. Overigens geeft het NVIC aan dat ook andere oorzaken van de leverfunctiestoornissen en geelzucht moeten worden onderzocht. Alternatieve leveraandoe-

FRANCIS MOLL, spoedeisende hulp verpleegkundige, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

LEERDOELEN

Na het bestuderen van dit artikel:

- weet u welke factoren de giftige werking van een product bepalen;
- hebt u uw kennis opgefrist over de medicatievergiftiging;
- hebt u uw kennis over de werking van de lever opgefrist.

TREFWOORDEN

vergiftiging, medicamenteuze hepatitis, giftige werking, lever

ningen die dezelfde afwijkende leverwaarden kunnen geven (auto-immuun hepatitis en virale hepatitis) worden uitgesloten. In tabel 2 is duidelijk te zien wat het beloop is van de levertesten.

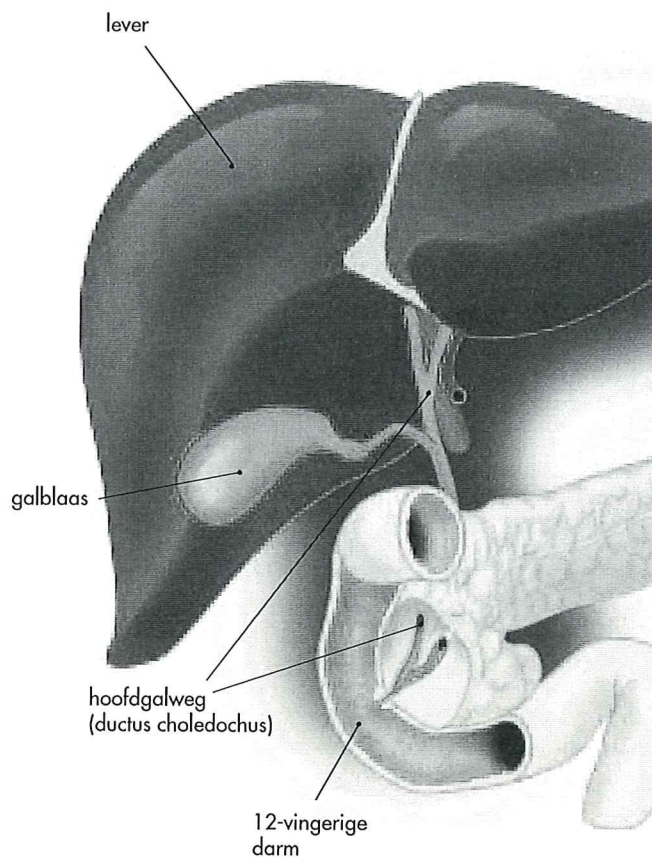
Conclusie van deze casus

Waarschijnlijk is de combinatie van paracetamol, diclofenac en simvastatine (cholesterolverlager) de oorzaak van een acute leververgiftiging. Diclofenac kan echter ook op zichzelf in zeldzame gevallen tot een acute leververgiftiging leiden.

LEVER

De lever (Grieks: hēpar; Latijn: hepar) is de grootste en zwaarste klier in ons lichaam met vele onmisbare functies en weegt 1,5 tot 2 kilo. Hij ligt aan de rechterkant achter de ribben. Het bloed met voedingsstoffen die zijn opgenomen uit de darmen komt via de poortader de lever binnen. In de lever wordt dit bloed nagekeken en de stoffen die erin zitten worden verwerkt. Het gezuiverde bloed komt via de onderste holle ader in de rechter boezem van het hart terecht.

Gifstoffen kunnen afgevoerd worden via de gal. De lever produceert per etmaal 500-1000 ml gal. De gal kan



Figuur 1 De lever.

rechtstreeks worden afgevoerd naar de twaalfvingerige darm, maar kan ook worden opgeslagen in de galblaas. De galblaas ligt achter de lever.

Vorm en bouw

De menselijke lever heeft een afgeplatte onderzijde en een gewelfde bovenzijde, die in het rechterdeel van de koepel van het middenrif past en daar plaatselijk mee is vergroeid (pars affixa hepatis). De lever toont aan boven-, voor- en achterzijde een rechter- en een linkerkwab; de rechter reikt met een scherpe voorrand tot enkele centimeters onder de rechter ribbenboog, de linker reikt tot links van het midden, boven de maag.

| |
|---|
| 1. lichaamsgewicht en lichaamsgrootte: heeft te maken met verdelingsvolume, dus kinderen zijn veel gevoeliger voor vergiftigingen dan volwassenen |
| 2. geslacht: mannen en vrouwen verschillen in lichaamsbouw |
| 3. leeftijd: oudere mensen hebben een tragere stofwisseling |
| 4. overgevoeligheid: een vorm van afweerreactie, geen echte vergiftiging |
| 5. gewenning: er zijn grotere hoeveelheden nodig voor een giftige werking |
| 6. klaring: de lever en de nieren spelen een belangrijke rol bij het uitscheiden van giftige stoffen |
| 7. stapeling van het vergif: sommige stoffen hebben een voorkeur om in bepaalde weefsels te stapelen |
| 8. versterking door andere middelen |
| 9. schadelijkheid van het vergif |
| 10. duur van blootstelling |
| 11. de wijze van inname of toediening: giftige stoffen kunnen op verschillende manieren in het lichaam opgenomen worden, bijvoorbeeld via het spijsverteringskanaal, de ademweg, huid, ogen en injecties in spier of bloedvat |

Tabel 1 Factoren die naast de dosering de giftige werking van een product bepalen.

| | dag 0 | dag 4 | dag 7 |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| bili-direct (umol/l) | 158 | 238 | 122 |
| bili-totaal (umol/l) | 171 | 245 | 148 |
| ASAT (U/l) | 815 | 1090 | 482 |
| ALAT (U/l) | 1493 | 2096 | 1576 |
| alkalische fosfatase (U/l) | 1814 | 2039 | 1787 |
| gamma-GT (U/l) | 1754 | 2065 | 1801 |

Tabel 2 Levertestwaarden bij casus.

PRAKTISCHE INFORMATIE NVIC

Artsen, verpleegkundigen en andere hulpverleners kunnen dag en nacht informatie inwinnen over gezondheidseffecten van een (mogelijke) vergiftiging bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC). Hierbij kan het gaan om een individuele patiënt, maar ook om een calamiteit waarbij meerdere personen betrokken zijn. Het is belangrijk om zo snel mogelijk te weten welke risico's een bepaalde vergiftiging met zich meebrengt en welke behandeling de patiënt moet ondergaan. Het team van informatiespecialisten van het NVIC geeft daarom direct informatie over het te verwachten klinisch beeld en de behandelingsmogelijkheden. Om een accurate inschatting van het risico van een vergiftiging te kunnen maken, heeft de informatiespecialist voldoende gegevens nodig. Het is belangrijk om zo snel mogelijk te weten welke risico's een bepaalde vergiftiging met zich meebrengt en welke behandeling de patiënt moet ondergaan. Het team van informatiespecialisten van het NVIC geeft daarom direct informatie.

- leeftijd en geslacht van de patiënt;
- lichaamsgewicht van de patiënt;
- naam van het product of de verbinding;
- na inslikken: (geschatte) ingenomen hoeveelheid en/of concentratie;
- na inademing of bij contact met huid en/of ogen: de concentratie en/of de duur van de blootstelling;
- tijdstip van blootstelling;
- waargenomen symptomen en moment van ontstaan;
- indien relevant: reeds ingezette behandeling.

Behalve de telefonische informatieverstrekking, geeft het NVIC ook informatie over vergiftigingen via de website www.vergiftigingen.info. Op deze website kunnen hulpverleners – na registreren en inloggen – een risicoanalyse van een vergiftiging maken. Ze kunnen dan zelf lezen welke effecten kunnen optreden en welke behandeling mogelijk is.

Het NVIC is dag en nacht te raadplegen via telefoonnummer 030-274 8888 en via de website www.vergiftigingen.info. Het NVIC is onderdeel van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en is gehuisvest in het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

De lever is grotendeels bekleed met buikvlies. Tussen beide leverkwabben bevindt zich aan de boven- en de vooronderzijde het sikkelvormige ligament (ligamentum falciforme), dat door een dubbellaag van buikvlies tussen lever, buikwand en middenrif wordt gevormd.

Aan de onderzijde hiervan bevindt zich de ronde leverband (ligamentum teres hepatis), die een overblijfsel is van een embryonaal bloedvat dat de placenta via de navel met de lever verbond. Ronde band en sikkelvormig ligament reiken tot de navel.

Aan de vlakke onderzijde bevinden zich twee kleine leverkwabben: de vooraan gelegen vierkante kwab (lobus quadratus) en hierachter de staartkwab (lobus caudatus)

Funcities

De lever heeft heel wat onmisbare functies, waaronder vele taken in de ingewikkelde stofwisseling van eiwitten, koolhydraten en vetten:

- productie van gal (ca. 1 l per dag), waarmee onder meer bilirubine wordt afgevoerd;

- vorming van plasma-eiwitten, bijvoorbeeld albumine en diverse stoffen die voor een normale bloedstolling nodig zijn;
- opslag van uit het spijsverteringskanaal afkomstige, tot glucose afgebroken koolhydraten als glycogeen;
- vorming van glycogeen uit melkzuur, dat voornamelijk in de spieren ontstaat als het zuurstofaanbod aan de werkende spieren tekortschiet ('zuurstofschuld');
- omzetting van uit het spijsverteringskanaal aangevoerde aminozuren, de verteringsproducten van eiwitten. Een gedeelte van deze aminozuren, met name die waarvan de aanvoer groter is dan de behoefte, wordt in de lever onderschept;
- ontgiftende werking. De lever is in staat van tal van voor het lichaam schadelijke stoffen (zowel lichaamsvreemde – bijvoorbeeld geneesmiddelen – als door het lichaam zelf geproduceerde afvalstoffen) de werking te verzwakken. De laatste taak van de lever was vroeger maar een bijzaak, nu, in onze maatschappij ziet die er heel anders uit. Een kleine opsomming van gifstoffen waarmee de lever regelmatig te maken heeft: nicotine, drugs, cafeïne, alcohol, hormonen uit

vlees, de pil, hormonen zelf enzovoort, synthetische medicijnen, geur-, kleur- en smaakstoffen, conserveermiddelen, stabilisatoren, emulgatoren, inkt uit tatoeages, zware metalen als kwik uit tandvullingen, vis enzovoort, gifstoffen van bijvoorbeeld bespotten groente en fruit;

- opslag van ijzer, afkomstig van de bloedafbraak;
- productie van warmte; vooral in rust is de lever de belangrijkste warmtebron voor het handhaven van de lichaamstemperatuur;
- fagocytose van onder andere bacteriën en endotoxinen.

MEDICAMENTEUZE HEPATITIS

Alvorens iets te zeggen over een leverontsteking (hepatitis) als gevolg van medicijngebruik, is het goed om te vermelden dat medicijnen verschillende leverziekten kunnen veroorzaken. Van alle vergiftigingen ten gevolge van medicijnen is in 10% sprake van acute leverschade. Medicamenteuze hepatitis kan worden onderverdeeld in dosisafhankelijk en niet-dosisafhankelijk. In het tweede geval is er sprake van een afweerreactie tegen het medicijn (zgn. idiosyncrasie). Dit type hepatitis wordt hier niet besproken. Bij 30% van alle patiënten met hepatitis is er sprake van een (dosisafhankelijke) medicamenteuze hepatitis.

Ten gevolge van medicijngebruik kunnen er levercellen sterven, waardoor er een ontsteking in de lever ontstaat. Acute leverschade, ontstaan binnen zes maanden, kan variëren van milde levertestafwijkingen zonder klachten tot ernstige levertestafwijkingen met geelzucht, tot leverfalen. Het meest frequent heeft acuut leverfalen een medicamenteuze oorzaak. Wanneer het medicijn dat de leverschade veroorzaakt echter tijdig wordt gestopt, herstelt de lever zich meestal volledig. In sommige gevallen leidt de schade tot een chronische ontstekingsreactie met fibrose waardoor uiteindelijk levercirrose kan ontstaan.

Het mechanisme waardoor leverschade ontstaat, kan voor elk medicijn anders zijn. De leverschade kan ontstaan in de levercellen zelf, in de kleine galwegen van de lever of in beide. Doordat medicamenteuze hepatitis voor elk medicijn en iedere patiënt weer op een andere wijze ontstaat, is de aandoening vaak moeilijk te diagnosticeren. Er bestaat geen specifieke test voor medicamenteuze hepatitis in het algemeen. Meestal wordt de diagnose dan ook gesteld op basis van het verhaal van de patiënt (minder dan zes maanden geleden gestart met een bepaald medicijn) en door het uitsluiten van andere ziekten die eenzelfde soort levertestafwijkingen veroorzaken. De leverschade moet zich na staken van het medicijn herstellen.

De lever speelt een belangrijke rol bij het kwijtraken van allerlei stoffen, waaronder medicijnen. Hierbij zijn verschillende enzymatische omzettingen betrokken, en verschillende stoffen kunnen door dezelfde enzymen worden omgezet. Het betreft meestal omzettingen die leiden tot een in water oplosbaar product, waardoor de desbetreffende stof via de nier kan worden uitgescheiden. Soms zijn er speciale omzettingen nodig die ervoor zorgen dat de (afval)stoffen via de gal worden uitgescheiden.

STAPELING

Leverschade door medicijnen kan ontstaan doordat de werking van een bepaald enzym niet optimaal is. Er treedt dan stapeling op van het medicijn in de levercel, waarna celdood optreedt. De enzymwerking kan verstoord zijn door een aangeboren afwijking in het enzym, door hoge leeftijd, een onderliggende leverziekte of door andere stoffen die gebruikmaken van hetzelfde enzym. Soms komen deze stoffen voor in de voeding; een berucht voorbeeld is het eten van grapefruits dat de werking van een belangrijk enzym in de levercel kan verminderen.

Momenteel zijn ongeveer 1000 medicijnen erkend als potentieel schadelijk voor de lever. Toch veroorzaken ze zelden een leveraandoening; wanneer een medicijn namelijk bij één op de honderd patiënten verantwoordelijk is voor leverschade, wordt het uit de markt genomen. Voor het grootste deel van de geneesmiddelen ligt de kans op leverschade tussen één patiënt op de 10.000 tot 100.000 patiënten. Dit frequentiecijfer verklaart waarom meestal pas nadat een product op de markt is gebracht het risico van leverschade wordt herkend: het aantal patiënten dat deelneemt aan klinische studies voordat een geneesmiddel op de markt wordt gebracht ligt bijna altijd onder de 10.000.