

## Bijlage Preventie lithium bijwerkingen Doseringsschema en intoxicatie

### Literatuurconclusies

Bewijsniveau	Conclusie en bron
<b>Doseringsschema</b>	
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat een eenmaal-daags doseringsschema gunstige effecten heeft op de nierfunctie en bijwerkingen als polyurie en dorst vergeleken met een meermaal-daags schema (B). Studies zijn soms tegenstrijdig, maar geen studie heeft gevonden dat een eenmaal-daags doseringsschema een negatief effect heeft op de nierfunctie en polyurie vergeleken met een meermaal-daags schema (B). B, D Carter, 2013; D Ljubicic, 2008
Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat 12-uurs lithiumwaarden niet significant verschillend zijn bij eenmaal-daagse en meermaal-daagse doseringsschema's. Dit is gebaseerd op conventionele lithium carbonaat preparaten en dus niet op gereguleerde afgifte. B Ljubicic, 2008
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de laagste lithium-waarden (through-levels) lager zijn bij een eenmaal-daags dan bij een meermaal-daags doseringsschema. B Ljubicic, 2008
Niveau 1	Het is aangetoond dat de lithiumpiegel ook bij een eenmaal-daags doseringsschema binnen het therapeutisch bereik blijft. A Malhi, 2011
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de medicatietrouw beter is bij een eenmaal-daags dan bij een meermaal-daags doseringsschema. C Ljubicic, 2008
Niveau 3	Het is aannemelijk dat een eenmaal-daagse dosis lithium het beste 's avonds kan worden ingenomen, omdat men dan minder last heeft van mogelijke bijwerkingen door een lithiumpiek. Ook kunnen dan eventuele slaapmiddelen worden gestaakt. De dosering kan met 25% worden verlaagd omdat de lithiumklaring 's nachts lager is. B Ljubicic, 2008
Niveau 2	Het is waarschijnlijk dat een eenmaal-daagse dosis net zo goed wordt verdragen en net zo effectief is als meermaal-daagse doses en vertraagde-afgifte preparaten. B Carter, 2013
Niveau 2	Er zijn aanwijzingen dat de dosering van lithium om de dag mogelijk een gunstig effect heeft op bijwerkingen (B). Het heeft echter mogelijk een ongunstig effect op de effectiviteit (A) en medicatietrouw. A Malhi, 2011; B Carter, 2013
Niveau 4	Deskundigen concluderen dat een eenmaal-daags doseringsschema voor lithium is aan te bevelen gezien de gelijke effectiviteit en een mogelijk lager risico op nierschade dan bij een meermaal-daags schema. D Carter, 2013; D Ljubicic, 2008
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat er geen korte termijn verschillen in bijwerkingen en effectiviteit zijn bij het opbouwen van lithiumdoseringen tweemaal of driemaal-daags bij patiënten tussen de 7 en 17 jaar. B Findling, 2011
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat het meermaal-daags doseren van lithium geen gunstig effect heeft ten opzichte van de bijwerking tremor vergeleken met eenmaal-daags doseren. C Baek, 2014
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het risico op nierfalen lager is bij patiënten die een eenmaal-daagse lithiumdosering krijgen vergeleken met een tweemaal-daags dosis. Dit geldt niet voor vertraagde afgifte preparaten. C Castro, 2015
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met een eenmaal-daagse dosis extended release voor de nacht de serumlithiumwaarden na 12 uur 1,3x zo hoog zijn dan na 24 uur. C Reddy, 2014
<b>Intoxicatie</b>	
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat lithiumintoxicatie ook voorkomt bij serumwaarden binnen het therapeutisch bereik. C Denissen, 2004; C Timmer, 1999; D Ljubicic, 2008

### Overige overwegingen

#### Behandelfase:

- Mogelijk is het nodig om in de acute, startfase van lithium een ander doseringsschema te gebruiken dan in de onderhoudsfase. Dit in verband met het, zo nodig snel, opbouwen van een therapeutische lithiumpiegel.

- In de acute, manische fase worden echter in eerste instantie vaak alleen of ook antipsychotica gegeven, waardoor lithium toch rustig opgebouwd kan worden.
- In de voortgezette behandeling wordt pas lithium voorgeschreven, waardoor er meestal genoeg tijd is om lithium langzaam op te bouwen.
- Bij lithiumgebruikers bij wie het huidige type (IR) lithiumpreparaat goed bevalt niet zonder aanleiding overstappen naar gereguleerde afgifte.
- In één van bovenstaande conclusies staat aangegeven dat om de dag doseren mogelijk gunstig voor bijwerkingen is, maar de deskundigen vinden dit geen optie in verband met een hoog risico op verminderde effectiviteit en verminderde medicatietrouw.

#### Type lithium preparaat:

- Het beschikbare wetenschappelijke bewijs lijkt grotendeels te gaan over lithiumcarbonaat (tabletten, onmiddellijke afgifte), terwijl er tegenwoordig vooral gereguleerde afgifte preparaten worden voorgeschreven (Camcolit, Priadel), mede omdat deze gecoat zijn.
- Voor patiënten zijn Priadel of Camcolit prettiger dan de generieke lithiumcarbonaat tabletten:
  - De lithiumcarbonaat tabletten zijn niet gecoat en vallen bij inname direct uiteen en laten een metalige, grondachtige smaak achter. Lithium kan echter ook smaak geven via bloed, niet alleen rechtstreeks via de preparaten.
  - De lithiumcarbonaat tabletten hebben scherpe, harde randen aan die het doorslikken bemoeilijken.
  - Lithiumcarbonaat bestaat in tabletten van 200, 300 en 400 mg. (handig i.v.m. mogelijkheid om nauwkeuriger te doseren).
- Er zijn ook Lithiumcarbonaat capsules die onmiddellijke afgifte zijn. Deze zijn prettiger in te nemen dan de tabletten. Deze capsules moeten soms echter door de apothekers zelf worden gemaakt, wat problematisch is i.v.m. de reprotoxiciteit van lithium voor de bereider. Daarnaast worden deze capsules niet in alle gevallen vergoed door zorgverzekeraars. I.v.m. reprotoxiciteit mogen bestaande tabletten niet door zorgmedewerkers worden gebroken. In gevallen waar afwijkende doseringen nodig zijn, zijn op maat gemaakte capsules derhalve wel de enige optie voor gebruik in zorginstellingen.
  - Apothekers mogen niet zonder overleg overstappen van Camcolit/Priadel naar de ongecoate, generieke lithiumcarbonaat tabletten, aangezien lithium vanwege de indicatie en de smalle therapeutische breedte op de niet-substituerenlijst van de KNMP staat. In klinieken wordt vaak wel gesubstitueerd om breken van lithiumtabletten door verpleegkundigen te voorkomen.
- Subgroepen leeftijd:
  - Mogelijk is een ideaal doseringsschema niet voor alle leeftijdsgroepen hetzelfde. Helaas kan de werkgroep daar op basis van de huidige wetenschappelijke literatuur geen specifieke aanbevelingen over doen.
  - Er zijn hiernaast twijfels of de huidige doseringsadviezen (lager doseren) voor ouderen op wetenschappelijk bewijs zijn gebaseerd.
  - Bij ouderen is het risico op lithiumintoxicatie groter.
  - Weinig kinder- en jeugdpsychiaters durven lithium voor te schrijven aan adolescenten. Dit is mogelijk onterecht, terwijl adolescenten wel veel baat kunnen hebben bij lithiumbehandeling. Mogelijk komt dit ook doordat de diagnose bipolaire stoornis vaak niet op jonge leeftijd voorkomt en er dus weinig ervaring wordt opgedaan in de algemene KJP praktijk met dit ziektebeeld en de behandeling ervan. Jongeren en adolescenten hebben echter vaak veel baat bij een lithiumbehandeling.
  - Bij lithiumpoli's moet zo mogelijk bipolaire expertise worden toegevoegd voor kinderen en jongeren.
  - Hetzelfde doseringsschema, dezelfde preparaten en dezelfde spiegels kunnen worden aangehouden voor alle leeftijden, dit hoeft niet te worden aangepast voor jongeren of ouderen. Echter moet men er rekening mee houden dat de klaring anders is in verschillende leeftijdsgroepen. Het enige dat dus zou kunnen verschillen is de dosering die nodig is om een bepaalde spiegel te bereiken.
    - Bij het voorschrijven van lithium is het belangrijk dat er leeftijdsspecifieke expertise aanwezig is. De werkgroep vindt echter dat er geen lagere spiegel moet worden aangehouden, mogelijk alleen een lagere dosering.
- Bij zwangere vrouwen is meermaals daags doseren wenselijk in verband met het zo gelijk mogelijk houden van de lithiumspiegel gedurende de dag. Bij pieken in de spiegel is er meer kans op passage naar het ongeboren kind.
- Nierschade:
  - De aanname dat het beter voor de nieren is om een constante lithiumspiegel te hebben en dat lithiumpieken per definitie nierschade veroorzaken wordt niet onderbouwd door de literatuur.

- In biopten kan men aan de nieren typische afwijkingen als gevolg van lithium waarnemen. Veel lithiumgebruikers ontwikkelen nierschade, zoals concentratiestoornissen, sommige gebruikers ontwikkelen na 15-20 jaar lithiumgebruik ernstige nierfunctiestoornissen.
- Ook andere factoren kunnen belangrijk zijn bij de keuze voor een doseringsschema en moeten worden overwogen.
  - Sommige patiënten willen mogelijk liever niet 's avonds hun dagelijkse dosering innemen.
  - In de literatuur staat dat lithium innemen voor het slapen gaan mogelijk als gunstige bijwerking een sederend effect heeft. Zowel de patiëntenvertegenwoordiger als een psychiater geven hier echter hun twijfels over aan.
  - De medicatietrouw is beter bij eenmaal daagse inname.
  - Er zijn aanwijzingen dat eenmaal daagse inname gunstig is voor de nieren en in ieder geval niet ongunstig voor andere bijwerkingen ten opzichte van tweemaal daagse inname.
  - Er zijn aanwijzingen dat eenmaal daagse inname eenzelfde effectiviteit heeft als tweemaal daagse inname.
- Lithiumspiegel bij verschillende doseringsschema's
  - Gebruikelijk of aanbevolen is momenteel om lithium 's avonds in te nemen in verband met het prikken van de spiegel twaalf uur later. Hoewel de 12-uursspiegel niet per definitie de dalspiegel is, is het toch gebruikelijk dat altijd de 12-uurs spiegel wordt bepaald.
  - De 12-uursspiegel bij IR of ER verschilt niet zo veel. Het verschil zit hem vooral in de hogere pieken en dalen bij IR. De 12-uursspiegel geeft dus beter vergelijkbare waarden dan een dalspiegel.
  - Belangrijk is in ieder geval dat de spiegel altijd op hetzelfde tijdstip na inname wordt bepaald.
  - De lithiumspiegel hangt niet alleen af van de laatste inname. Zo hebben ouderen een langere halfwaardetijd van lithium. En bij patiënten die langer lithium gebruiken, is meer lithium opgeslagen in de weefsels. De gemiddelde halfwaardetijd is 24 uur, maar deze kan variëren van 12 tot 50 uur.
- Industriële belangen:
  - Er is geen patent meer op lithium. Er is mogelijk wel druk vanuit de industrie om andere middelen dan lithium te gebruiken, bijvoorbeeld aripiprazol.

## Referenties

- Baek JH, Kinrys G, Nierenberg AA. Lithium tremor revisited: Pathophysiology and treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2014 ;129(1):17-23.
- Carter L, Zolezzi M, Lewczyk A. An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection. *Can J Psychiatry* 2013;58(10):595-600.
- Castro VM, Roberson AM, McCoy TH, Wiste A, Cagan A, Smoller JW, et al. Stratifying Risk for Renal Insufficiency Among Lithium-Treated Patients: An Electronic Health Record Study. *Neuropsychopharmacology* 2015 Aug 21.
- Denissen JFPM, Tanwir MK, Woei A Sioe WJ, Schellens JHM. Diagnosis, treatment and prevention of lithium intoxication. *Pharm Weekbl* 2004 2004/10;139(41):1358-1362.
- Findling RL, Kafantaris V, Pavuluri M, McNamara NK, McClellan J, Frazier JA, et al. Dosing strategies for lithium monotherapy in children and adolescents with bipolar I disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011 Jun;21(3):195-205.
- Ljubicic D, Letica-Crepulja M, Vitezic D, Bistrovic IL, Ljubicic R. Lithium treatments: single and multiple daily dosing. *Can J Psychiatry* 2008 May;53(5):323-331.
- Malhi GS, Tanious M. Optimal frequency of lithium administration in the treatment of bipolar disorder: clinical and dosing considerations. *CNS Drugs* 2011 Apr;25(4):289-298.
- Reddy DS, Reddy MS. Serum Lithium Levels: Ideal Time for Sample Collection! Are We Doing it Right? *Indian J Psychol Med* 2014 Jul;36(3):346-347.
- Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999 Mar;10(3):666-674.