

Lithium, een potentieel gevaarlijk geneesmiddel

M.S.S.Yo, J.H.Rommes, P.E.Spronk en J.C.Janssen

Dames en Heren,

Lithium is een doeltreffend geneesmiddel voor de behandeling van patiënten met een bipolaire (manisch-depressieve) stoornis. Het is echter een middel met veel, potentieel ernstige bijwerkingen en een smalle therapeutische breedte. Frequentie controle van de lithiumconcentratie en regelmatige controle op bijwerkingen dienen daarom plaats te vinden.

Lithiumgebruik wordt in de meeste gevallen begeleid door een psychiater met ruime ervaring in de werking en bijwerkingen van lithium. Bij langdurig gebruik door psychiatrisch stabiele patiënten wordt de zorg soms echter aan de huisarts overgelaten. Ook niet-psychiaters moeten alert blijven op de bijwerkingen van lithium, zoals onderstaande ziektegeschiedenissen demonstreren.

Patiënt A is een 56-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een bipolaire stoornis waarvoor zij al meer dan 30 jaar lithiumzouten gebruikt. Op eigen verzoek werd zij door de huisarts gecontroleerd. Zij werd op de psychiatrische afdeling van een algemeen ziekenhuis (PAAZ) opgenomen en 1 dag later op de intensivereafdeling in verband met verwardheid en metabole ontregeling. Bij presentatie was anamnese onmogelijk.

Heteroanamnestisch werd duidelijk dat patiënte al jaren last had van polyurie en polydipsie. Het laatste halfjaar was zij daarbij toenemend verward geraakt, had woordvindingsstoornissen gekregen en steeds meer moeite met het verrichten van activiteiten van het dagelijks leven (ADL). Tevens had zij in toenemende mate loopstoornissen en valneigingen.

Een maand voor opname was bij periodiek laboratoriumonderzoek hyperthyreoïdie geconstateerd waarvoor patiënte was begonnen met thiamazolgebruik. Tijdens een daaropvolgende vakantie in Spanje was patiënte dusdanig verward geraakt dat zij werd opgenomen in een ziekenhuis aldaar. Een CT-scan van de hersenen toonde geen afwijkingen en men dacht aan bijwerkingen van thiamazol. Dit middel werd gestaakt en zij werd ontslagen. Bij terugkomst in Nederland werd zij wegens aanhoudende verwardheid en een vermoeden van een delier bij hyperthyreoïdie opgenomen op de

PAAZ. Vanwege de hyperthyreoïdie werd de internist in consult gevraagd. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een verwarde, motorisch onrustige, matig verzorgde vrouw die voortdurend wartaal uitte. De huidturgor was verminderd en op de haargrens waren huidafwijkingen passend bij psoriasis te zien. In de hals was een struma palpabel. Haar temperatuur was 37,4°C. Over hart, longen en abdomen werden geen afwijkingen gevonden.

Bij laboratoriumonderzoek werden de volgende waarden gevonden: natrium: 142 mmol/l (referentiewaarden: 135-145), creatinine: 164 µmol/l (55-90), calcium: 3,52 mmol/l (2,20-2,65), parathyreoïdhormoon (PTH): 9,5 pmol/l (< 4), vrij T4: > 77 pmol/l (10-24), TSH: < 0,03 mU/l (0,4-4,0), serumosmolaliteit: 317 mosm/kg (275-300), urineosmolaliteit: 245 mosm/kg (50-1400). De lithiumconcentratie bij opname was 0,8 mmol/l (0,6-1,0). Voorafgaand aan de opname en haar vakantie naar Spanje was de serumlithiumconcentratie jaarlijks gecontroleerd door de huisarts. Uit zijn gegevens bleek dat de lithiumconcentratie de laatste jaren 1,4 en 1,5 mmol/l was geweest, dus boven de voor een onderhoudsbehandeling normale therapeutische concentratie van 0,6-0,8 mmol/l en zelfs boven de hoogtherapeutische concentratie van 0,8-1,0 mmol/l. Doordat in het computersysteem van de huisarts abusievelijk een referentiewaarde van 0,5-1,5 mmol/l stond vermeld, waren deze uitslagen echter als 'hoogtherapeutisch' beoordeeld.

Gezien de complexiteit en de ernst van de symptomen besloten wij patiënte op te nemen op de intensivereafdeling, waar zij behandeld werd met ruime vochtinfusie, propylthiouracil en pamidroninezuur. Inmiddels was het ons duidelijk dat de diverse afwijkingen alle konden passen bij bijwerkingen of toxiciteit van lithium. Het lithium was reeds bij opname gestaakt. Vanwege de nefrogene diabetes insipidus, waarbij patiënte zo'n 7 l per dag plaste, werd gestart met triamteren-hydrochlorothiazide. Hiermee verminderde de diurese, maar met een urineproductie van 3,5-4 l per 24 uur en een urineosmolaliteit van 183 mosm/kg bleef zij voldoen aan de criteria voor diabetes insipidus. Patiënte raakte door sputumretentie respiratoir insufficiënt en moest worden beademd en vanwege de psychische en motorische onrust moest zij worden gesedeerd. Ook toen de metabole ontregelingen na ruim een week gecorrigeerd waren, bleef patiënte verward en onrustig. Een CT- en MRI-scan van het brein vertoonden geen afwijkingen. Het beeld van de verwardheid en de motorische onrust, afgewisseld met perioden waarin het bewustzijn kortdurend opklaarde, paste het best bij een delier of een metabole encefalopathie.

Gelre Ziekenhuizen, locatie Lukas, afd. Intensive Care, Postbus 9014, 7300 DS Apeldoorn.

Mw.M.S.S.Yo, assistent-geneeskundige (thans: Universitair Medisch Centrum Utrecht, afd. Interne Geneeskunde, Utrecht); hr.dr.J.H.Rommes en hr.dr.P.E.Spronk, intensivisten; hr.dr.J.C.Janssen, internist.

Correspondentieadres: hr.dr.J.H.Rommes (h.rommes@gelre.nl).

Pas vier weken na opname op de afdeling Intensive Care kon zij zonder sederende middelen worden behandeld en verpleegd en kon de beademing stapsgewijs worden afgebouwd. Bij ontslag van de intensivereafdeling, zes weken na opname, waren de verwardheid en motorische onrust volledig verdwenen en mobiliseerde zij met behulp van fysiotherapie. Uiteindelijk verliet patiënte na 2,5 maand lopend het ziekenhuis. De behandeling met lithium werd niet hervat.

Poliklinisch wordt patiënte gecontroleerd door een psychiater en zo nodig zal zij worden ingesteld op psychofarmaca. Zij was 3 maanden na ontslag volledig zelfredzaam en woonde samen met haar partner weer thuis.

Patiënt B, een 68-jarige vrouw, meldde zich op de polikliniek Interne Geneeskunde vanwege preoperatieve screening voor een voorgenomen uterusprolapsoperatie. Zij gebruikte sinds ruim 30 jaar lithiumzouten in verband met een bipolaire stoornis. Na het staken van het lithiumgebruik zo'n 25 jaar geleden was zij hevig manisch ontregeld geraakt en was het gebruik ervan hervat. Sindsdien had zij afwijzend gestaan tegenover een nieuwe poging om met lithium te stoppen. Patiënte was al jaren niet meer onder behandeling van een psychiater. De huisarts controleerde iedere 3 maanden de lithiumconcentratie, die telkens hoogtherapeutisch was (1,0 mmol/l).

Vier jaar tevoren had zij vanwege een sick-sinussyndroom een pacemaker gekregen. Destijds werd aan een lithium-effect gedacht, maar na enkele dagen staken van lithium, waarbij de concentratie daalde tot 0,1 mmol/l, bleef de bradycardie bestaan. Hierop was een pacemaker geïmplant. Tevens was zij bekend wegens hypothyreoïdie waarvoor zij levothyroxine gebruikte. Anamnestic bestond er polyurie, verder had patiënte geen klachten. Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een niet-zieke vrouw met een tensie van 140/70 mmHg, met een normale turgor en een vochtige tong. Over hart, longen en abdomen waren er geen afwijkingen.

Bij laboratoriumonderzoek was de concentratie natrium: 139 mmol/l; creatinine: 149 µmol/l; calcium: 2,98 mmol/l; fosfaat: 1,04 mmol/l (0,9-1,5); PTH: 28 pmol/l; serumosmolaliteit: 303 mosm/kg; urineosmolaliteit: 119 mosm/kg; urinevolume: 6720 ml/24 h. De lithiumconcentratie 1 maand daarvoor was 1,0 mmol/l.

Bij aanvullend onderzoek middels een radionuclidescan met technetium-isonitrilen (Tc-MIBI) werden 2 afwijkingen passend bij een schildklieradenoom gevonden. Hierop werd patiënte naar de chirurg verwezen, die extirpatie verrichtte van de bijschildklieren rechtsonder en rechtsboven. Pathologisch onderzoek toonde 1 grote en 1 kleine bijschildklier met mogelijk adenoom, zonder aanwijzingen voor maligniteit.

Postoperatief knapte patiënte goed op. De calciumconcentratie was genormaliseerd (2,63 mmol/l), maar de PTH-

waarde was nog verhoogd (22,7 pmol/l). Vanwege deze bijwerkingen werd in overleg met patiënte geprobeerd de lithiumbehandeling af te bouwen en deze te vervangen door andere medicatie. Dit lukte echter niet, zodat zij opnieuw met lithium startte. Hiermee functioneerde zij, bij controle na 6 en 12 maanden, goed.

De effecten van lithium zijn divers en patiënten kunnen meerdere bijwerkingen of toxische verschijnselen tegelijk vertonen, zoals bovenstaande ziektegeschiedenissen demonstreren.¹ Niet-psychiaters zijn vaak onvoldoende bekend met de risico's van lithiumgebruik. De Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie schrijft dan ook in haar interne richtlijn 'Bipolaire stoornissen' dat 'de behandeling dient te geschieden door een psychiater [. . .] die de patiënt tenminste tweemaal per jaar zelf ziet'.² De ervaring en deze klinische les leren echter dat niet alle patiënten die met lithium worden behandeld daadwerkelijk door een psychiater gecontroleerd worden. Derhalve dienen ook andere behandelers alert te zijn op de hier beschreven bijwerkingen en toxische effecten van lithium. Er wordt onderscheid gemaakt tussen bijwerkingen die kunnen vóórkomen bij therapeutische lithiumconcentraties (0,4-1,0 mmol/l) en toxische effecten die kunnen optreden bij te hoge concentraties (tabel).

Klachten en symptomen bij lithiumgebruik

bijwerkingen

polyurie, polydipsie
hypothyreoïdie, soms hyperthyreoïdie
hyperparathyreoïdie
sinusknoopdisfunctie en ECG-veranderingen
tremoren
spierzwakte
geringe geheugenstoornissen
gewichtstoename
diarree
leukocytose

lichte tot matige intoxicatie

verwardheid
sufheid/slaperigheid
misselijkheid en braken
grove tremor
dysartrie

ernstige intoxicatie

bewustzijnsdaling tot coma
spierfasciculaties
hyperreflexie
nystagmus
ataxie
epileptische insulten
oligurie, anurie

Polyurie en -dipsie. Beide patiënten hadden polyurie en -dipsie. Deze bijwerking treedt op bij 20-30% van de patiënten en kan reeds na enkele weken beginnen, maar ook pas na langdurig gebruik optreden.³ De polyurie kan snel reversibel zijn na staken van het lithium, maar ook langzaam of helemaal niet herstellen. Van diabetes insipidus wordt gesproken wanneer de polyurie meer dan 50 ml/kg lichaamsgewicht/dag bedraagt en de urineosmolaliteit < 300 mosm/kg is. De polyurie wordt veroorzaakt door een interactie van lithium met antidiuretisch hormoon (ADH). ADH verhoogt normaliter de waterdoorlaatbaarheid van de verzamelbuizen in de nier en vergroot zo de waterterugresorptie. Lithium remt de werking van ADH. De wijze waarop deze lithiuminterferentie verloopt, is nog niet geheel opgehelderd.⁴ Lithium veroorzaakt dus een nefrogene diabetes insipidus, die niet reageert op toediening van ADH in de vorm van vasopressine-analogen. Thiazidediuretica zijn wel effectief.¹ Deze veroorzaken een geringe volumedepletie en zorgen daarmee voor een verhoogde NaCl-terugresorptie en een verminderde wateruitscheiding.

Zolang patiënten in staat zijn voldoende te drinken, is polyurie hinderlijk, maar niet gevaarlijk. Men dient echter alert te zijn op uitdroging als patiënten niet meer in staat zijn voldoende te drinken of extra vocht verliezen door bijvoorbeeld diarree of overvloedig transpireren. Wanneer diuretica gegeven worden, daalt het urinevolume, maar stijgt tegelijkertijd de lithiumconcentratie. De lithiumdosering moet daarom bij wijzigingen in diureticagebruik worden aangepast.¹

Schildklierafwijkingen. Schildklierafwijkingen komen eveneens frequent voor bij lithiumgebruikers. Bij chronisch gebruik krijgt 44-50% een struma, bij 30% wordt een TSH-stijging gevonden en 5-10% heeft daadwerkelijk klinisch hypothyreoïdie, zoals patiënt B.^{5,6} Bij het staken van lithium is de hypothyreoïdie reversibel, maar indien continueren van het lithiumgebruik gewenst is, kan ook schildklierhormoon gesubstitueerd worden. Veel zeldzamer is een door lithium veroorzaakte hyperthyreoïdie, zoals bij patiënt A.⁷ Voor patiënten met chronisch lithiumgebruik wordt dan ook aangeraden tweemaal per jaar de schildklierfunctie te controleren.²

Hyperparathyreoïdie. Ook hypercalciëmie als gevolg van een hyperparathyreoïdie hangt samen met lithiumgebruik.⁸ De hyperparathyreoïdie kan veroorzaakt worden door hyperplasie, maar ook adenomen komen voor. De lithiumgeïnduceerde hyperparathyreoïdie kenmerkt zich door de normale serumfosfaatconcentratie, in tegenstelling tot een primaire hyperparathyreoïdie, die de concentratie verhoogt.⁹ Na staken van de lithiumtherapie is de hyperparathyreoïdie soms reversibel, echter niet in alle gevallen. Als er bij aanvullend onderzoek met echografie en scintigrafie van de hals aanwijzingen zijn voor een adenoom, wordt geadviseerd dit operatief te verwijderen.¹⁰

Normalisering van de calciumconcentratie met een persistierend verhoogde PTH-waarde, zoals bij patiënt B, is eerder beschreven.¹¹ Het mechanisme dat hieraan ten grondslag ligt, is onduidelijk.

Neurologische bijwerkingen. De neurologische bijwerkingen van lithium zijn talrijk. Ze variëren van relatief onschuldig, zoals een lichte tremor die veel patiënten bemerken, tot irreversibele, soms zelfs letale neurotoxiciteit.¹² Veel patiënten met lithiumconcentraties binnen de therapeutische marges klagen over spierzwakte, tremoren, moeite met denken en stoornissen van begrip en het langetermijngeheugen. Verlaging van de lithiumdosering kan hierbij helpen. Neurotoxiciteit treedt in het algemeen op bij lithiumconcentraties boven 1,5 mmol/l, maar kan ook bij lagere, zelfs therapeutische waarden vóórkomen. Hierbij ontstaan verschijnselen zoals verwardheid, abnormale bewegingen en cerebellaire verschijnselen zoals ataxie, dysartrie en coördinatiestoornissen. Patiënten worden slaperig en suf en kunnen tenslotte in coma raken.^{10,13,14} Indien deze symptomen niet tijdig onderkend worden, kan dit resulteren in permanente schade en zelfs overlijden. Toen wij patiënt A zagen, was zij ernstig verward, motorisch onrustig en niet meer in staat zelf te lopen. De heteroanamnese duidde erop dat patiënte al langere tijd cerebellaire stoornissen had.

Hartritmestoornissen. Er zijn meerdere casuïstische mededelingen gepubliceerd waarin melding wordt gemaakt van het ontstaan van cardiale ritmestoornissen als gevolg van een sick-sinussyndroom gedurende lithiumgebruik.^{15,16} In hoeverre dit sick-sinussyndroom reversibel is na het staken van de lithiumtherapie, is onduidelijk. Sommige patiënten hadden ook na staken van het lithiumgebruik een pacemaker nodig. Bij patiënt B dacht de cardioloog in eerste instantie aan een lithiumintoxicatie. De lithiummedicatie werd daarom enkele dagen gestaakt, waarop de lithiumconcentratie daalde naar 0,1 mmol/l. Dit had echter geen effect op de bradycardie, zodat alsnog een pacemaker werd geplaatst.

Huidafwijkingen. Tenslotte kan lithium huidafwijkingen veroorzaken, met name acne en psoriasis.¹⁷ De partner van patiënt A merkte op dat zij, terwijl zij opknapte, ineens ook 'genezen' was van haar psoriasis. Voor zowel acne als psoriasis geldt dat ze lastig te behandelen zijn indien het lithiumgebruik wordt gecontinueerd. Hoewel de huidafwijkingen over het algemeen relatief onschuldig zijn, kan het voor de patiënt reden zijn om het lithium niet meer in te nemen, hetgeen vaak onwenselijk is. Huidafwijkingen dienen dus serieus genomen te worden en verwijzing naar de dermatoloog kan op zijn plaats zijn.

Dames en Heren, lithium is een effectief, maar potentieel ook gevaarlijk geneesmiddel. Patiënten met lithium dienen bij voorkeur begeleid te worden door een psychiater met ervaring met dit middel. Aangezien er patiënten zijn die lang-

durig lithiumzouten gebruiken en deze medicatie vanwege de kans op terugval niet willen staken, maar zich door hun stabiele situatie wel onttrekken aan begeleiding door een psychiater, dient men alert te blijven op goede lithiumconcentraties en tekenen van bijwerkingen. Wellicht zou de openbare apotheker een goede bijdrage kunnen leveren aan de zorg voor deze groep patiënten door bij afgifte van lithiummedicatie de patiënt te attenderen op het belang van begeleiding door een psychiater.

Prof.dr.W.A.Nolen, psychiater, voorzag een eerdere versie van het artikel van commentaar.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 15 juli 2004

- 7 Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:759-64.
- 8 Nordenstrom J, Strigard K, Perbeck L, Willems J, Bagedahl-Strindlund M, Linder J. Hyperparathyroidism associated with treatment of manic-depressive disorders by lithium. *Eur J Surg* 1992;158:207-11.
- 9 Wolf ME, Moffat M, Ranade V, Somberg JC, Lehrer E, Mosnaim AD. Lithium, hypercalcemia, and arrhythmia. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:420-3.
- 10 Johnson FN, editor. *Handbook of lithiumtherapy*. Lancaster: MTP Press; 1980. p. 310-22.
- 11 Abdullah H, Bliss R, Guinea AI, Delbridge L. Pathology and outcome of surgical treatment for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1999;86:91-3.
- 12 Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:18-32.
- 13 Dunner DL. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 9:76-81.
- 14 Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 1994;331:591-8.
- 15 Rosenqvist M, Bergfeldt L, Aili H, Mathe AA. Sinus node dysfunction during long-term lithium treatment. *Br Heart J* 1993;70:371-5.
- 16 Montalescot G, Levy Y, Hatt PY. Serious sinus node dysfunction caused by therapeutic doses of lithium. *Int J Cardiol* 1984;5:94-6.
- 17 Yeung CK, Chan HH. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:3-8.

Abstract

Lithium, a potentially dangerous drug. – Two patients with a bipolar disorder, a woman aged 56 and a woman aged 68, who had used lithium for more than 30 years, were seen with side effects from this medication. Both patients were treated by their general practitioner and had not visited a psychiatrist for many years. The first patient had a chronic lithium intoxication with cerebellar signs and eventually coma, diabetes insipidus, hyperthyroidism, hyperparathyroidism and psoriasis. After 6 weeks of treatment in the intensive-care unit she made a good recovery. The second patient had several lithium side effects. She was diagnosed with diabetes insipidus, hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma, hypothyroidism and a sick-sinus syndrome. A pacemaker was implanted 4 years earlier. The adenoma was surgically removed. After other medication was tried, the patient was once again given lithium, on which she was able to function well. The first patient had lithium concentrations above the therapeutic value for several years and both patients experienced a delay before their signs and symptoms were attributed to lithium. Lithium treatment should be monitored by an experienced psychiatrist. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:273-6

Literatuur

- 1 Wilting I, Heerdink ER, Egberts ACG, Nolen WA. Elementaire behandeling van bipolaire stoornis. *Therapeutische voor- en nadelen van lithium*. *Pharm Weekbl* 2004;139:328-32.
- 2 Richtlijncommissie bipolaire stoornissen van de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. *Richtlijn Bipolaire stoornissen*. Amsterdam: Boom; 2001.
- 3 Botton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987;10:329-45.
- 4 Rose BD, Post TW, editors. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 746-93.
- 5 Perrild H, Hegedus L, Baastrup PC, Kayser L, Kastberg S. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am J Psychiatry* 1990;147:1518-21.
- 6 Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999;175:336-9.