

Lithiuminteracties en de kans op een lithiumintoxicatie

Samenvatting

Ondanks goede mondelinge en schriftelijke voorlichting aan patiënten en betrokkenen over bijwerkingen, interacties en (dreigende) intoxicaties bij lithiumgebruik gaat het nog geregeld mis als patiënten opgenomen worden in een somatisch ziekenhuis. Deze casus is daar een 'goed' voorbeeld van. Een al jarenlang stabiele patiënt liep onnodig een paar maanden rond met verschijnselen van een te hoge lithiumspiegel (onduidelijk spreken, geheugenproblemen en onstabiel lopen) door interacties tussen lithium en comedatie. Dit gebeurde ondanks het feit dat zijn echtgenote bij opname duidelijk het lithiumgebruik had gemeld en zelfs het potje pillen had meegenomen naar het ziekenhuis. Patiënt herstelde gelukkig zonder restverschijnselen.

Inleiding

Lithium is nog steeds middel van eerste keus bij de behandeling van de bipolaire stoornis, zeker als het gaat om profylaxe. Voldoende controle op bijwerkingen en mogelijke intoxicatieverschijnselen is van het grootste belang gezien de smalle therapeutische marge van lithium waardoor de bloedspiegel vrij snel in toxisch gebied komt. Interacties met comedatie spelen naast disregulatie van vocht- en zouthuishouding (transpireren, braken en diarree) daarbij een grote rol. In dit artikel wordt een patiënt beschreven die ondanks goede voorlichting enkele maanden rondliep met een te hoge lithiumspiegel met de nodige klachten (onduidelijk spreken, geheugenproblemen en onstabiel lopen) omdat de cardioloog waar hij opgenomen was vanwege een hart-

infarct de interactie niet opmerkte (en de apotheker in het ziekenhuis en later in de thuissituatie ook niet voldoende alert waren). Dit gebeurde ondanks het feit dat de echtgenote van patiënt de medicatie meenam naar het ziekenhuis en deze ook vermeld stond in de ontslagbrief.

Bespreking

Aan de hand van deze casus is duidelijk gemaakt dat een patiënt en zijn betrokkenen goed voorgelicht moeten worden over interacties bij lithiumgebruik. Ook is duidelijk dat bij een somatische opname de betrokken specialisten op de hoogte gesteld moeten worden van het gebruik van lithium en de mogelijke interacties met somatische medicatie en somatiek. De meest voorkomende interacties staan vermeld in tabel 1.

Verhoging van de lithiumspiegel kan optreden door gebruik van:

- diuretica, m.n. thiaziden
- (non-steroïde) antiflogistische analgetica (NSAID's)
- antihypertensiva, m.n. renine-angiotensine systeem (RAS)-remmers

Verlaging van de lithiumspiegel kan optreden door:

- koolzuuranhydraseremmers zoals acetazolamide
- amino- en theofyllinen
- cafeïne
- corticosteroiden

Het risico op bijwerkingen is verhoogd door gebruik van combinaties met:

- antipsychotica, en anticonvulsiva (toename risico op neurotoxiciteit)
- anesthetica met spierverslappende werking (verlengde werkingduur)
- anti-aritmica van het digoxinetype en calciumantagonisten
- serotonerg werkende middelen (mogelijke toename van het risico op polyurie)

In de volgende situaties dient men extra bedacht te zijn op wisselingen in de lithiumspiegel:

- natriumdepletie zoals die kan optreden bij vermageren, braken, diarree, hevig transpireren en koorts (zoals bij infectie, met antibioticagebruik als proxy)
- perioperatief; vanwege inadequate toezicht op vochtbalans
- intensieve diurese bij hart- en vaatziekten
- de ziekte van Addison
- tijdens zwangerschap en bevalling; mede vanwege de sterk wisselende kinetiek rondom de bevalling

Tabel 1 Interacties bij lithiumgebruik

E.A.M. Knoppert-van der Klein, psychiater, GGZ Leiden e.o., onderdeel van Rivierduinen

Leerdoelen

Na het lezen van deze casus:

- bent u op de hoogte van het belang van het waarschuwen van patiënten voor interacties van comedatie en (somatische) ziekten met lithium;
- kent u de meest voorkomende interacties en de verschijnselen van een (dreigende) lithiumintoxicatie;
- weet u dat u niet alleen patiënten en betrokkenen moet voorlichten en begeleiden, maar ook dat u attent moet blijven wanneer collega's betrokken raken bij de (somatische) behandeling van uw patiënt.

Casus

Patiënt, een 73-jarige man, is al sinds 1979 bekend in de psychiatrie. Hij werd destijds door de huisarts verwezen wegens motorische onrust, logorroë, gedachtevlucht, dadendrang en achterdocht. Hij zou een week niet geslapen hebben. Er was al lange tijd sprake van forse relatieproblemen en patiënt liep al een aantal maanden in de ziektewet door werkproblemen. Bij psychiatrisch onderzoek werd een ouder uitzienende man gezien met een nauwelijks te stuiten spraakwerval. Hij was zeer achterdochtig ten opzichte van zijn vrouw en vroegere huisarts. De situatie verergerde nog en patiënt bleek niet gemotiveerd voor een kortdurende opname. Met moeite wilde hij een antipsychoticum in lage dosering gaan gebruiken. Geleidelijk aan ging het daarna beter. Er werden relatiegesprekken gehouden. Ook werd gewerkt aan werkhervatting. De diagnose werd gesteld op een mogelijk manisch-depressieve psychose. Eerder bleek patiënt een maandenlange periode van apathie doorgemaakt te hebben. Nadat hij weer een paar maanden aan het werk was als onderwijzer werd hij geleidelijk (opnieuw) toenemend depressief. Hij werd ingesteld op lithium met als resultaat dat hij stabiel bleef en met plezier zijn werk als vrijwilliger deed in de bibliotheek van een middelbare school. Patiënt kwam trouw voor zijn driemaandelijke lithiumcontrole waarbij naast de lithiumspiegel ook nier- en schildklierfuncties werden bepaald. Het ging hem jarenlang redelijk goed. De lithiumspiegel varieerde tussen 0,6 en 0,8 mmol/l. Aan de diagnose bipolaire stoornis werd niet meer getwijfeld: Een manie met psychotische kenmerken waarschijnlijk voorafgegaan door een depressie en gevolgd door een ernstige depressie met vitale kenmerken. Voor zijn bipolaire stoornis werd patiënt met lithium behandeld met goed resultaat. In de loop van de jaren werd hij regelmatig opnieuw voorgelicht over bijwerkingen, de kans op intoxicatie en het belang van het melden van zijn lithiumgebruik bij het consulteren van andere artsen.

In oktober 2004 werd patiënt met hartklachten op een afdeling cardiologie opgenomen, buiten medeweten van zijn behandelend psychiater. Bij opname meldde zijn echtgenote het lithiumgebruik. De diagnose werd gesteld op een hartinfarct. De cardiale voorgeschiedenis was blanco. Patiënt was na trombolytische therapie vrij vlot pijnvrij en herstelde snel. Hij werd door de cardioloog behandeld met de nodige medicatie (reteplase, nitroglycerine, enoxaparine, carbasalaatcalcium en clopidogrel). Er waren geen tekenen van decompensatio cordis. De medicatie bij ontslag was: metoprolol 2 dd 25 mg, isosorbide-5-mononittraat 1 dd 25 mg, quinapril 2 dd 5 mg, lithiumcarbonaat a.n. 800 mg (Camcolit[®]), nitroglycerinespray zo nodig sublinguaal, pravastatine 1 dd 40 mg en carbasalaatcalcium 1 dd 100 mg.

Toen patiënt ongeveer twee maanden na zijn hartinfarct op zijn reguliere psychiatrische controle bij de sociaal-psychiatisch verpleegkundige kwam, nam deze zijn medicatiewijziging op en wendde zich tot de psychiater met de vraag of hier problemen mee te verwachten waren. De psychiater ondernam meteen actie vanwege de mogelijke interactie van de medicatie met lithium (zie tabel 1) en de verschijnselen die patiënt vertoonde (onduidelijk spreken, minder stabiel lopen en geheugenproblemen) en adviseerde patiënt zo snel mogelijk naar het laboratorium te gaan om de lithiumspiegel

te laten bepalen. De verschijnselen leken bij het bezoek aan de sociaal-psychiatisch verpleegkundige niet zodanig dat acuut staken van de lithium vereist leek. Patiënt had, zo bleek achteraf, toen ook eenmalig zijn lithium vergeten te nemen zodat de spiegel toen waarschijnlijk tijdelijk iets lager was. Het was niet mogelijk patiënt dezelfde dag nog geprikt te krijgen en hij wilde niet naar het ziekenhuis komen. Nadat de spiegel de volgende dag bekend was geworden (1,48 mmol/l) werd lithium echter onmiddellijk gestaakt en gestaakt gehouden totdat de spiegel zo laag was dat geen verhoging door vrijkomen van intracellulair lithiumgebruik meer werd verwacht en het klinisch beeld hersteld was. Geadviseerd werd ook ten minste twee koppen bouillon per dag te nemen en de cardioloog te verwittigen van de interactie tussen lithium en de cardiologische medicatie, zodat de medicatie die de lithiumspiegel verhoogde mogelijk even gestaakt zou kunnen worden. Het doel was immers de verschijnselen van de te hoge lithiumspiegel te laten verdwijnen, zodat lithium opnieuw ingesteld zou kunnen worden, samen met de comedatie. De overige bepaalde bloedwaarden waren ongestoord en er leek geen dwingende somatische reden om patiënt op te nemen, iets wat hij en zijn vrouw ook niet wilden. Wel werd duidelijk gemaakt dat als de verschijnselen zouden toenemen of als er nieuwe klachten bij zouden komen men acuut de huisarts moest verwittigen, ook 's nachts. Wij zouden de huisarts inlichten en de cardioloog bellen.

Het gestaakt houden van de lithium was niet gemakkelijk. De echtgenote van patiënt vond het beangstigend haar man zoveel dagen zonder lithium te moeten houden omdat hij eerder, bij het staken van lithium gedurende enkele dagen tijdens een reis naar het buitenland, weer manisch was geworden. Opnieuw werd voorlichting gegeven over de lithiumspiegel en het feit dat deze nog steeds hoog genoeg was om decompensatie te voorkomen; we hielden het klinisch beeld zeer goed in de gaten, anders dan toen hij zonder overleg zijn lithium acuut had gestaakt en dus met een te lage lithiumspiegel op reis was. Ook werd voor 'zo nodig' olanzapine voorgeschreven als noodmedicatie. Er was dagelijks contact. De lithiumspiegel daalde aanvankelijk erg traag: van 1,48 mmol/l op 8/12 naar 1,06 mmol/l op 9/12 naar 0,87 op 10/12 en 0,32 op 13/12. De verschijnselen die we waargenomen hadden (geheugenproblemen, dysartrische spraak en wankel lopen) verdwenen vrij snel en de echtgenote had haar man in lange tijd niet zo goed meegemaakt. Zij vertelde toen dat hij de voorgaande maanden veel geslapen had, suf was, waggelend liep en dat hij had weinig tot geen eetlust had gehad, naast lichte diarreeklachten. Tevens was zijn concentratievermogen afgenomen, begreep hij niet alles meer, kon hij soms zinnen niet afmaken en sprak hij onduidelijk. Ze had eerst gedacht dat het bij het hartinfarct hoorde en later dat hij aan het dementeren was geraakt. Ze had nog gedacht de psychiater te bellen, maar was er niet toe gekomen. Binnen een goede week was patiënt weer 'de oude'. Hij werd voorzichtig op 1 tablet lithiumcarbonaat 400 mg (Camcolit[®]) ingesteld en had daarop een spiegel van rond 0,6 mmol/l. Hij kan deze medicatie blijven gebruiken. Hij en zijn echtgenote weten nu heel goed dat ze onmiddellijk aan de bel moeten trekken bij medicatiewijziging. Het gaat hem tot heden heel goed. Hij reageert erg adequaat en was terecht verontwaardigd dat de cardioloog hem aansprak met 'die patiënt die zo gevoelig is voor lithium'.

Een lithiumintoxicatie dient zo mogelijk voorkomen te worden door goede voorlichting en regelmatige controle van de lithiumspiegel. Intoxicatieverschijnselen zijn in principe mogelijk bij elke spiegel, maar de frequentie neemt toe vanaf een spiegel van 1,5-2,0 mmol/l.

Vroege symptomen van een lithiumvergiftiging zijn:

- verminderde eetlust, misselijkheid, braken en diarree
- grove tremor, slaperigheid, traagheid, ataxie, duizeligheid en dysartrie

Late en ernstige symptomen zijn:

- agitatie die kan lijken op een manie of psychose
- bewustzijnsdaling tot bewusteloosheid
- spierhypertonie en fasciculaties, hyperreflexie, nystagmus
- insulten, coma, oligurie en anurie
- ECG- en EEG-afwijkingen

Bij een (dreigende) intoxicatie moet de lithium gestaakt worden, evenals farmaca die de lithiumspiegel kunnen verhogen (zie tabel 1). De behandeling geschiedt verder in overleg met een internist. Bij verdenking op neurotoxiciteit dient een EEG gemaakt te worden.

Aangeraden wordt, indien mogelijk, extra vocht en zout toe te dienen, bijvoorbeeld bouillon. Bij lithiumspiegels hoger dan 2,5 mmol/l en of neurotoxische verschijnselen is infuustherapie en intensieve zorg noodzakelijk. Ook wordt in overleg met een nefroloog bekeken of hemodialyse geïndiceerd is.

Tabel 2 Toxiciteit bij lithiumgebruik

Antihypertensiva zoals R(enine)A(ngiotensine)S(ysteem)-remmers, waartoe quinapril behoort, kunnen de lithiumspiegel doen stijgen.

Lithium wordt voornamelijk renaal geklaard. Beïnvloeding van de nierfunctie en water- en zouthuishouding kan daardoor tot spiegelschommelingen leiden. Geneesmiddelen die hier invloed op hebben leiden dus ook tot verandering van de lithiumspiegel. Vooral diuretica en antihypertensiva zijn in die zin bekend.

Lithium gedraagt zich in het lichaam als kalium: intracellulaire concentraties zijn vele malen hoger dan extracellulaire concentraties. Dit is met name belangrijk in geval van (chronische) intoxicatie. In de nier gedraagt lithium zich meer als natrium. Zo'n 70-80% van de in de glomerulus geklaarde hoeveelheid lithium wordt in de proximale tubulus en de opstijgende tak van de lis van Henle met natrium en water teruggeresorbeerd. In geval van natriumdepletie wordt er minder natrium en meer lithium geresorbeerd. Dit verklaart de verhoogde kans op lithiumintoxicaties bij excessief vochtverlies, zoals bij diarree en veel transpireren (koorts, duursporten en vakanties in warme landen) alsmede bij zoutdepletie door dieetmaatregelen of gebruik van geneesmiddelen.

Dat er bij zijn opname niet alert is gereageerd op de mededeling dat patiënt lithium gebruikte is een kunstfout. Eveneens is het verwonderlijk dat er bij de medicatieverstrekking in het ziekenhuis door de apotheker aldaar blijkbaar niet is gereageerd. Men zou verwachten dat er een bewakingssysteem is wat betreft de mogelijke interacties. De lithiumspiegel had gecontroleerd moeten worden, want mogelijk had patiënt al een (te) hoge lithiumspiegel bij opname door zijn somatische ziekte en een mogelijke ontregeling van zijn vocht- en zouthuishouding. Jammer is ook dat de partner de psychiater niet heeft ingelicht over de opname. Deze zou zeker contact hebben opgenomen met de behandelend specialist. De apotheker in de thuissituatie gaf aan dat het

bewakingssysteem was uitgezet bij het halen van de vervolgmedicatie omdat men ervan uitging dat er in het ziekenhuis naar mogelijke interacties gekeken was. Daardoor ging ook die extra controle helaas verloren.

Het is goed de verschijnselen van een (beginnende) lithiumintoxicatie goed te kennen en schriftelijk en mondeling kenbaar te maken aan patiënten en betrokkenen (zie tabel 2), ook aan somatisch specialisten. Zo kan snel ingegrepen worden bij een te hoge lithiumspiegel voor een specifieke patiënt, want ook onder normale spiegels kan al een lithiumintoxicatie optreden. Het gaat in de eerste plaats om het klinisch beeld en de spiegel is een hulpmiddel. Bij somatische ziekten kunnen de verschijnselen verkeerd geïnterpreteerd worden als behorend bij die ziekten. Vandaar dat de psychiater alert moet zijn en blijven. Het lijkt allemaal zo simpel maar dat blijkt het, gezien dit voorbeeld, niet te zijn.

Literatuur

- 1 Dunner DL. Drug interactions of lithium and other antimanic/mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatr* 2000;61(suppl 5):38-43.
- 2 Knoppert-van der Klein EAM. Van moedeloosheid naar overmoed. Naar een verbetering van de behandeling van de patiënt met een bipolaire stoornis. Academisch proefschrift. Leiden: P.J. Jansen bv; 1999.
- 3 Wilting I, Heerdink ER, Egberts ACG, Nolen WA. Elementaire behandeling van de bipolaire stoornis. *Pharm Weekbl, Special Bipolaire stoornis* 2004;139(10):328-32.
- 4 Wilting I, Movig KLL, Moolenaar M, Hekster YA, Brouwers JRB, Heerdink ER, Nolen WA, Egberts ACG. Drug-drug interactions as a determinant of elevated lithium serum levels in daily clinical practice. *Bipolar Disorders* 2005;7:274-80.

Financiële banden: de auteur is lid van adviesraden van Eli Lilly, Astra Zeneca, Janssen-Cilag en Bristol-Myers Squibb en spreker op symposia die gesponsord werden door Eli Lilly en Astra Zeneca. De auteur geeft met collega's Kleinsman, Stevens en Kölling cursussen over psychiatrische aandoeningen en zwangerschap. De auteur is redactielid van *Psychiatrie Centraal* (mede mogelijk gemaakt door Astra Zeneca).