

Lithium is momenteel de goud standaard voor de farmacotherapeutische behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis. Lithium is, gezien zijn zeer smalle therapeutische breedte alsmede zijn bijwerkingenprofiel, echter niet het meest ideale geneesmiddel. Met de onderzoeken, die in het kader van dit proefschrift zijn uitgevoerd, was het de bedoeling om een bijdrage te leveren aan de kennis op het gebied van het gebruik van lithium in de dagelijkse praktijk. Het doel van dit proefschrift is driedelig: 1) de gebruikspatronen en het bijwerkingen profiel van lithium in de dagelijkse praktijk te onderzoeken, 2) de endogene en exogene invloeden op de lithium serum spiegel nader te bekijken, en 3) dieper in te gaan op determinanten en moleculair mechanistische aspecten van lithium geïnduceerde nefrogene diabetes insipidus (NDI).

Het eerste deel van dit proefschrift, getiteld **‘Gebruikspatronen en consequenties van lithium gebruik’** concentreert zich op verschillende aspecten van langdurig lithium gebruik. In *hoofdstuk 2.1* hebben we het gebruik van lithium onderzocht in de afgelopen 10 jaar bij poliklinische patiënten, die kort tevoren gestart waren met een behandeling met lithium. In het afgelopen decennium zijn er vele alternatieven voor de behandeling van bipolaire stoornissen beschikbaar gekomen. Diverse atypische antipsychotica en anticonvulsiva worden momenteel ingezet voor de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis. Het doel van het onderzoek in *hoofdstuk 2.1* was om enerzijds het verloop van de incidentie en de prevalentie van lithium gebruik te bekijken en anderzijds om lithium gebruikspatronen (stoppen, additie en switchen) te onderzoeken. We hebben dit onderzoek uitgevoerd met behulp van de PHARMO database. In deze database zijn alle geneesmiddel leveringen door aangesloten openbare apotheken opgenomen. De incidentie van lithium gebruik lag rond de 0,2 per 1000 persoonsjaren en bleef gedurende de onderzoeksperiode nagenoeg constant. De prevalentie van lithium gebruik nam gedurende de jaren 1996-2005 met 26% toe van 0,95 tot 1,2 per 1000 personen. Vervolgens hebben we bekeken welk percentage patiënten stopte met lithium, een additie van een ander geneesmiddel bij lithium kreeg of switchte van lithium naar een ander geneesmiddel. We hebben onderzocht of het percentage van deze gebeurtenissen verschilde tussen drie verschillende tijdscohorten: 1998-1999, 2000-2001, 2002-2003. Het percentage patiënten, dat naast lithium een additie kreeg van een geneesmiddel dat wordt gebruikt bij de behandeling van bipolaire stoornissen,

was constant over de drie tijdscohorten; namelijk ongeveer 12% na 24 maanden. Van alle patiënten, die met het gebruik van lithium stopten, waren er meer patiënten die switchten van lithium naar een ander middel ten opzichte van het aantal patiënten, dat met het gebruik van lithium stopten en daarvoor in de plaats geen ander middel kreeg (een stijging van het aantal switchers van 4,4% naar 17,4% versus een daling van het aantal stoppers van 48,9% naar 32,0% na 24 maanden). Binnen de geneesmiddelen, die gebruikt werden als additief viel op, dat met name het gebruik van tricyclische antidepressiva naast lithium afnam. De veranderingen in het geneesmiddelgebruik bij lithium gebruikers waren in overeenstemming met de toename van de beschikbaarheid van alternatieven voor lithium, alsmede met de Nederlandse richtlijn voor de behandeling van bipolaire stoornissen.

Een behandeling met lithium gaat vaak gepaard met bijwerkingen. Ongeveer 75-90% van de patiënten, die langdurig lithium gebruiken, krijgt gedurende de behandeling te maken met één of meer bijwerkingen. Gebaseerd op de bevindingen bij depressieve en schizofrene patiënten ontstond ook de vraag of stemming ook een mogelijke versturende factor zou kunnen zijn voor het objectief vaststellen van bijwerkingen en de effectiviteit van een behandeling met lithium. Bijwerkingen zijn een bekende risicofactor voor zowel door patiënt als door behandelaar geïnitieerd staken van een behandeling met lithium. In *hoofdstuk 2.2* hebben we de associatie tussen respectievelijk de stemming van patiënten en de lithium serum spiegel en het aantal, alsmede de ernst van de bijwerkingen onderzocht bij een totaal van 186 poliklinische patiënten, die behandeld werden in de periode van 1973-2000. De aanwezigheid alsmede de ernst van bijwerkingen werden gerapporteerd door de patiënten zelf. De prevalentie en de ernst van bijwerkingen nam toe met dalende stemming richting het depressieve en nam af met stijgende stemming richting manische toestand ($p < 0,05$). Dit verband tussen stemming en bijwerkingen bleef ook bestaan, wanneer werd gecorrigeerd voor de hoogte van de lithium serum spiegel. Bij correctie voor de intra-individuele afhankelijkheid van de waarden bleef het verband tussen de lithium serum spiegel, de stemming en het aantal alsmede de ernst van de bijwerkingen significant ($p < 0,001$). Zowel behandelaren, patiënten als onderzoekers moeten zich realiseren, dat de lithium serum spiegel en de stemming beiden zijn geassocieerd met de aanwezigheid en de ernst van de

bijwerkingen zoals gerapporteerd door patiënten. Dit gegeven kan het objectief vaststellen van bijwerkingen bemoeilijken.

Bij het vaststellen van determinanten voor uitkomsten van lithium-gebruik zijn zowel het moment van lithium gebruik in relatie tot de uitkomst als de lithium serum spiegel van belang. De resultaten van een recent onderzoek lieten een afname van het risico op botbreuken onder lithium gebruikers zien ten opzichte van mensen, die geen lithium gebruiken. In dit onderzoek werd echter niet gecorrigeerd voor het moment van lithium gebruik in relatie tot het krijgen van de botbreuk. Tevens vermeldde dit onderzoek een negatieve associatie tussen de dosis lithium en het risico op botbreuken. Deze bevinding was in overeenstemming met eerdere gepubliceerde resultaten van in-vitro onderzoek, waarin anabole effecten van lithium op bot werden aangetoond. Het onderzoek maakte echter geen gebruik van lithium serum spiegel waarden om de relatie tussen blootstelling en respons vast te stellen. De relatie tussen de dosis lithium en de bereikte serum spiegel lithium is zeer slecht. Daarom is het bij lithium noodzakelijk om bij het onderzoeken van een relatie tussen blootstelling en respons de lithium serum spiegel en niet de dosis als maat voor blootstelling te gebruiken. In *hoofdstuk 2.3* onderzochten we het belang van het moment van gebruiken van lithium in relatie tot het ontstaan van de botbreuk. We hebben een patiëntcontrole onderzoek uitgevoerd in de UK General Practice Research Database (GPRD). Dit is een database, waarin huisartspraktijk gegevens, zoals geneesmiddel recepten en diagnoses, zijn terug te vinden van alle bij GPRD aangesloten huisartspraktijken. We hebben in deze database het risico op botbreuk bekeken bij patiënten, die nooit lithium hadden gebruikt en dit vergeleken met het risico bij patiënten, die ooit lithium hadden gebruikt en met patiënten, die ten tijde van het onderzoek lithium gebruikten. Dit hebben we gedaan door het lithium gebruik te bekijken in een groep van 231.778 patiënten met een botbreuk en een gelijk aantal controle patiënten zonder botbreuk. Beide groepen waren vergelijkbaar wat betreft geslacht, leeftijd en huisartsenpraktijk. Tevens hebben we het risico op botbreuken bekeken in relatie tot de cumulatieve duur van lithium gebruik, alsmede in relatie tot de tijd na staken van lithium gebruik. Huidig lithium gebruik was geassocieerd met een afgenomen risico op botbreuken (gecorrigeerde odds ratio [OR] 0,75; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 0,64-0,88). Het risico nam echter toe na staken met lithium (gecorrigeerde OR 1,35; 95% BI 1,01-1,79). Onze resultaten ondersteunen de

rol van de onderliggende ziekte in de etiologie van botbreuken. Onze resultaten ondersteunen echter niet een farmacologisch effect van lithium op bot, gebaseerd op de afwezigheid van een associatie tussen het risico op botbreuken en de cumulatieve duur van lithium gebruik.

Het tweede deel van dit proefschrift getiteld '**Determinanten en behandeling van potentiële lithium intoxicaties**' concentreert zich op zowel de oorzaken als de consequenties van de smalle therapeutische breedte van lithium. Ondanks de huidige kennis van het bestaan van potentiële geneesmiddel-geneesmiddel interacties met lithium, is het daadwerkelijke belang ervan in de dagelijkse praktijk grotendeels onbekend. In *hoofdstuk 3.1* hebben we geneesmiddel-geneesmiddel interacties met lithium onderzocht als determinant voor verhoogde lithium serum spiegels. We hebben een multicenter retrospectief patiëntcontrole onderzoek uitgevoerd met als doel om lithium gerelateerde geneesmiddel-interacties als determinant voor verhoogde lithium serum spiegels te onderzoeken. Een lithium serum spiegel werd als verhoogd beschouwd als deze ten minste 1,3 mmol/l was en dit stijging van ten minste 50% betrof ten opzichte van de serum spiegel daarvoor. Patiënten, die ervan werden verdacht de gestegen serum spiegel te hebben gekregen ten gevolge van een auto-intoxicatie, werden uitgesloten van het onderzoek. Controle patiënten waren patiënten met stabiele lithium serum spiegels binnen het therapeutisch venster. Gebruik van en starten met niet-steroïde ontstekingsremmende pijnstillers (NSAIDs), diuretica, renine angiotensine remmers, theofylline en antibiotica werden onderzocht als mogelijke oorzaken voor verhoogde lithium serum spiegels. Een onregelmatig lithium afhaalpatroon, veranderingen in voorgeschreven lithium gebruik, leeftijd, voorschrijver en laboratorium parameters werden als potentieel versturende variabelen meegenomen. Een totaal van 102 lithium gebruikers waarvan 51 patiënten met een verhoogde lithium serum spiegel en 51 patiënten zonder een verhoogde lithium serum spiegel werden meegenomen in ons onderzoek. Vijf (9,8%) controle patiënten en 15 (29,4%) case patiënten gebruikten co-medicatie die potentieel een interactie geeft met lithium (OR 3,83; 95% BI 1,28-11,48). Starten van gebruik van potentieel interacterende co-medicatie werd waargenomen bij acht (15,7%) patiënten en geen (0%) controles (OR 20,13; 95% BI 1,13-359). Na correctie voor onregelmatig afhaalpatroon, verandering in voorgeschreven lithium gebruik en leeftijd ging de gevonden associatie tussen

gebruik van potentieel interacterende co-medicatie en verhoogde lithium serum spiegels verloren. We vonden een OR van 2,70 (95% BI 0,78-9,31) voor gebruik van potentieel interacterende medicatie met een relatief grote bijdrage van gebruik van antibiotica. We vonden een OR van 3,14 (95% BI 1,15-8,61) voor een onregelmatig afhaalpatroon van lithium. Gebruik van medicatie, die potentieel een interactie geeft met lithium en met name gebruik van antibiotica, lijkt geassocieerd met toegenomen lithium serum spiegels. Antibiotica hebben geen directe farmacokinetische interactie met lithium, maar zijn een indicatie voor aanwezigheid van door infectie geïnduceerde koorts. Koorts en ziekte kunnen leiden tot een toename van verlies van vocht en zout. Dit kan leiden tot een toename van de proximale terugresorptie van zout om dit verlies te compenseren. Toegenomen terugresorptie van zout leidt tot een toename van de terugresorptie van lithium en daarmee tot een verhoging van de lithium serum spiegel. De bevinding van de relatief grote rol van gebruik van antibiotica bij patiënten met toegenomen lithium serum spiegels, bracht ons ertoe om vervolgens exogene hitte als determinant voor de hoogte van de lithium serum spiegel te onderzoeken, in de vorm van buitentemperatuur. In *hoofdstuk 3.2* hebben we een retrospectief onderzoek uitgevoerd, waarbij we gebruik hebben gemaakt van beschikbare lithium serum spiegels in een periode van tien jaar van drie grote ziekenhuislaboratoria (het TweeSteden ziekenhuis in Tilburg, de Reinier de Graaf groep in Delft en psychiatrisch ziekenhuis Altrecht in regio Utrecht). De lithium serum spiegels werden op datum gekoppeld aan seizoen en gemiddelde dagtemperatuur. Gegevens over de dagtemperatuur werden verkregen via het Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut (KNMI). Een totaal van 41.102 lithium serum spiegels (afkomstig van in totaal 3.054 patiënten) werden meegenomen in ons onderzoek. We vonden een significant verschil in gemiddelde lithium serum spiegel over de seizoenen en temperatuurcategorieën met een piek in de zomer (0,761 mmol/l \pm standaard afwijking van het gemiddelde [sem] 0,002) en bij dagtemperaturen van 15–20°C (0,762 mmol/l \pm sem 0,005), en een minimum in de winter (0,748 mmol/l \pm sem 0,002) en bij temperaturen <0°C (0,741 mmol/l \pm sem 0,005). De relatieve frequentie van potentieel toxische lithium serum spiegels verschilde significant ($p=0,023$) tussen de seizoenen (met de hoogste frequentie in de winter), maar niet tussen de temperatuurcategorieën ($p=0,481$). Een significant positieve associatie werd gevonden tussen lithium serum spiegels op individueel niveau en seizoen

($p < 0,001$) en temperatuur ($p < 0,001$). De resultaten van dit onderzoek lieten zien, dat seizoen en omgevingstemperatuur statistisch significant geassocieerd zijn met de hoogte van de lithium serum spiegel. Het gevonden verband tussen de hoogte van de lithium serum spiegel en de buitentemperatuur werd echter als therapeutisch irrelevant geassocieerd.

Een lithium vergiftiging is een conditie, die redelijk eenvoudig ontstaat, door de smalle therapeutische breedte van lithium alsmede de grote mate van gevoeligheid van onder andere de lithium klaring voor diverse factoren. Een lithium vergiftiging is een zeer ernstige gebeurtenis met een hoog risico op zowel mortaliteit als morbiditeit; dit laatste met name vanwege het risico op irreversibele hersenschade. Een patiënt met een lithium vergiftiging dient daarom bij presentatie snel en adequaat te worden behandeld. Clinici, die betrokken zijn bij de behandeling van een patiënt met een lithium intoxicatie, hebben over het algemeen niet veel ervaring met lithium gebruikende patiënten. Daarom is het noodzakelijk om complete en gemakkelijk toegankelijke informatie op de eerste hulp aanwezig te hebben. In *hoofdstuk 3.3* hebben we de mate van compleetheid alsmede de toegankelijkheid van diverse beschikbare praktijk richtlijnen voor de behandeling van een lithium intoxicatie onderzocht. Verscheidene praktijkrichtlijnen voor de behandeling van een lithium intoxicatie zijn momenteel in gebruik. Beschikbare praktijk richtlijnen laten een behoorlijke variatie in compleetheid en toegankelijkheid zien. Verschillende aanbevelingen ten aanzien van de inhoud en de toegankelijkheid van de praktijk richtlijnen worden gegeven.

Het derde deel van dit proefschrift, getiteld '**Nefrogene complicaties van lithium**', gaat over determinanten van polyurie (urine volume ≥ 3 l/24 h) en het moleculair mechanisme van lithium geïnduceerde NDI. Veel patiënten met een bipolaire stoornis gebruiken meerdere geneesmiddelen. In een eerder gepubliceerd onderzoek van onze groep werd gevonden, dat gebruik van serotonerge antidepressiva het risico op lithium geïnduceerde polyurie verhoogt. Aangezien deze bevinding een secundaire bevinding betrof, besloten we in een vervolg onderzoek na te gaan of gebruik van serotonerge antidepressiva naast lithium echt een oorzaak is voor een verhoging van het risico op een lithium geïnduceerde polyurie. *Hoofdstuk 4.1* beschrijft een multicenter status onderzoek uitgevoerd bij lithium gebruikers bij wie, gedurende de behandeling met lithium,

ten minste één 24-uurs urine volume bepaling was uitgevoerd. Een totaal van 116 patiënten werd opgenomen in ons onderzoek. Als primaire uitkomst werd, op basis van het 24-uurs urine volume, bekeken of patiënten voldeden aan de definitie polyurie. Van de 116 deelnemende lithium gebruikers gebruikten 12 (26%) van de 46 patiënten met polyurie en 10 (14%) van de 70 patiënten zonder polyurie serotonerge antidepressiva. We vonden een verhoogd risico op polyurie bij lithium gebruikers, die tevens serotonerge antidepressiva gebruikten (OR 2,86; 95% BI 1,00-8,21), gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en gebruik van thyreomimetica en antiepileptica. Onze resultaten bevestigen daarmee de eerdere bevinding, dat gebruik van serotonerge antidepressiva naast lithium het risico op polyurie bij lithium gebruikers verhoogt. Behandelaren zouden dit verhoogde risico op polyurie bij lithium gebruikers door gelijktijdig gebruik van serotonerge antidepressiva in de overwegingen mee moeten nemen bij het maken van de keuze voor een antidepressivum voor het behandelen van een bipolaire depressie. Naast kennis over potentiële risicofactoren voor lithium geïnduceerde polyurie is er nog weinig bekend over het onderliggende mechanisme van lithium geïnduceerde NDI. In *hoofdstuk 4.2* zijn we dieper ingegaan op het mechanisme van deze frequent voorkomende bijwerking van lithium. Dit hebben we gedaan door het urine concentrerend vermogen van patiënten, die lithium gebruiken, te bekijken in een groep patiënten met NDI, een groep met gedeeltelijke NDI en een groep patiënten zonder NDI. Het doel van dit onderzoek was om het effect van minimale en maximale stimulatie van het nier urine concentrerend mechanisme te onderzoeken. Dit hebben we gedaan door de urine osmolaliteit en de urine spiegels van 3',5'-cyclisch adenosine monofosfaat (cAMP) en aquaporine-2 (AQP-2) te meten bij patiënten, die langdurig lithium gebruiken. Een totaal van 20 patiënten, die langdurig lithium gebruikten, werden in het onderzoek opgenomen. De urine spiegels van cAMP, AQP-2, alsmede de urine osmolaliteit werden bepaald onder minimale (door overmatig water drinken) en maximale (door 1-desamino-8D-arginine-vasopressine (dDAVP)) stimulatie van het urine concentrerend vermogen. Patiënten werden geclassificeerd als NDI, gedeeltelijk NDI of niet-NDI gebaseerd op de maximaal bereikte urine osmolaliteit (maximaal urine concentrerend vermogen). De partitiele correlatie tussen urine cAMP spiegels (mol/l) en urine osmolaliteit was 0,94 ($p < 0,001$). Noch tussen de urine AQP-2 spiegels (mol/mol creatinine) en de urine osmolaliteit, noch tussen urine cAMP en AQP-2 spiegels werden significante

correlaties ontdekt. De stijging in urine cAMP, maar niet in urine AQP-2 spiegels als reactie op dDAVP toediening, verschilde significant tussen de groep met NDI, gedeeltelijke NDI en de groep zonder NDI en nam toe met toenemende NDI categorie. Onze resultaten laten zien, dat bij patiënten met een lithium geïnduceerde NDI, de aanmaak van cAMP als reactie op dDAVP toediening na water belasting gehinderd is. De resultaten geven aan, dat de kans groot is, dat het mechanisme van lithium geïnduceerde NDI ligt in het eerste deel van het nier urine concentrerend mechanisme. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of G-eiwitten, principal cellen of adenylaat cyclase het aangrijpingspunt zijn voor dit effect van lithium bij de mens.

In *hoofdstuk 5* besluiten we dit proefschrift door de resultaten van de individuele onderzoeken in een breder perspectief te plaatsen. We gaan in op de smalle therapeutische breedte van lithium en de vele dynamische en statische factoren, die van invloed zijn op de effecten van lithium. Vervolgens gaan we in op de mogelijkheden om de behandeling van patiënten met lithium te verbeteren. Tot slot bespreken we belangrijke verschillen tussen bewijs gestuurd behandelen en praktijk gestuurd bewijs voor wat betreft de therapie met lithium.