

Lithium monografie

Inhoud

Algemeen.....	1
Preparaten	1
Synoniemen.....	1
Toxische dosis	2
Kinetiek	2
Klinisch beeld.....	3
Differentiaal diagnose	3
Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling.....	4
Overige diagnostiek	4
Therapie.....	4
Auteurs	4
Literatuur.....	5
Bijlagen	5
Revisie	5

Algemeen

Lithium is in Nederland geregistreerd voor de acute behandeling van de manische episodes bij de bipolaire stoornis en profylactisch bij zowel de manische als depressieve episodes bij de bipolaire stoornis. Verder wordt lithium toegepast in de behandeling van unipolaire depressies in de vorm van lithiumadditie, schizo-affectieve stoornis en profylactisch bij clusterhoofdpijn. Lithium heeft een nauwe therapeutische breedte en wordt gedoseerd op geleide van de lithiumconcentratie.

Preparaten

Lithium wordt in de vorm van twee zouten toegepast. Voornamelijk als lithiumcarbonaat en sporadisch in de vorm van lithiumcitraat. Lithiumcarbonaat is beschikbaar als spécialité in de vorm van Camcolit® 400mg (10.8 mmol lithium, met gereguleerde afgifte) en Priadel® 400mg (10.8 mmol lithium, met gereguleerde afgifte), en als generiek product in een 200mg, 300mg en 400mg tablet. Magistraal bereide capsules kunnen in verschillende sterktes beschikbaar zijn. Lithiumcitraat is beschikbaar als magistraalbereide drank en als spécialité Litarex® 564 mg (6 mmol, met vertraagde afgifte, sinds 2008 uit de handel en alleen via import beschikbaar).

Synoniemen

Lithiumcarbonaat, lithiumcitraat

Toxische dosis

Bij inname vanaf 30 mg/kg lithiumcarbonaat (en 60 mg/kg lithiumcitraat) zijn acute toxische effecten te verwachten. Toxische effecten zijn in principe mogelijk bij elke lithiumconcentratie maar de kans hierop neemt toe bij een 12 uren-spiegel > 1.5 mmol/L, bij combinatie met andere neurotoxische middelen (bijvoorbeeld antidepressiva, neuroleptica, stemmingsstabilisatoren, bij reeds verlengde QTc, Brugada-syndroom en hogere leeftijd). Toxische lithiumconcentraties kunnen ontstaan door auto-intoxicatie, nierfunctiestoornis, sterk verlies van zout en/of vocht (bijvoorbeeld bij braken, diarree, zout-arm dieet, koorts en hevig zweten) en door interactie met co-medicatie.

Kinetiek

Absorptie	Lithium uit lithiumcarbonaat wordt na orale toediening vrijwel volledig geabsorbeerd (>95%) (1).
Tmax	De maximale concentratie wordt bij een gewoon preparaat in ca 1,5 - 2 uur bereikt, en bij een preparaat met gereguleerde afgifte na 2–3 uur. De hoogte van de maximale spiegel is gelijk bij de generieke preparaten, Camcolit® en Priadel®. De maximale spiegel wordt bij Litarex® 4-5 uur na inname bereikt en is lager. Bij overdosering kan de Tmax vertraagd zijn tot 72 uur (1, 2).
Vd	0,7 L/kg (2).
Eiwitbinding	Verwaarloosbaar (1).
Verdeling	De intracellulaire concentraties zijn veel hoger dan de extracellulaire concentratie. Lithium hoopt zich op in rode bloedcellen en in bepaalde organen, zoals de schildklier, botten en delen van de hersenen. Het passeert de bloed-hersenbarrière. De lithium concentratie in de cerebrospinale vloeistof is ca 50% lager dan in plasma [3].
Eliminatie	Lithium wordt via de nieren uitgescheiden door glomerulaire filtratie en vervolgens voor 70-80% teruggeresorbeerd in de proximale tubulus en de opstijgende tak van de lis van Henle. 90 – 95% wordt onveranderd via de urine uitgescheiden, ca 1% met de gal en ca 4% via het zweet. De plasmaklaring bedraagt 0,14-0,57 ml/min.kg en is afhankelijk van de natrium- en waterbalans en de glomerulaire filtratiesnelheid. Bij natriumdepletie gaan de nieren meer natrium en lithium teruggeresorberen, wat kan leiden tot toxische concentraties bij ernstig verlies van zout en/of vocht (1, 2).
Halfwaardetijd	De eliminatiehalfwaardetijd is gemiddeld 24 uur, maar kan variëren van 12-50 uur. Na chronisch gebruik kan de halfwaardetijd zijn opgelopen tot 60 uur. Bij nierfunctiestoornis, hyponatriëmie, dehydratie en co-inname van onder andere lis- en thiazidediuretica, RAAS-remmers en NSAID's is de renale klaring van lithium verminderd (2).

Therapeutische serumconcentraties (2, 4, 5):

TOXICOLOGIE.ORG

Acute manie 0,8 – 1,2 mmol/L.

Onderhoudsbehandeling 0,6 – 0,8mmol/L, of laagtherapeutisch bij slechte tolerantie of verhoogde kans op toxiciteit b.v. bij ouderen 0,4 – 0,6 mmol/L.

Clusterhoofdpijn 0,8 – 1,2 mmol/L

Toxische serumconcentraties:

Vanaf 1,5 mmol/L. Bij ouderen kunnen symptomen van toxiciteit ook ontstaan bij lagere (therapeutische) spiegels.

Klinisch beeld

Onderscheid dient gemaakt te worden tussen een acute intoxicatie bij een lithium naïeve patiënt, een acute intoxicatie bij een patiënt die met lithium wordt behandeld en een chronische intoxicatie bij een patiënt die met lithium wordt behandeld en door afname van de klaring geïntoxiceerd raakt (6- 8).

Bij de acute intoxicatie zonder onderliggende behandeling met lithium zijn de symptomen en risico's relatief minder ernstig dan bij de chronische intoxicatie en bij de acute intoxicatie tijdens chronische behandeling.

Bij de chronische intoxicatie kunnen toxische verschijnselen optreden bij een lagere concentratie (1,5 mmol/L of lager). Dit komt omdat er bij chronische behandeling al een (langzame) distributie naar (hersens)weefsel heeft plaatsgevonden, waardoor plasma en weefselconcentratie in evenwicht zijn en de patiënt gedurende langere tijd is blootgesteld aan een verhoogde lithiumconcentratie (6). Het klinisch beeld correleert over het algemeen niet goed met de lithiumspiegel [8], vooral niet bij een acute intoxicatie. Bij een chronische intoxicatie zal het klinisch beeld beter overeenkomen met de lithiumspiegel omdat er al meer evenwicht ontstaan is tussen plasma- en weefselconcentraties.

Vroege relatief matig ernstige symptomen:

Gastro-intestinaal: verminderde eetlust, misselijkheid, braken en diarree.

Neurologisch: grove tremor, traagheid, slaperigheid, ataxie, duizeligheid en dysarthrie.

Late en ernstige symptomen:

Neurologisch: bewustzijnsdaling, bewusteloosheid, spierfasciculaties, spierhypertonie, hyperreflexie, nystagmus, myoclonieën, insulpen, coma.

Renale: oligurie tot anurie.

Cardiaal: bradycardie, hypotensie, ventrikelfibrilleren, atriumfibrilleren, AV-block en aritmieën.

Langdurige gevolgen zijn van neurologische aard m.n. spraakstoornissen, ataxie, coördinatiestoornissen, tremor en nystagmus.

Differentiaal diagnose

Differentiaal diagnostisch moet naast cerebrale aandoeningen (infecties, trauma, bloeding, infarcering, epilepsie) gedacht worden aan het serotoninesyndroom, het maligne neuroleptica syndroom, ethanol- en benzodiazepine onttrekking, intoxicatie met andere middelen, hypoglykemie en hyper- of hypothyreoïdie (9).

Serum-/plasma-/urine-spiegelbepaling

Het bepalen van de lithium concentratie is zinvol, het klinische beeld en de duur van de intoxicatie zijn echter net zo belangrijk voor het bepalen van de ernst van de intoxicatie en het beleid (zie ook therapie).

Lithium wordt bepaald in serum met behulp van een ion selectieve electrode, atomaire emissie spectrometrie of ICP. Geen bloedafname buis met lithium-heparine gebruiken.

Overige diagnostiek

1. Laboratoriumonderzoek: natrium, kalium, creatinine, osmolaliteit, calcium, albumine
2. ECG

Natrium, kalium, creatinine en lithiumspiegel herhalen, frequentie afhankelijk van de consequentie van een nieuwe spiegelbepaling voor de behandeling (b.v. het starten of beëindigen van dialyse).

Therapie

Algemeen

De behandeling van een geïntoxiceerde patiënt volgt de normale ABCDE-principes. Bepaal de lithium concentratie in serum. Start altijd met het geven van voldoende intraveneuze cristoïden indien de cardiale toestand goed is, overweeg 2,5-5 liter NaCl 0,9% in 24 uur te geven, waarvan 1 liter in het eerste uur van de behandeling. Controleer tijdens hyperhydratie tevens het kalium en corrigeer het kalium zo nodig (8, 10). Het vochtbeleid dient verder af te hangen van de diurese, elektrolytenbalans en de mate van dehydratie van de patiënt.

Absorptie verminderen

Bij acute intoxicaties maagspoelen indien de inname maximaal 1 uur tevoren heeft plaatsgevonden. Toedienen van actieve kool is niet effectief. Bij inname van grote hoeveelheden van een preparaat met gereguleerde afgifte dient totale darmlavage te worden overwogen (8, 10).

Eliminatie versnellen (11)

Lithium is zeer goed dialyseerbaar en de meeste klinische studies naar hemodialyse bij lithiumintoxicatie laten verbetering van de klinische toestand zien. Een van de ernstige complicaties van lithiumintoxicatie is permanente neurotoxiciteit. Het is echter onduidelijk of en hoe dialyse de kans hierop beïnvloedt [12].

Intermitterende hemodialyse heeft de voorkeur, maar indien niet beschikbaar kan eventueel gekozen worden voor een continue niervervangende therapie.

Hemodialyse is geïndiceerd bij:

- Lithiumconcentratie > 4.0 mmol/L en nierfunctiestoornissen (eGFR < 45 mL/min per 1.73 m²)
- Ernstige symptomen zoals verminderd bewustzijn, insulten of levensbedreigende ritmestoornissen, ongeacht de lithiumconcentratie

Hemodialyse moet worden overwogen bij:

- Lithiumconcentratie > 5.0 mmol/L
- Het optreden van verwardheid
- Als de verwachte tijd om een lithiumconcentratie van 1.0 mmol/L te bereiken ondanks optimale behandeling meer dan 36 uur is

Hemodialyse kan gestaakt worden:

- Wanneer de lithiumconcentratie <1 mmol/L is of sprake van duidelijk klinische verbetering
- Na minimaal 6 uur dialyse, indien de lithiumconcentratie niet direct beschikbaar is

Na initiële hemodialyse moet de lithiumconcentratie vervolgd worden gedurende 12 uur om nieuwe stijging van de spiegel te kunnen ondervangen en eventueel opnieuw te dialyseren. Daarbij zijn zowel hemodialyse als continue niervervangende therapie acceptabel.

Auteurs

Mw. Drs. M.S.S. Sjak Shie, ziekenhuisapotheker

Prof. Dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker – klinisch farmacoloog/toxicoloog ERT

Literatuur

1. Ellenhorn e.a. Ellenhorn's Medical Toxicology 2nd Ed. 1997, pagina 1579 – 1584.
2. KNMP. Informatorium Medicamentorum 2014.
3. Soares JC, Boada F, Keshaven MS. Brain lithium measurements with (7)Li magnetic resonance spectroscopy (MRS): a literature review. Eur Neuropsychopharmacol 2000 May;10(3):151-8
4. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie 2015.
5. Meulenbelt e.a. Behandeling van acute vergiftigingen 1996, pagina 92 - 95.
6. Dawson AH, Whyte M. Therapeutic drug monitoring in drug overdose. Br J Clin Pharmacol 1999 Sep;48(3):278-83.
7. Bailey B, McGuigan M. Lithium poisoning from a poison control center perspective. Ther Drug Monit 2000 Dec;22(6):650-5.
8. Grandjean EM Aubry J. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. CNS Drugs 2009;23(5):397-418
9. De Beus E, Rookmaaker MB. Richtlijn Renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik. Nederlandse federatie voor Nefrologie 2013.
10. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. J Am Soc Nephrol. 1999 Mar;10(3):666-74.
11. Decker BS et al. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup Clin J Am Soc Nephrol. 2015 May 7;10(5):875-87.
12. Munshi KR, Thampy A The syndrome of irr lithium-effectuated neurotoxicity Clin Neuropharmacol Jan-Feb 2005;28(1):38-49.

Bijlagen

Tekst invoegen

Revisie

Deze monografie is in 2015 herzien door dr. F. Holtkamp en dr. I. den Daas, klinisch farmacologen in opleiding onder supervisie van prof. dr. D.J. Touw.

En in 2022 herzien door drs. C. Takens en dr. D. Zittema, klinisch farmacologen in opleiding onder supervisie van prof. Dr. C. Kramers.

