

Lithium

Synoniemen

Camcolit, Lithiumcarbonaat, Priadel, lithiumcitraat, Litarex

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

donderdag 16 oktober 2014 21:43:00

Geldt voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar

Monstermateriaal stolbloed; bepaling in serum (**let op** geen lithium-heparine gebruiken!)

Afnametijdstip 12 uur na inname (range 11-13 uur) of dalspiegel bij 3-4 daags doseren

Bewaarcondities 2-8°C gedurende 24 uur, bewaring bij kamertemperatuur voor enkele uren heeft weinig tot geen negatieve invloed op de stabiliteit.

Inzending Klinisch Farmaceutisch laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium

Interpretatie Therapeutische concentraties:

Acute manie: 0,8-1,2 mmol/l

Profylaxe: 0,6-0,8 mmol/l, geriatrische patiënten 0,4-0,8 mmol/l

Toxiciteit:

> 1,5 mmol/l (ook bij therapeutische spiegels kunnen toxische verschijnselen optreden) (1-9)

Inleiding

Lithiumpreparaten leveren een bron van lithiumionen die competeren met natrium- en kaliumionen op verschillende plaatsen in het lichaam. Er wordt verondersteld dat het werkingsmechanisme van lithium gebaseerd is op een toename van de serotoninesynthese en een afname van 5-HT_{1a} receptoren in de hippocampus. Een noradrenerge werking is ook gemeld. Ook inhibeert lithium G-eiwitten die betrokken zijn bij het openen van ionkanalen. (1-4)

Lithium is geregistreerd voor de acute behandeling en profylaxe van manische of depressieve episodes bij bipolaire stoornis en profylaxe van recidiverende unipolaire depressie als monotherapie of als toevoeging aan SSRI's of TCA's (lithiumadditie of augmentatie). Lithium wordt als niet geregistreerd middel toegepast voor de profylaxe van clusterhoofdpijn, de behandeling van schizoaffectieve psychosen en als additief bij impulscontrolestoornissen en schizofrenie.

Gezien de grote interindividuele variatie in de kinetiek en de smalle therapeutische breedte, is het bepalen van serumconcentraties noodzakelijk. Bij aanvang van de therapie dient de concentratie twee keer per week te worden gecontroleerd, wanneer een stabiele situatie is verkregen maandelijks tot driemaandelijks. (1-8)

Doseringsrichtlijnen

Doseringen dienen altijd op geleide van serumconcentratie en kliniek aangepast te worden.

Acute manie: aanvankelijk 800 mg lithiumcarbonaat per dag in 1-3 doses, maximaal 2000 mg. Serumconcentratie: 0,8-1,2 mmol/l.

Profylaxe: aanvankelijk 400-600 mg lithiumcarbonaat per dag in 1-3 doses voor gereguleerde afgifte en tot in 4 doses bij normale preparaten, maximaal 1600 mg. Serumconcentratie: 0,6-0,8 mmol/l.

Clusterhoofdpijn: aanvankelijk 900-1200 mg per dag in 3 doses (normale preparaten) of 1200 mg in 1 dosis (gereguleerde afgifte). Serumconcentratie: 0,8-1,2 mmol/l.

Ouderen: door een afname van het verdelingsvolume en de renale klaring met toenemende leeftijd dient voorzichtiger gestart te worden met lithiumtherapie. Door een lagere tolerantie van lithium bij ouderen zijn vaak lagere spiegels van 0,4 - 0,8 mmol/l gewenst.

Nierfunctiestoornis: verlagen van begin dosering en verder doseren op geleide van serumconcentratie. (1,3,7)

Bij aanhoudende bijwerkingen kan toediening in 3-4 doses gunstig zijn. Lithiumcitraat is sinds 2008 uit de handel. (1-6) De werkzaamheid kan worden verwacht na ongeveer 1 week en is volledig na 4 weken. Bij depressie kan het maximale effect soms pas na 6 tot 12 maanden optreden. 400 mg lithiumcarbonaat komt overeen met 10,8 mmol ionisch lithium. De veiligheid en effectiviteit bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld. (1-3) Lithiumgebruik dient 48 uur voor operatieve ingrepen te worden gestaakt en onder extra controle van spiegels na de ingreep herstart te worden wanneer overige onderhoudsmedicatie veranderd zijn. (1,10)

Zwangerschap en lactatie

Lithiumtherapie bij een kinderwens en zwangerschap dient afgewogen te worden aangezien lithium de placenta passeert. Staken dient geleidelijk over een periode van ten minste 2 weken plaatsvinden. Bij voortzetting van de therapie moet de lithiumspiegel zo laag en constant mogelijk gehouden worden, waarbij meermaalse dosering de voorkeur heeft. Aan het begin van de zwangerschap zal de lithiumklaring verhoogd zijn met ongeveer 50%. Wanneer lithium peripartum niet gestaakt wordt, kan de dosering eventueel verlaagd worden. Neonatale lithiumspiegels dienen na de partus gecontroleerd te worden.

Na bevalling dient lithiumtherapie te worden herstart in een adequate dosering van voor de bevalling onder controle van de lithiumserumspiegels rondom dag 2, 5 en 12. (1-3,11-13)

Lithium gaat over in de moedermelk waardoor het geven van borstvoeding wordt ontraden. Een onvoorspelbaar hoge lithiumconcentratie bij het kind kan ontstaan, met symptomen van sufheid, elektrolytstoornissen en neuropathie. (1,4,13)

Dialyse

De streefwaarde voor de lithiumspiegel bij dialyse patiënten is 0.4 – 0.6 mmol/l. Dit is de spiegel voor dialyse. Dit is lager dan de standaard onderhoudsstreefwaarde van 0.6 – 0.8 mmol/l. Bij een patiënt die voor het eerst lithium krijgt wordt eenmalig 800 mg lithiumcarbonaat gegeven. Vervolgens is de dosering lithiumcarbonaat bij dialyse afhankelijk van de gewenste streefwaarde: 400, 500 of 600 mg 2 uur na dialyse. Voor een streefwaarde van 0.4 mmol/l 400 mg lithiumcarbonaat, voor 0.5 mmol/l 500 mg en voor 0.6 mmol/l 600 mg. De gift wordt 2 uur na dialyse gegeven omdat vlak na dialyse nog herverdeling van lithium kan plaatsvinden vanuit de weefsels naar bloed. Er wordt niet gedoseerd op niet-dialyse dagen. Bij de tweede dialyse worden extra spiegels geadviseerd om te kijken hoe de spiegel zich tussen dialysmomenten gedraagt: vlak voor dialyse, 2 uur na dialyse (vlak voor de gift), 12 uur en 36 uur na de gift. Indien de targetwaarde gehaald wordt kan het doseerregime worden voortgezet. Indien de target niet gehaald wordt geldt het volgende:

1. Concentraties predialyse en 12 en 36 uur na de gift zijn te hoog: dosis na dialyse verlagen
2. Concentraties predialyse, 12 en 36 uur na gift zijn te laag: dosis na dialyse verhogen
3. Concentratie 12 uur na de gift is on target maar de concentratie predialyse en 36 uur na gift zijn laag: suppletie op niet dialysedagen bij hoge restklaring.

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Het verschil tussen therapeutische en toxische concentraties is klein, zodat het moment van bloedafname is ontzettend belangrijk. Een spiegel dient daarom 12 uur (11 – 13 uur) na de laatste inname van het lithiumpreparaat afgenomen worden. Bij drie- of viermaal daagse dosering dient de bloedafname net voor een volgende dosering plaats te vinden (<1 uur, dalspiegel).

Bij aanvang van de therapie dient de concentratie twee keer per week te worden gecontroleerd, wanneer een stabiele situatie is verkregen (na ongeveer 1 maand) eens per 1 tot 3 maanden. Bij wijziging van de dosering, nierfunctie (ook binnen normaalwaarden), verwachte interacties, wijziging van eetgewoonten (waaronder vochtintake) en vermoeden van intoxicaties moeten opnieuw frequent spiegels bepaald worden tot opnieuw een stabiele situatie verkregen is. Verandering van weersomstandigheden – met name langdurige warme periodes – kunnen aanleiding zijn voor onregelde lithiumspiegels en een reden zijn voor spiegelbepaling. (1-6,15)

Interpretatie resultaten

Therapeutische concentraties:

Acute manie: 0,8-1,2 mmol/l (maximaal 1,5 mmol/l)

Profylaxe: 0,6-0,8 mmol/l (geriatrie 0,4-0,8 mmol/l)

NB: de gemeten waarden bij eenmaal daags dosering moeten 1,2 maal de aangegeven waarden zijn (12-uurs spiegel). Bij drie- en viermaal daags 0,9 maal (dalspiegel). In de praktijk wordt hier echter nauwelijks rekening mee gehouden. (1-9)

Toxiciteit

(zie tevens www.toxicologie.org (<http://www.toxicologie.org/>))

Een acute intoxicatie kan vanaf 30mg/kg verwacht worden. Onderscheidt dient gemaakt te worden tussen chronische en acute intoxicaties voor het beloop van de intoxicatie. Chronische intoxicaties kunnen ontstaan door nierfunctiestoornissen, sterk verlies van zouten en vocht (bijvoorbeeld door braken, diarree, koorts, toenemend transpireren) en comedatie.

Over het algemeen ontstaan bij serumconcentraties groter dan 1,5 mmol/l toxische verschijnselen, echter deze kunnen ook al bij therapeutische concentraties ontstaan. Vooral bij geriatrische patiënten moet men hierop bedacht zijn.

Bepaal de lithiumconcentratie, kalium, natrium en de nierfunctie.

< 2,5 mmol/l: tijdelijk staken lithiumtoediening en toedienen van natrium en vocht

> 2,5 mmol/l: staken lithiumtoediening en vochtbalans op peil houden door iv geven van vocht en elektrolyten.

Overweeg hemodialyse bij acute intoxicatie met concentraties 6-8 mmol/l, bij chronische intoxicatie met concentraties > 4 mmol/l en concentraties tussen 2,5 en 4 mmol/l met ernstige cardiovasculaire, renale of neurologische verschijnselen. Wees bedacht op redistributie van lithium 6 tot 12 uur na dialyse. (1-4)

Achtergrondinformatie

-

Interacties

De lithiumklaring wordt gehinhibeerd waardoor de lithiumconcentratie wordt verhoogd door:

Diuretica (voornamelijk thiaziden en in mindere mate lisdiuretica; geldt niet bij kaliumsparende diuretica), NSAID's, fenytoïne, metronidazol, tetracycline, coffeïne, methyl dopa, ACE-inhibitoren en ATII-antagonisten.

De lithiumklaring wordt geïnduceerd waardoor de lithiumconcentratie wordt verlaagd door:

Acetazolamide, theofylline, verapamil, cisplatin en natriumbicarbonaat.

Neurotoxiciteit kan worden versterkt zonder dat lithiumconcentraties altijd veranderen door:

Methyl dopa, (hooggedoseerde) neuroleptica, SSRI's, TCA's, haloperidol, verapamil, diltiazem, sumatriptan, metoclopramide en sibutramine.

Lithium en chlopropromazine kunnen elkaars spiegel verlagen. Bij combinatie met fenelzine zijn fatale gevallen van maligne hyperpyrexie gemeld.

Jodiden en lithium hebben een additief hypothyreoid effect. (1-4, 14-15)

PK parameters

Farmacokinetische parameters zijn samengevat in onderstaande tabel.

De intracellulaire concentratie is hoger dan de extracellulaire concentratie. Lithium stapelt in bepaalde organen waar onder de schildklier. Bij geforceerde eliminatie dient daarom rekening gehouden te worden met redistributie. Lithium passeert de bloedhersenbarrière en concentraties in de liquor bedragen 30-50% van de plasmaconcentraties. Lithium wordt voor 89-98% onveranderd uitgescheiden via de urine. Ongeveer 80% wordt na glomerulaire filtratie parallel aan natrium gereabsorbeerd in de proximale tubulus afhankelijk van de natriumbalans en hydratiestatus. De renale klaring is direct afhankelijk van de glomerulaire filtratiesnelheid en neemt af met de leeftijd en bij nierziekten en toe bij zwangerschap. De halfwaardetijd vertoont een grote interindividuele variatie en kan toenemen met de behandelingsduur en de leeftijd tot dagen. Na ongeveer 3 tot 7 dagen wordt de steady state concentratie bereikt. (1-4)

Parameters	F (%)	Cl (ml/min.kg)	V (l/kg)	t _{1/2} , β (uur)	Eiwit (%)	T _{max} (uur)	V _{max} (mmol/l)
Volwassenen	95%	0,14-0,57	0,6-1,0	12-48	nihil	0,5-2*	0,8-1,5
Terminaal nierfalen	Gecontra-indiceerd						

* vertraagde afgifte preparaten 2 - 5,5 uur

Populatiemodel	V _d (l/kg)	K _{elim} (uur ⁻¹)	K _{elr} (uur ⁻¹ /ml/min)	F	K _a (uur ⁻¹)
Algemeen	0,79 ± 0,34	0	0,00023 ± 0,00003	1	3 ± 1

Populatiemodellen

-

Literatuur

1. Informatarium Medicamentorum 2009:989-992.
2. Martindale, 33e editie pagina 292-297.
3. Drugdex lithium, Micromedex 1.0 Healthcare series, laatst bijgewerkt 16 juni 2010.
4. Dart Medical Toxicology, 3rd edition pagina 805-810.
5. Psychofarmaca prof. dr. HM van Praag 4e druk 2000 pagina 288-311.
6. SM Stahl Essential Psychopharmacology 2e editie, pagina 266-295.
7. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. Drugs Aging 2000;16(3):165-177.
8. Sproule B. Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect? Clin Pharmacokinet 2002;41(9):639-660.
9. Praktische psychofarmacologie prof. dr. P. Moleman 4e druk 2005 pagina 128-131.

10. Meijer K, Slaets JPJ, Huyse FJ. Lithiumgebruik en het beleid bij een operatieve ingreep. Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149(34):1873-1874.
11. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Am J Psychiatry 2004;161(4):608-620.
12. Bos JM, Touw DJ. Lithium en zwangerschap. Pharm Weekbl 1997;132(16):507-509.
13. Geneesmiddelen, zwangerschap en borstvoeding, 4e editie pagina 16-17, 93.
14. Groleau G, Barish R, Tso E, Whye D, Browne B. Lithium intoxication: manifestations and management. Am J Emerg Med 1987;5(6):527-53.
15. Linder MW, Keck PE. Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. Clin chem 1998;44(5):1073-84.

Colofon

Deze richtlijn is in april 2011 herzien door dr. F. Sombogaard, ziekenhuisapotheker io.

Aan de totstandkoming hebben meegewerkt: drs. I.R.F. van Berlo-van de Laar, ziekenhuisapotheker; drs. M. Shak Shie, ziekenhuisapotheker; en dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog.

Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, april 2011.

Bijlage

Revisie