

Veilig lithiumgebruik in de basis-GGZ

Patiënten met een bipolaire stoornis en lithiumgebruik werden tot voor kort behandeld in specialistische centra voor stemmingsklachten. Wanneer patiënten een aantal jaren stabiel in stemming en medicatie waren, werden de behandelcontacten afgeschaald naar een aantal keren per jaar. De mogelijke risico's die gepaard gaan met het gebruik van lithium, zoals het risico op intoxicatie, belemmeren terugverwijzing naar de huisarts. Mits aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan is het mogelijk deze patiënten te behandelen in de basis-GGZ.

Natasja Stobbe-Langendijk, Remco Boerman, Dax Groenland

N. Stobbe-Langendijk, verpleegkundig specialist GGZ, GGZ-Noord-Holland-Noord, Amici basis-GGZ, Heerhugowaard

R. Boerman, verpleegkundig specialist GGZ, GGZ-Noord-Holland-Noord, Amici basis-GGZ, Alkmaar

D. Groenland, sociaal-psychiatrisch verpleegkundige, GGZ-Noord-Holland-Noord, Amici basis-GGZ Alkmaar en SGGZ team Alkmaarschool

Leerdoelen

Na het bestuderen van dit artikel:

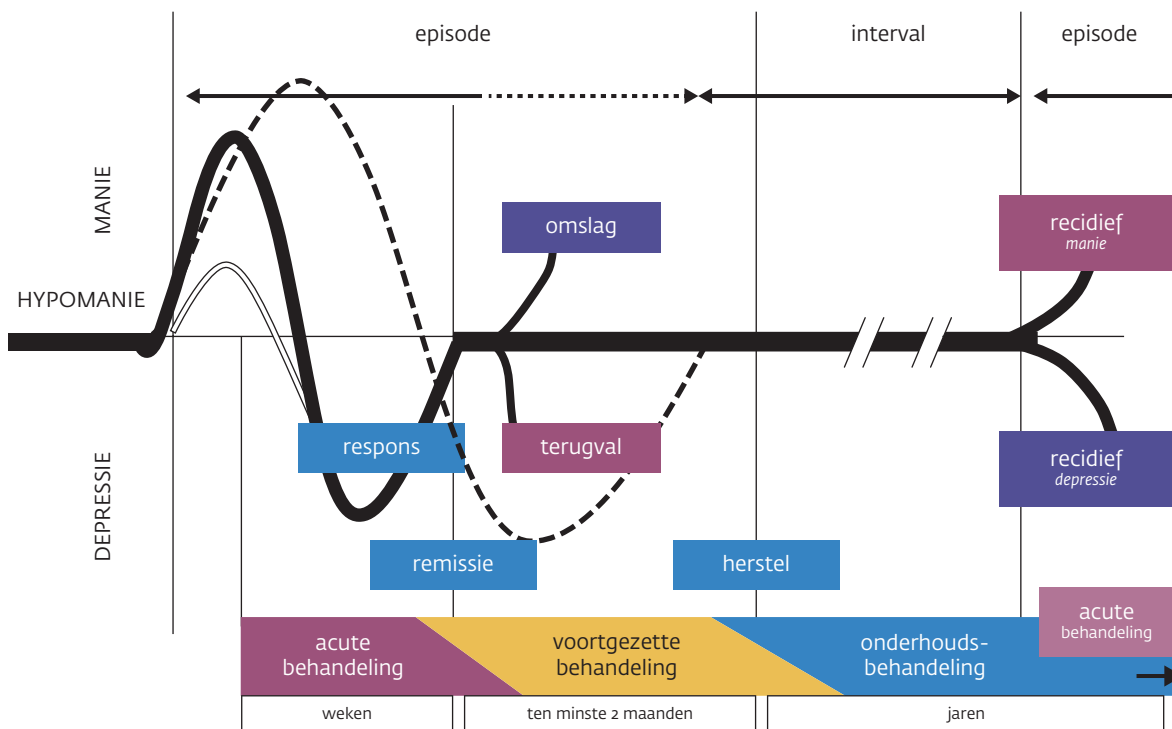
- ben je in staat onderscheid te maken tussen een bipolaire I- en een bipolaire II-stoornis;
- heb je meer kennis over de geprotocolleerde behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis in de basis-GGZ;
- heb je meer inzicht in de farmacotherapeutische behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis in de basis-GGZ;
- heb je meer kennis over de somatische en laboratoriumcontroles bij patiënten met lithiumgebruik.

Inleiding

Schulte en Pronk¹ schrijven in hun protocol voor patiënten met een bipolaire stoornis in de basis-GGZ: Patiënten met een bipolaire stoornis worden overwegend in de specialistische GGZ (SGGZ) behandeld. Lithium is hierbij het medicijn van eerste keuze. Als de patiënt gedurende twee jaar stemmingsstabiel is, een signaleringsplan heeft en het zelfmanagement voldoende beheerst, zou terugverwijzing naar de huisarts kunnen plaatsvinden, maar lithium is hierbij een hindernis. Zowel de multidisciplinaire richtlijn 'Bipolaire stoornissen'² als de handreiking 'Voorzorgen bij patiënten die lithium gebruiken'³ van het Nederlandse Huisartsen-genootschap ontraadt deze stap. De meeste huisartsen hebben immers onvoldoende ervaring met het voorschrijven van lithium, dat nauwlettende controles nodig maakt – onder andere vanwege een smal therapeutisch venster van de bloedspiegel en mogelijke complicaties als hypothyreoïdie, hypercalciëmie of nierinsufficiëntie. In dit artikel wordt beschreven welke controles en monitor op risico's nodig zijn om een patiënt met een bipolaire stoornis en lithiumgebruik te behandelen in de basis-GGZ.

Bipolaire stoornis

Een bipolaire stoornis is een ernstige psychiatrische stoornis die zich kenmerkt door stemmingswisselingen. Dit kan zich uiten in depressieve en (hypo)manische episodes, afgewisseld met periodes waarin de patiënt zich goed voelt en weinig klachten heeft (euthyme fasen). Naar schatting heeft 1,3% van de Nederlanders



Figuur 1 Fasering van bipolaire stoornissen en fasen van behandeling.¹¹

een bipolaire stoornis. Dat zijn ongeveer 211 000 personen, waaronder vrijwel evenveel mannen als vrouwen.⁴ Wanneer er sprake is van depressies met enkel hypomane periodes, spreken we van een bipolaire II-stoornis. De hypomane periodes worden vaak als prettig ervaren door patiënten, als een welkome afwisseling met de langer durende depressies. In de hypomane periodes worden de kenmerken van manie wel herkend maar zijn ze minder heftig. De patiënt richt vaak minder schade aan (bijvoorbeeld op sociaal of financieel gebied) en hoeft niet te worden opgenomen. Wanneer de patiënt manische episodes heeft, met soms psychotische kenmerken en/of de noodzaak tot opname op een crisissafdeling, spreken we van een bipolaire I-stoornis. In een manische episode richt de patiënt vaak schade aan, waardoor farmacotherapeutische crisisinterventies moeten plaatsvinden. De episodes wisselen zich doorgaans af in periodes van maanden, maar kunnen echter ook in een rap tempo optreden; dan spreken we van *rapid cycling*. En dan zijn er nog de gemengde episodes met zowel depressieve als manische kenmerken. Zie figuur 1.

Casus

Cas is een 32-jarige man die vijf jaar geleden de diagnose bipolaire I-stoornis heeft gekregen. Een manische episode uit zich bij hem in de volgende klachten: toename in het energieniveau, verminderde slaapbehoefte, toename van de seksuele drift, toename in het uitgaangepatroon en een geagiteerde stemming. Hij is bekend met depressies, maar een periode van (hypo)manie heeft hij nog niet eerder gehad.

Cas wordt aangemeld bij een specialistisch team in de SGGZ, waar de diagnose bipolaire I-stoornis wordt gesteld. Zoals de multidisciplinaire richtlijn 'Bipolaire stoornissen' adviseert, wordt Cas ingesteld op lithium. Zijn bloedplasmaspiegel wordt bij de start gemeten en bij iedere dosisverandering. Cas heeft een lithiumspiegel van 0,76 mmol/l bij een dosering van 1000 mg lithiumcarbonaat (Camcolit). Hij volgt samen met zijn moeder de psycho-educatie bipolaire stoornissen en maakt een signaleringsplan.

De 10 regels bij lithiumgebruik

1. Neem de voorgeschreven lithiumtabletten iedere dag in op vaste tijden.
2. Haal een vergeten dosis nooit in.
3. Neem nooit minder (maar ook nooit meer) dan de voorgeschreven dosis.
4. Bloedafname voor de bepaling van de lithiumconcentratie moet 12 uur na de laatste inname van lithium plaatsvinden.
5. Geef altijd aan al je behandelend artsen door dat je lithium gebruikt.
6. Als je extra medicijnen voorgeschreven krijgt, geef dit dan door aan de arts die je lithium voorschrijft. Gebruik als je pijnstillers nodig hebt bij voorkeur paracetamol.
7. Breng lichamelijke klachten onder de aandacht van je huisarts en je behandelaar.
8. Bespreek een zwangerschapswens met je behandelaar en vertel het direct als je zwanger bent.
9. Zorg ervoor dat je voldoende zout binnenkrijgt en dat je genoeg drinkt bij warmte, ziekte, hevig transpireren en langdurige inspanning. Overleg een dieet met je behandelaar.
10. Lees met enige regelmaat informatie over lithium door.

Oorzaken van lithiumvergiftiging

- zoutarm dieet
- gebruik van bepaalde medicijnen (zoals plastabletten en pijnstillers als diclofenac, ibuprofen, Brufen, naproxen en Voltaren)
- braken en diarree
- overmatig zweten
- te weinig drinken
- koorts

Verschijnselen van een dreigende lithiumvergiftiging

- sterk beven van handen of kaken
 - misselijkheid, braken, diarree
 - spierzwakte
 - zwaar gevoel in je armen en benen
 - spiertrekkingen
 - onzekere 'dronkemansloop'
 - praten alsof je dronken bent
 - sufheid
 - sloomheid en lusteloosheid
- Deze verschijnselen ontstaan vaak geleidelijk.

Lithium

Lithium is onderdeel van de lithiumzouten en heeft chemisch een nauwe verwantschap met natrium en kalium en met calcium en magnesium. Lithium heeft een invloed op zowel het serotonerge als het noradrenerge systeem, en minder op het dopaminerge systeem. De werking van lithium is verder grotendeels onbekend.⁵ In de negentiende eeuw werd lithium ingezet in de behandeling van jicht, omdat het urinezuur zou afdrijven, maar de hoogte van de benodigde dosering bleek giftig te zijn en deze vorm van behandeling stopte snel. Daarna werd er een verband gezien tussen urinezuur en manisch depressieve stoornissen. Omdat er geen patent op aangevraagd kon worden, raakte de toepassing van lithium uit gebruik. De Australische psychiater John Cade introduceerde lithium als tranquillizer halverwege de twintigste eeuw en merkte dat het een succes was bij de behandeling van manische patiënten. Langzamerhand werd lithium het middel van eerste keus bij de behandeling van een bipolaire stoornis.

Lithium kan gebruikt worden in de manische fase van een bipolaire stoornis, als preventie van een mani-

sche en depressieve fase bij een bipolaire stoornis, als preventie van een recidiverende unipolaire depressieve episode en off-label als profylaxe bij clusterhoofdpijn.⁵

Plasmaspiegels

In de acute fase van een bipolaire stoornis moet de plasmaspiegel 0,8–1,2 mmol/l zijn. Bij onderhoudsbehandelingen is een plasmaspiegel van 0,6–0,8 mmol/l gebruikelijk. Bij kinderen en ouderen wordt gestreefd naar een spiegel van 0,4–0,8 mmol/l. Ouderen zijn extra gevoelig voor lithiumtoxiciteit en kunnen bijwerkingen vertonen bij plasmaspiegels die door jongere patiënten doorgaans wel worden verdragen.⁵

De dosering van lithium heeft een smalle therapeutische breedte. Dit betekent dat een klein beetje te veel lithium al ernstige bijwerkingen kan veroorzaken. Als de plasmaspiegel van lithium (veel) te hoog is, spreken we van een lithiumintoxicatie (zie kaders).

Een lithiumintoxicatie is ernstig en kan onherstelbare gevolgen hebben als niet bijtijds wordt ingegrepen. Hoe zwaarder de intoxicatie en hoe langer de duur ervan, hoe groter de kans op ernstige, soms blijvende gevolgen.⁷

Casus (vervolg)

In de drie jaar daarna leert Cas veel over de stoornis. Zo wordt zijn kennis over de stoornis uitgebreid, leert hij de signalen van ontregeling bij zichzelf herkennen en is hij in staat tot voldoende zelfmanagement, waardoor hij tijdig bijstuurt of om hulp vraagt. Nadat hij twee jaar stabiel is in stemmingen, somatiek en lithiumdosering en niet wenst af te bouwen, besluiten Cas en zijn behandelaar dat het tijd wordt om de behandeling over te dragen aan de basis-GGZ. Cas voldoet aan de eisen die er worden gesteld, onder andere: twee jaar stabiel in stemming, energie en medicatiedosering en het beheersen van voldoende zelfmanagement. Hij maakt kennis met zijn nieuwe regiebehandelaar, een verpleegkundig specialist GGZ (VS GGZ) en zijn coördinerend behandelaar, een sociaal psychiatrisch verpleegkundige (SPV).

Volgens het protocol van de instelling worden er per jaar 4x bloedcontroles uitgevoerd, heeft Cas 3x per jaar een afspraak met zijn SPV en 1x per jaar met de VS GGZ. De plasmaspiegel van lithium blijft stabiel (rond de 0,75 mmol/l bij een dosering van 1000 mg lithiumcarbonaat).

Tot vorig jaar zomer. Cas gaat op vakantie naar Tunesië en komt ziek terug. Hij is misselijk, braakt al enige dagen, staat onvast op zijn benen en voelt zich moe en energieloos. Het vermoeden is dat er sprake is van een lithiumintoxicatie. De VS GGZ besluit met spoed een plasmaspiegel van lithium te laten bepalen. De spiegel is 1,2 mmol/l bij dezelfde dosering als anders, 1000 mg lithiumcarbonaat. Cas wordt geïnstrueerd de eerstvolgende dosering van lithium te laten staan; vanaf de volgende dag wordt de dosering lithium verlaagd naar 800 mg met het advies aan Cas om extra zout aan zijn eten toe te voegen. Cas drinkt 3 bouillonnetjes per dag om voldoende zout binnen te krijgen. Ook moet hij letten op voldoende vochtinname. Na 5 dagen wordt de plasmaspiegel van lithium opnieuw bepaald en is die aanzienlijk beter: 0,63 mmol/l. De weken erna wordt Cas goed in de gaten gehouden wat betreft zijn stemming en slaap. Er worden wekelijkse afspraken gepland met de SPV en ook de vs GGZ wordt nauw betrokken. Cas blijft stabiel in stemming en in zijn slaappatroon. Hij voelt zich goed met de huidige dosering lithium en samen met zijn regiebehandelaar besluit hij de dosering lithium op 800 mg te houden.

Somatiek

Laboratoriumcontroles

De bloedplasmaspiegel van lithium en de bijbehorende controles van andere bloedwaarden dient regelmatig te worden bepaald (tabel 1). In een stabiele situatie waarin de dosis van de lithium gelijk blijft 1 x per drie maanden of minimaal 1x per halfjaar. De bloedwaarde moet altijd ongeveer 12 uur na de laatste lithiumgift worden bepaald (de 12-uurs spiegel). Wanneer de dosis lithium verhoogd of verlaagd is, wordt 5-7 dagen na de wijziging een plasmaspiegel bepaald.⁵

Tabel 1 Laboratoriumcontroles.

	1e kwartaal	2e kwartaal	3e kwartaal	4e kwartaal
plasmaspiegel lithium (12-uurs spiegel)	x	x	x	x
creatinine	x	x	x	x
nierfunctie (eGFR)	x	x	x	x
calcium gecorrigeerd	x		x	
TSH	x	x	x	
totaalcholesterol	x			
LDL	x			
HDL	x			
nuchter bloedsuiker	x			
triglyceriden	x			
natrium	x			
albumine	x			
leukocyten en diff.	x	x		

Afwijkende laboratoriumwaarden

Nierfunctie

Na jarenlang gebruik kunnen effecten op de nierfunctie optreden. Deze effecten komen bij 20-25% van de langdurig behandelde patiënten voor. Hierop is minder risico als lithium niet langdurig op een te hoge spiegel is ingesteld (hoger dan 0.8 mmol/l). Wanneer de eGFR lager is dan 60 ml/min of meer dan 5 ml/min per jaar daalt, en een aanpassing van de dosering hierop geen positief effect heeft, is uitgebreider onderzoek nodig.

Gedurende 24 uur wordt de urine verzameld voor een creatinineklaring. Bij een klaring tussen de 40 en 60 ml/min is het advies om de klaring elke drie maanden met een creatinineklaring te controleren. Bij een progressief verloop en/of een creatinineklaring < 45 kan een verwijzing naar de nefroloog worden overwogen. De nefroloog kan in de verwijzing gevraagd worden om mee te denken over interventies die gedaan kunnen worden om lithium desgewenst toch te kunnen blijven gebruiken. Als deze vraag in de verwijzing niet wordt gesteld, zal de nefroloog meestal het advies geven om met lithium te stoppen en dat is voor de patiënt vaak juist niet mogelijk of wenselijk. Wanneer de creatinine of eGFR buiten de referentiewaarden komt, wordt bovendien overleg met een psychiater geadviseerd. Verder is het vooral zaak om relevante comorbiditeit, zoals hypertensie en diabetes, onder controle te houden om een afname in eGFR niet verder te versnellen. Het behoud van een goede nierfunctie hangt namelijk niet alleen samen met het gebruik van lithium. De nierfunctie wordt ook negatief beïnvloed als er langdurig een te hoog glucosegehalte in het bloed is. Het is daarom van groot belang dat diabetes adequaat wordt behandeld met middelen die geen extra druk op de nieren leggen. Drinkt een patiënt meer dan 3 liter per etmaal, dan is het advies dit langzaam terug te brengen. Als dat klachten geeft, niet lukt of wanneer de vochtintake meer dan 4 liter is en de patiënt er 's nachts regelmatig uit moet om te plassen, is een verwijzing naar een internist of nefroloog noodzakelijk. Zodra zowel de calciumwaarde als creatiniewaarde te hoog is of de calciumwaarde en de eGFR te laag, is overleg met een internist of nefroloog noodzakelijk. Chronisch lithiumgebruik is zeldzame gevallen gerelateerd aan langzaam progressieve nierinsufficiëntie, die zelden leidt tot terminaal nierfalen (prevalentie 0,5-1,5%). Het is op dit moment niet goed te voorspellen welke patiënten vatbaar zijn voor de renale bijwerkingen van lithium.⁸



Risicocategorieën – risicomangement

Hypercalciëmie

Bij een laboratoriumwaarde van 2,55 mmol/l of hoger is overleg met de internist nodig. Symptomen die wor-

den gezien bij hypercalciëmie zijn moeheid, anorexie, misselijkheid en braken, obstipatie, spierzwakte, verkort QT-interval, bradycardie, verwardheid en coma.

Hypothyroidie

Bij een afwijkende TSH-waarde dient altijd de FT₄ te worden bepaald; dit wordt automatisch door het laboratorium gedaan zodra de TSH afwijkt. Wanneer ook de FT₄ afwijkend is, wordt de internist geraadpleegd. Bij het gebruik van lithium kan de schildklier bij ongeveer 14% van vrouwen vs. 4,5% van mannen die lithium gebruiken trager gaan werken: behalve een verdikking van de schildklier (struma) in de hals, kunnen er dan klachten optreden die soms veel lijken op die van een depressie.² Patiënten met een bipolaire stoornis hebben sneller een indicatie voor behandeling met levothyroxine als er sprake is van klachten. Onderzoek heeft aangetoond dat bij 50% van de patiënten met een therapieresistente depressie en een subklinische hypothyroidie de depressie opklaarde na behandeling met levothyroxine.

De behandeling van een subklinische hypothyroidie kan door een ervaren behandelaar of door de huisarts worden uitgevoerd. De behandeling bestaat uit het suppleren met levothyroxine volgens de NHG-standaard. Bij een TSH van > 10 mU/l moet er altijd behandeld worden.

Zowel de sociaal-psychiatrisch verpleegkundige als de verpleegkundig specialist GGZ bewaakt de laboratoriumwaarden. Bij afwijkende bloedwaarden overlegt de sociaal-psychiatrisch verpleegkundige met de verpleegkundig specialist GGZ van de basis-GGZ, en deze overlegt zo nodig met een psychiater of medisch specialist.

Motivatie voor laboratoriumcontroles

Patiënten vergeten wel eens naar het laboratorium te gaan om de bloedwaarden te laten meten, al lijkt dat in de basis-GGZ minder vaak voor te komen dan in de specialistische GGZ. Mogelijk heeft het te maken met de fase van de stoornis waarin de patiënten zich bevinden (meer ziekte-inzicht, meer zelfmanagement en stabiel in de stoornis). Toch kan het handig zijn een vaste routine daarin te hanteren. Het meegeven van laboratoriumaanvragen bij de afspraak voor het volgende kwartaal werkt hier goed.

Alternatieven voor lithium

Hoewel lithium als eerstekeusmedicatie bij een bipolaire stoornis wordt aangegeven, zijn er alternatieven. Geeft lithium te veel bijwerkingen, dan kan als tweede keuze carbamazepine worden voorgeschreven. Carbamazepine

werkt net als lithium stemmingsstabiliserend. Een ander alternatief voor lithium is valproïnezuur. Ook dit middel werkt stemmingsstabiliserend. Het gebruik van valproïnezuur wordt ontraden bij mannen én vrouwen met een kinderwens en tijdens de zwangerschap, omdat het kan leiden tot geboortefwijkingen en ontwikkelingsstoornissen. Voor de start moet er altijd een negatieve zwangerschapstest worden bevestigd en anticonceptie is tijdens de behandeling vereist.⁵

Tot slot

Patiënten met een bipolaire stoornis en lithiumgebruik kunnen onder voorwaarden goed behandeld worden in de basis-GGZ. De voorwaarden waaraan de patiënt moet voldoen zijn: stabiele stemming, medicatie en somatiek > 2 jaar stabiel, goed zelfmanagement en de aanwezigheid van een signaleringsplan. Ook de nieuwe behandelbaar moet aan voorwaarden voldoen: kennis hebben over de bipolaire stoornis, over lithium en over somatiek bij een bipolaire stoornis en lithiumgebruik. Door gebruik van een geprotocolleerde werkwijze waarbij bijwerkingen en plasmaspiegel zorgvuldig worden bewaakt, is een veilige behandeling met minder contacten mogelijk.

Literatuur

1. Schulte PFJ, Pronk T. Protocol voor de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis en lithiumgebruik door de VS GGZ binnen de basis-GGZ. 2019.
2. Kupka R, Goossens P, Van Bendegem P, et al. Multidisciplinaire richtlijn 'Bipolaire stoornissen'; 3e versie. Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Utrecht: Trimbos-instituut; Utrecht: De Tijdstroom, 2015.
3. NHG. (2018) Voorzorgen bij patiënten die lithium gebruiken. Bijlage bij het NHG-Standpunt Herhalen gespecialiseerde ggz-medicatie. Utrecht: NHG, 2018. www.nhg.org (geraadpleegd 28-12-2023).
4. Kwaliteitsstandaard 'Bipolaire stoornissen'. www.zorginzicht.nl (geraadpleegd 4-6-2024).
5. Farmacotherapeutisch Kompas. Lithium.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.psyfarvs.nl.

De auteurs hebben geen financiële banden met de farmaceutische industrie, ontvangen geen onderzoeksgeld van commerciële partijen en hebben geen bedrijfsbelangen of andersoortige financiële relaties met betrekking tot dit onderwerp.