

# Schattingsmethoden versus klinische titratie bij het opstarten van lithium; een systematisch overzicht<sup>1</sup>

I. GEERAERTS, P. SIENAERT

**ACHTERGROND** Bij het gebruik van lithium dient een bepaalde therapeutische bloedspiegel gerespecteerd te worden. Bij de aanvang van de behandeling wordt deze meestal via de klinische titratiemethode gradueel ingesteld. Om deze werkwijze efficiënter te laten verlopen, werden verschillende schattingsmethoden voor de lithiumspiegel ontwikkeld.

**DOEL** Een systematisch literatuuroverzicht geven van de verschillende lithiumschattingsmethoden en artikelen die deze methoden bestudeerden.

**METHODE** Wij verrichtten een systematische zoekopdracht via Medline naar artikelen gepubliceerd in het Engels, Frans of Nederlands tussen 1966 en april 2012 die een methode beschrijven of bestuderen voor lithiumdosering of het voorspellen van de lithiumspiegel bij een bepaalde dosis. De referenties van de relevante artikelen werden nagekeken voor aanvullende titels.

**RESULTATEN** Naast de klinische titratiemethode werden nog 38 lithiumschattingsmethoden geïdentificeerd. Deze kunnen in twee categorieën ingedeeld worden: de a-priorimethoden en de testdosismethoden, welke laatste de toediening van een testdosis van lithium vereisen.

**CONCLUSIE** De lithiumschattingsmethoden zijn globaal sneller in het bereiken van een therapeutische spiegel dan de klinische titratiemethode, maar vertonen geen van alle overtuigende resultaten. Op basis van het huidige onderzoek wordt voorgesteld de titratiemethode te gebruiken als standaardmethode in de klinische praktijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)10, 761-771]

**TREFWOORDEN** klinische titratie, lithium, schattingsmethode, systematisch literatuuroverzicht, therapeutische drug monitoring

Lithium is één van de langst gebruikte psychofarmaca (Cade 1949). Zowel voor de preventie van toxiciteit als voor het waarborgen van de effectiviteit van de lithiumbehandeling dient een therapeutisch concentratievenster gerespecteerd te worden. Globaal wordt dit op 0,6-1,2 mEq/l bepaald, waarbij de hogere spiegels geïndiceerd zijn voor behandeling van acute manie, terwijl lagere spiegels gehanteerd worden als onderhoudsbehandeling of behandeling bij depressie (Sienaert & Wyckaert 2012). Deze bloedspiegel wordt bij aanvang van de behandeling meestal

geleidelijk opgebouwd, volgens de klinische titratiemethode. Hierbij start men met een dosis van 300 mg/d, die om de 3-5 dagen verhoogd wordt met 300 mg, tot aan een dosis van 900 mg/d. De bloedspiegel wordt gecontroleerd nadat 5 dagen een dosis van 900 mg ingenomen is. Vervolgens kan men op basis van bloedspiegelbepalingen en dosis-aanpassingen geleidelijk de gewenste spiegel bereiken. Deze methode is mogelijk dankzij de lineaire relatie tussen dosis en bloedspiegel, wanneer eenmaal *steady-state* concentraties bereikt zijn (Sienaert & Wyckaert 2012).

Om deze werkwijze te vereenvoudigen, werden de afgelopen decennia meerdere methoden ontwikkeld om sneller de gewenste lithiumspiegel te bereiken. Deze methoden, die proberen voor de start van de behandeling een voorspelling te maken over de benodigde lithiumdosis voor een bepaalde spiegel of vice versa, omschrijven wij in dit artikel als lithiumschattingmethoden.

Wij voerden een systematische literatuurstudie uit naar de verschillende lithiumschattingmethoden en artikelen waarin men deze methoden bestudeerde.

## METHODEN

We verrichtten een systematische zoekopdracht via Medline naar studies gepubliceerd tussen 1966 en april 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: 'lithium' AND 'dose/dosage prediction', 'dose/dosage predicting', 'dose/dosage estimation', 'level prediction/predicting/estimation', 'dose/dosage titration', 'empirical dosing', 'dosing model/method', and 'dosage requirements'. Op basis van titel en abstract werden de artikelen geselecteerd waarvan we vervolgens de volledige tekst lazen.

Artikelen werden geïncludeerd op basis van de volgende criteria. Het artikel beschrijft een methode om de lithiumdosis te voorspellen die nodig is om een bepaalde lithiumspiegel te bereiken, of een voorspelling te doen van de lithiumspiegel die bereikt zal worden op basis van een bepaalde lithiumdosis, of bestudeert één of meerdere van deze methoden; de methoden worden gebruikt om lithium op te starten, niet om voorspellingen te maken over dosisaanpassingen in steady-state; lithium wordt gebruikt in de behandeling van bipolaire stoornissen; het artikel is gepubliceerd in het Engels, Frans of Nederlands en bestudeert volwassen personen. Posters en hoofdstukken in handboeken werden niet geïncludeerd. De referenties van de relevante artikelen werden nagekeken voor aanvullende artikelen.

## RESULTATEN

Onze zoekopdracht leverde 273 relevante artikelen op, waarvan 51 aan de inclusiecriteria voldeden. Nakijken van kruisreferenties leverde nog 14 artikelen op die aan de criteria voldeden. Van 1 artikel kon de volledige tekst niet verkregen worden (Poust e.a. 1976).

Naast de empirische titratiemethode werden 38 verschillende methoden voor het opstarten van lithium geïdentificeerd. Deze kunnen globaal in twee categorieën ingedeeld worden. De a-priori methoden trachten de benodigde lithiumdosis te voorspellen op basis van patiëntkarakteristieken die verkregen worden uit demografische gegevens, klinisch onderzoek of een standaardbloedafname. De testdosismethoden baseren voorspellingen over de dosis op de lithiumconcentraties die verkregen worden na toediening van één of meerdere testdoses. Hieronder vallen ook de *repeated one-point* methode (Marr e.a. 1983; Nelson 1988) en de *multiple-point* methode (Karki e.a. 1987; Perry e.a. 1982). Bij deze methoden maakt men gebruik van respectievelijk meerdere testdoses met bloedafnames na elke dosis of meerdere bloedafnames na een eenmalige testdosis. Deze *repeated one-point*- en *multiple-point* methoden maken het mogelijk om de lithiumeliminatieconstante voor de individuele patiënt te berekenen.

In een eerdere review van 17 van deze methoden concludeerde Lobeck (1988) dat elk van deze methoden belangrijke tekortkomingen had, waardoor deze enkel met de nodige voorzichtigheid toegepast konden worden.

In tabel 1 en 2 geven we een overzicht van deze lithiumschattingmethoden, respectievelijk de a-priori- en de testdosismethoden. Daarbij vermelden we de parameters die geïncludeerd zijn in de methode, de wijze waarop deze methode tot een schatting komt, het aantal artikelen waarin men deze methode bestudeerd heeft en een korte samenvattende conclusie over de werkzaamheid van deze methode in de literatuur.

TABEL 1 Gevonden literatuur over a-priorimethoden om lithiumspiegel en -dosis te voorspellen

Methode	Parameters geïncludeerd in de methode	Wijze van schatting	Aantal artikelen over de methode	Conclusie
Pepin (Pepin e.a. 1980)	creatinineklaring (volgens Cockcroft-Gault, o.b.v. ideaal gewicht)	V	12	veelvuldig bestudeerd, maar inconsistente resultaten en vaak onnauwkeurige voorspellingen
Sampath (Sampath e.a. 1981)	gewicht	V	4	onnauwkeurige voorspellingen met ca. 9% toxische spiegels
Zetin 1983 (Zetin e.a. 1983)	vorm van lithium (carbonaat, citraat, verlengde vrijgave), gebruik van tricyclische antidepressiva, leeftijd, geslacht, gewicht	V	6	onnauwkeurige voorspellingen, met afwijkingen zowel hoger als lager dan voorspeld
Lesar (Lesar e.a. 1985)	geslacht, gewicht, leeftijd, depressie/ gebruik van tricyclische antidepressiva, status (acuut/niet acuut), creatinineklaring (volgens Cockcroft-Gault)	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *onnauwkeurige voorspellingen, met afwijkingen zowel hoger als lager dan voorspeld
	geslacht, gewicht, leeftijd, depressie/ gebruik van tricyclische antidepressiva, status (acuut/niet acuut)	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *onnauwkeurige voorspellingen, met afwijkingen zowel hoger als lager dan voorspeld
Kook Oplaaddosis-methode (Kook e.a. 1985)	gewicht	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *slechts concentratie na 12 u werd genomen als uitkomstmaat: geen steady-stategegevens
Zetin 1986 (Zetin e.a. 1986)	leeftijd, gewicht, opgenomen/ambulant, V geslacht, gebruik van tricyclische antidepressiva	V	18	veelvuldig bestudeerd, maar inconsistente resultaten en vaak onnauwkeurige voorspellingen
Higuchi (Higuchi e.a. 1988)	gewicht	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *overschatting van concentratie
Groves (Groves e.a. 1991)	gewicht	V	2	onnauwkeurige voorspellingen met ook optreden van toxische spiegels (2/23 patiënten)
Jermain (Jermain e.a. 1991)	lean body weight (berekend o.b.v. gewicht en lengte), creatinineklaring (volgens Cockcroft-Gault)	V	4	(matige) overschatting van concentratie
Moscovich Oplaaddosis-methode (Moscovich e.a. 1992)	klinische overwegingen (leeftijd, lichaamsomvang, eerdere gegevens over tolerantie, ...)	Range + klinische inschatting	1	*geen onafhankelijke replicatie *enkel klinische uitkomstmaten
Yukawa (Yukawa e.a. 1993)	leeftijd, gewicht, serumcreatinine	V	2	redelijke resultaten, maar onvoldoende bestudeerd
Sproule (Sproule e.a. 1997)	tijd sinds laatste dosis, serumcreatinine	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten, maar enkel theoretisch berekend o.b.v. 10 datasets
Terao (Terao e.a. 1999)	leeftijd, gewicht, 'blood urea nitrogen'	V	4	onnauwkeurige resultaten, afwijkingen zowel hoger als lager dan voorspeld
Keck Oplaaddosis-methode (Keck e.a. 2001)	gewicht	V	2	reeds na 1 dag spiegel in therapeutische marge, echter overschatting van dosis, risico op toxische spiegels reëel
Chiu (Chiu e.a. 2007)	gewicht, creatinineklaring (volgens Cockcroft-Gault)	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten

Methode	Parameters geïncludeerd in de methode	Wijze van schatting	Aantal artikelen over de methode	Conclusie
Abou-Auda (Abou-Auda e.a. 2008)	leeftijd, gewicht, geslacht, 'blood urea nitrogen', gebruik van tricyclische antidepressiva, creatinineklaring (volgens Cockcroft-Gault), opgenomen/ambulant	V	2	redelijke resultaten, maar onvoldoende bestudeerd
Huang (Huang e.a. 2008)	leeftijd, gewicht, geslacht, serumcreatinine	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten

V = vergelijking.

Methode	Testdosis (mg)	Aantal test-doses	Aantal bloed-afnames	Tijdstip van bloed-afnames (uren na de testdosis)	Andere geïncludeerde parameters	Wijze van schatting	Aantal artikelen over de methode	Conclusie
Cooper (Cooper e.a. 1973)	600	1	1	24 u	geen	T	12	veelvuldig bestudeerd, maar inconsistente resultaten en onnauwkeurige voorspellingen (zowel onderschatting als mogelijk toxische spiegels)
Gaillot (Gaillot e.a. 1979)	NV	NV	NV	NV	lithiumklaring (bepaald o.b.v. urinemetingen)	T	2	*onvoldoende bestudeerd *originele artikel beoogt spiegel 0,8-2 mmol/l
Slattery (Slattery e.a. 1980)	NV	1	1	binnen het bereik van halfwaardetijden van lithium die in de populatie voorkomen	populatie-eliminatie-constante	V	3	onnauwkeurige voorspellingen
Tyrer (Tyrer e.a. 1981)	1000 of 1200 (halve dosis zo >55 jaar oud)	1	1	10 of 17 u	lithiumklaring (gebaseerd op urine-productie gedurende 7 u) kan gebruikt worden i.p.v. de bloedspiegel	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *eerder theoretische studie, de gepresenteerde formules zijn slechts indicatief en dienen verder bestudeerd te worden
Norman (Norman e.a. 1982)	600	1	1	10 u	4 u urinecollectie	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *onvoldoende resultaten bekend
Perry 1982 Multiple point (Perry e.a. 1982)	600, 900, 1200 of 1500 (afhankelijk van leeftijd en gewicht)	1	2 of 3	12 en 36 u of 12, 24, 36 u	geen	V	5	inconsistente resultaten, eerder onderschatting van concentratie
Marr Repeated one-point (Marr e.a. 1983)	600	2 met 12 u dosis-interval		11 u na elke test-dosis	geen	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten, maar onvoldoende bestudeerd

TABEL 2 Gevonden literatuur over 'testdosis'-methoden om lithiumspiegel en -dosis te schatten

Methode	Testdosis (mg)	Aantal test-doses	Aantal bloed-afnames	Tijdstip van bloed-afnames (uren na de testdosis)	Andere geïncludeerde parameters	Wijze van schatting	Aantal artikelen over de methode	Conclusie
Perry 1983 (Perry e.a. 1983)	1200	1	1	24 u		V	2	*onvoldoende bestudeerd *onnauwkeurige resultaten
Perry 1984 (Perry e.a. 1984)	1200	1	1	24 u		V	1	*geen onafhankelijke replicatie *geen duidelijke verbetering t.o.v. de Perry-1983-methode *onnauwkeurige resultaten
Perry 1986 (Perry e.a. 1986)	1200	1	1	12, 24 of 36 u		V	5	
Karki Corrected multiple point of Perry 1982 (Karki e.a. 1987)	1200 (vertraagde afgifte)	1	2 of 3	12, 24 en 36 u		V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten, maar onvoldoende resultaten bekend
Lobeck Modified Slattery (Lobeck e.a. 1987)	900	1	1	24 u	populatie-eliminatie constante, lengte, leeftijd, gewicht, serumcreatinine, geslacht	V	2	onnauwkeurige resultaten en onvoldoende bestudeerd
Rosenberg Modified Cooper (Rosenberg e.a. 1987)	900	1	1	24 u		T	2	inconsistente resultaten, risico op overschatting van dosis, onvoldoende bestudeerd
Higuchi Bayesian (Higuchi e.a. 1988)	NV	NV	≥ 1	NV	populatiewaarden van de farmacokinetische parameters van lithium (Mason e.a. 1978) of (Pepin e.a. 1980)	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten maar onvoldoende bestudeerd
Higuchi Fixed volume of distribution iterative method (Higuchi e.a. 1988)	NV	NV	≥ 1	NV		V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten, maar onvoldoende bestudeerd
Nelson Repeated one-point (Nelson 1988)	600	2 met 12 u of 24 u		12 u na elke testdosis		V	1	*geen onafhankelijke replicatie *onnauwkeurige voorspellingen, onvoldoende bestudeerd
Williams Bayesian (Williams e.a. 1989)	1200	1	≥ 2	verschillende combinaties van tijdstippen mogelijk, met 12 u intervallen: v.b. o, 12, 24, 36 u	populatiewaarden van de farmacokinetische parameters van lithium	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten, maar onvoldoende bestudeerd

TABEL 2 Gevonden literatuur over 'testdosis'-methoden om lithiumspiegel en -dosis te schatten

Methoden	Testdosis (mg)	Aantal test-doses	Aantal bloed-afnames	Tijdstip van bloed-afnames (uren na de testdosis)	Andere geïncorporeerde parameters	Wijze van schatting	Aantal artikelen over de methode	Conclusie
Williams Non linear regression (Williams e.a. 1989)	1200	1	≥ 3	verschillende combinaties van tijdstippen mogelijk, met 12 u intervallen: v.b. o, 12, 24, 36 u	geen	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *redelijke resultaten, maar onvoldoende bestudeerd
Valecha (Valecha e.a. 1990)	900	1	1	24 u	gewicht	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *eerder onnauwkeurige resultaten, onvoldoende bestudeerd
Swartz (Swartz 1991)	NV	1-3 dosissen	1 (of 2) gedurende 24 u	tussen 12 en 24 u (6 tot 34 u indien maar 1 testdosis wordt gegeven)	lithiumhalfwaarde- G tijd: geschat volgens leeftijd of afgeleid uit twee bloedafnames na een testdosis	G	1	*geen onafhankelijke replicatie *onvoldoende resultaten bekend
Taright Bayesian (Taright e.a. 1994)	27 mmol	1	1	24 u	leeftijd, gewicht, lengte, serumcreatinine	V	1	*geen onafhankelijke replicatie *onvoldoende resultaten bekend

NV = niet vermeld in het artikel; V = vergelijking; T = tabel; G = grafiek

## DISCUSSIE

Naast de empirische titratiemethode vonden we 38 verschillende methoden om lithium op te starten. Dit hoge aantal is relatief, aangezien sommige methoden nauwelijks van andere verschillen. Een aantal methodologische en praktische aspecten is van belang bij het vergelijken van de verschillende methodes.

### Methodologische aspecten

Sommige studies vertonen duidelijke methodologische tekortkomingen of doen onlogische voorspellingen: zo werden voor de afleiding van de methode van Zetin patiënten geïncorporeerd die nog geen steady-state bereikt hadden (Bryant e.a. 1984) of werd vastgesteld dat de voorgestelde lithiumdosis volgens de gewichtsmethode van Sampath opnieuw daalt indien de patiënt meer dan 80 kg weegt (Valecha e.a. 1990).

In slechts acht van de bestudeerde artikelen wordt lithiumtoxiciteit opgenomen in de uitkomstmaten (Cummings e.a. 1993; Gangadhar e.a. 1989a; 1989b; Keck e.a. 2001; Kook e.a. 1985; Moscovich e.a. 1992; Peterse e.a. 1999; Wheeler e.a. 2008). Zes van deze acht studies betreffen gewichts- of oplaaddosismethoden (methoden waar enkel op basis van het gewicht van de patiënt een lithiumdosis wordt voorgesteld om binnen enkele dagen de therapeutische spiegel te bereiken), waarbij het risico op toxiciteit logischerwijs zeer hoog is (Gangadhar e.a. 1989a; 1989b; Keck e.a. 2001; Kook e.a. 1985; Moscovich e.a. 1992; Wheeler e.a. 2008). Toch blijft dit risico ook bij andere methoden bestaan.

De laboratoriumtechniek die in sommige studies gebruikt wordt om de lithiumspiegel te meten, maakt het niet mogelijk het gebruik van de methode te veralgemenen. Het meten van de lithiumspiegel na een testdosis, bijvoorbeeld, vereist zeer accurate metingen. De methode van Cooper is niet betrouwbaar wanneer lithiumspiegels wor-

den bepaald met vlamfotometrie, wat de meest courant gebruikte techniek is, in tegenstelling tot atomischeabsorptiespectrofotometrie, die in de originele studie gebruikt werd (Cooper e.a. 1973; Karki e.a. 1989; Palladino e.a. 1983).

Lithium wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Het includeren van een maat voor de nierfunctie bij het voorspellen van de vereiste dosis lijkt dan ook van belang. Serumcreatinine is hiervoor een geschikte parameter. In sommige methoden (Lu e.a. 2002; Terao e.a. 1995) wordt de nierfunctie niet in beschouwing genomen, of wordt de ureumwaarde eerder dan de creatininewaarde gebruikt (Chiu e.a. 2007). Verder dient ook rekening gehouden te worden met de invloed van diurne variatie en (rechtopstaande) houding op de klaring van lithium, zeker bij acuut manische patiënten met een sterk verstoord dag-nachtritme (Perry e.a. 1984; Williams e.a. 1989).

De repeated one-point- en multiple-point-methoden maken het voor de clinicus mogelijk om de eliminatieconstante van de lithiumklaring voor de specifieke patiënt uit te rekenen en hebben dus mogelijk voordelen bij patiënten met een nierfunctiebeperking of elektrolytenstoornissen (Browne e.a. 1988; Marr e.a. 1983; Nelson 1988). Bij deze methoden dient men wel rekening te houden met het tijdsinterval waarover de eliminatieconstante berekend wordt: dit interval dient langer te zijn dan de halfwaardetijd van lithium (Nelson 1988; Perry e.a. 1982).

Etnische variabelen spelen, zoals gesuggered door Radhakrishnan e.a. (2012), mogelijk een belangrijke rol, maar werden tot dusver niet bestudeerd.

### Praktische toepassing

Methoden waarbij meerdere testdoses of bloedafnames nodig zijn alvorens de voorspelde lithiumdosis opgestart kan worden, zorgen enerzijds voor ongemak voor de patiënt, vertraging in het starten van een effectieve therapie en een groter risico op testfouten door de herhaalde spiegelbepalingen. Dit is onder andere het geval bij de

multiple-pointmethoden (Browne e.a. 1988; Lobeck e.a. 1987; Nelson, 1988). Anderzijds laten deze methoden wel meer flexibiliteit toe in het interval tussen testdosis en bloedafname – in tegenstelling tot de testdosismethoden waarbij dit een vooraf bepaald, vast interval is (Karki e.a. 1987).

Sommige methoden geven enkel een voorspelling van de lithiumdosis die nodig is om een vastbepaalde lithiumspiegel te bereiken. De clinicus kan met andere woorden de gewenste lithiumconcentratie niet aanpassen, wat minder flexibiliteit geeft bij de individualisering van therapie (Cooper e.a. 1973; Gaillot e.a. 1979; Groves e.a. 1991; Keck e.a. 2001; Kook e.a. 1985; Lesar e.a. 1985; Moscovich e.a. 1992; Perry e.a. 1984; 1983; Rosenberg e.a. 1987; Sampath e.a. 1981; Valecha e.a. 1990).

Het doel van een schattingsmethode is zo snel mogelijk tot een therapeutische lithiumspiegel te komen. Dit verschil is vooral van belang bij acuut manische patiënten, waar een snelle interventie vereist is. De lithiumschattingmethoden zijn in dit opzicht sneller dan de titratiemethode (Marken e.a. 1994). Echter, in de huidige richtlijnen wordt bij de acute fase van een manie het gebruik van antipsychotica van de tweede generatie voorgesteld, waardoor de behoefte aan snel opstarten van lithium verminderd wordt (APA 2002).

### Werkzaamheid

Idealiter zouden we op basis van onze systematische zoekopdracht een meta-analyse van de verschillende lithiumschattingmethoden kunnen uitvoeren. De artikelen gebruiken echter verschillende uitkomstparameters (zoals lithiumspiegel versus -dosis) en verschillende maten voor deze parameters en verschaffen onvoldoende resultaten om een gepoolde analyse mogelijk te maken: zo is de *mean prediction error* voor het voorspellen van de lithiumspiegel in testdosismethoden slechts vermeld in 9 van 38 studies die deze uitkomstparameter bestuderen. Dit gebrek aan consistente rapportering van resultaten maakt het onmogelijk om via statistische methoden tot een

globale vergelijking van de verschillende lithium-schattingsmethoden te komen.

Wanneer we de individuele methoden en hun resultaten bekijken, valt op dat een behoorlijk aantal methoden slechts eenmalig is getest, en dan voornamelijk in hetzelfde artikel waarin ze voorgesteld worden (zie tabel 1 en 2). De methoden die wel uitvoeriger getest zijn, vertonen ook geen van alle overtuigende resultaten of de resultaten verschillen sterk tussen de uitgevoerde studies (zie tabel 1 en 2).

Ook de lithiumtitratiemethode is – opvallend – weinig bestudeerd. De enige resultaten over deze methode komen uit studies waar de titratiemethode als ‘controlemethode’ getest werd ten opzichte van andere lithiumschattingsmethoden (Abou-Auda e.a. 2008; Browne e.a. 1989; Fava e.a. 1984; Gangadhar e.a. 1989a; Marken e.a. 1994; Markoff & King 1992; Wright & Crismon 2000). In deze studies vertoont de titratiemethode steeds behoorlijke resultaten. De methode werd of gelijkwaardig bevonden aan de schattingsmethoden of was iets conservatiever. Bij dit laatste werd een langere tijd tot het bereiken van de therapeutische lithiumconcentratie aangetoond, maar ook minder risico op toxiciteit of bijwerkingen (Wheeler e.a. 2008; Wright & Crismon 2000).

Wel moet opgemerkt worden dat dé titratiemethode niet bestaat: deze techniek wordt vaak door elke arts verschillend ingevuld, op basis van eigen ervaring en aanvoelen.

## CONCLUSIE

Het belangrijkste verschil tussen de lithiumtitratiemethode en de lithiumschattingsmethoden is de snelheid waarmee de therapeutische spiegel bereikt wordt. Dit voordeel lijkt tegenwoordig minder van belang, aangezien er verschillende efficiënte farmacologische alternatieven zijn om in een eerste fase een acute manie te bedwingen. Bovendien leveren de lithiumschattingsmethoden geen eenduidig positieve resultaten op, noch als groep, noch in het voordeel van een bepaalde methode. Wij bevelen op basis van dit

systematische literatuuroverzicht dan ook de titratiemethode aan als standaardmethode voor het opstarten van lithium.

## NOOT

<sup>1</sup> Dit overzichtsartikel is een bewerking van een artikel van Sienaert P, Geeraerts I, Wyckaert S. How to initiate lithium therapy: a systematic review of dose estimation and level prediction methods. *J Affect Disord* 2013; 146: 15-33.

## LITERATUUR

- Abou-Auda HS, Al-Yamani MJ, Abou-Shaabab RR, Khoshhal SI. A new accurate method for predicting lithium clearance and daily dosage requirements in adult psychiatric patients. *Bipolar Disord* 2008; 10: 369-76.
- APA. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
- Browne JL, Huffman CS, Golden RN. A comparison of pharmacokinetic versus empirical lithium dosing techniques. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 149-54.
- Browne JL, Patel RA, Huffman CS, Hussey BK. Comparison of pharmacokinetic procedures for dosing lithium based on analysis of prediction error. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22: 227-31.
- Bryant SG, Guernsey BG, Hokanson JA, Doutré WH. Predicting lithium dose. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 95.
- Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349-52.
- Chiu CC, Shen WW, Chen KP, Lu ML. Application of the Cockcroft-Gault method to estimate lithium dosage requirement. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61: 269-74.
- Cooper TB, Bergner PE, Simpson GM. The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirements. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 601-3.
- Cummings MA, Haviland MG, Wareham JG, Fontana LA. A prospective clinical evaluation of an equation to predict daily lithium dose. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 55-8.
- Fava GA, Molnar G, Block B, Lee JS, Perini GI. The lithium loading dose method in a clinical setting. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 812-3.
- Gaillot J, Steimer JL, Mallet AJ, Thebault JJ, Bieder A. A priori lithium dosage regimen using population characteristics of pharmacokinetic parameters. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1979; 7: 579-628.
- Gangadhar BN, Mahajan DS, Narasimha Reddy P, Sridhara Rama Rao



- BS, Janakiramaiah N. Predicting lithium dose on the basis of body weight to achieve rapid therapeutic levels. *Indian Journal of Psychological Medicine* 1989a; 12: 7-10.
- Gangadhar BN, Narasimha Reddy P, Mahajan DS, Sridhara Rama Rao BS, Janakiramaiah N. More on prediction of lithium levels or concentrations. *Biol Psychiatry* 1989b; 26: 214-218.
- Groves GE, Clothier JL, Hollister LE. Predicting lithium dose by the body-weight method. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6: 19-23.
- Higuchi S, Fukuoka R, Aoyama T, Horioka M. Predicting serum lithium concentration using Bayesian method: a comparison with other methods. *J Pharmacobiodyn* 1988; 11: 158-74.
- Huang HC, Chang YL, Lan TH, Chiu HJ, Liu WM, Lee TJ. Prediction of optimal lithium doses for Taiwanese psychiatric patients. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33: 115-21.
- Jermain DM, Crismon ML, Martin ES, 3rd. Population pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharm* 1991; 10: 376-81.
- Karki SD, Carson SW, Holden JM. Effect of assay methodology on the prediction of lithium maintenance dosage. *Dcp* 1989; 23: 372-5.
- Karki SD, Carson SW, Holden JM, Nanavati D. Evaluation of a two-point method for prediction of lithium maintenance dosage. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 343-51.
- Keck PE, Jr., Strakowski SM, Hawkins JM, Dunayevich E, Tugrul KC, Bennett JA, e.a. A pilot study of rapid lithium administration in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord* 2001; 3: 68-72.
- Kook KA, Stimmel GL, Wilkins JN, Spangher GG. Accuracy and safety of a priori lithium loading. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 49-51.
- Lesar TS, Tollefson G, Koch M. Relationship between patient variables and lithium dosage requirements. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 133-6.
- Lobeck F. A review of lithium dosing methods. *Pharmacotherapy* 1988; 8: 248-55.
- Lobeck F, Nelson MV, Evans RL, Hornstra RK. Evaluation of four methods for predicting lithium dosage. *Clin Pharm* 1987; 6: 230-3.
- Lu ML, Shen WW, Chen KP. Estimation of lithium dose requirement by body weight. *Bipolar Disord* 2002; 4: 274.
- Marken PA, McCrary KE, Lacombe S, Sommi RW, Hornstra RK, Jr., Pierce CA, e.a. Preliminary comparison of predictive and empiric lithium dosing: impact on patient outcome. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1148-52.
- Markoff RA, King M, Jr. Does lithium dose prediction improve treatment efficiency? Prospective evaluation of a mathematical method. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 305-8.
- Marr MA, Djuric PE, Ritschel WA, Garver DL. Prediction of lithium carbonate dosage in psychiatric inpatients using the repeated one-point method. *Clin Pharm* 1983; 2: 243-8.
- Mason RW, McQueen EG, Keary PJ, James NM. Pharmacokinetics of lithium: elimination half-time, renal clearance and apparent volume of distribution in schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 241-6.
- Moscovich DG, Shapira B, Lerer B, Belmaker RH. Rapid lithiumization in acute manic patients. *Human Psychopharmacol* 1992; 7: 343-5.
- Nelson MV. Comparison of three lithium dosing methods in 950 'subjects' by computer simulation. *Ther Drug Monit* 1988; 10: 269-74.
- Norman KP, Cerrone KL, Reus VI. Renal lithium clearance as a rapid and accurate predictor of maintenance dose. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1625-6.
- Palladino A, Jr., Longenecker RG, Lesko LJ. Lithium test-dose methodology using flame photometry: problems and alternatives. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 7-9.
- Pepin SM, Baker DE, Nance KS. Lithium dosage calculation from age, sex, height, weight and serum creatinine. *Proceedings of the 15th Annual ASHP Midyear Clinical Meeting*. San Francisco, 1980.
- Perry PJ, Alexander B, Dunner FJ, Schoenwald RD, Pfohl B, Miller D. Pharmacokinetic protocol for predicting serum lithium levels. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 114-8.
- Perry PJ, Alexander B, Prince RA, Dunner FJ. Prospective evaluation of two lithium maintenance dose schedules. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 242-6.
- Perry PJ, Alexander B, Prince RA, Dunner FJ. The utility of a single-point dosing protocol for predicting steady-state lithium levels. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 401-5.
- Perry PJ, Prince RA, Alexander B, Dunner FJ. Prediction of lithium maintenance doses using a single point prediction protocol. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 13-7.
- Peterse JW, Havenaar JM, van Rijn HJ. Possible hazard in use of priming dose to determine lithium dosage. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 157-8.
- Poust RI, Mallinger AG, Mallinger J, Himmelhoch JM, Hanin I. Pharmacokinetics of lithium in human plasma and erythrocytes. *Psychopharmacol Commun* 1976; 2: 91-103.
- Radhakrishnan R, Kanigere M, Menon J, Calvin S, Srinivasan K. Comparison of three a-priori models in the prediction of serum lithium concentration. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 234-7.

- Rosenberg JG, Binder RL, Berlant J. Prediction of therapeutic lithium dose: comparison and improvement of current methods. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 284-6.
- Sampath G, Channabasavanna SM, Sridhara Rama Rao BS, Subhash MN. Body weight-dose relationship of lithium carbonate in manics. *Indian J Med Res* 1981; 74: 750-3.
- Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 503-12.
- Sienaert P, Wyckaert S. Bipolaire stoornissen. In: Dierick M, red. *Handboek psychofarmacotherapie*. Gent: Academia Press, 2012: 119-50.
- Slattery JT, Gibaldi M, Koup JR. Prediction of maintenance dose required to attain a desired drug concentration at steady-state from a single determination of concentration after an initial dose. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 377-85.
- Sproule BA, Bazoon M, Shulman KI, Turksen IB, Naranjo CA. Fuzzy logic pharmacokinetic modeling: application to lithium concentration prediction. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 29-40.
- Swartz CM. Drug dose prediction with flexible test doses. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 662-7.
- Taright N, Mentre F, Mallet A, Jouvent R. Nonparametric estimation of population characteristics of the kinetics of lithium from observational and experimental data: individualization of chronic dosing regimens using a new Bayesian approach. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 258-69.
- Terao T, Oga T, Nozaki S, Ota A, Otsubo Y, Yamamoto S, e.a. A further prospective evaluation of an equation to predict daily lithium dose. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 193-5.
- Terao T, Okuno K, Okuno T, Nakano H, Shinkai T, Ohmori O, e.a. A simpler and more accurate equation to predict daily lithium dose. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 336-40.
- Tyrer SP, Grof P, Kalvar M, Shopsin B. Estimation of lithium dose requirement by lithium clearance, serum lithium and saliva lithium following a loading dose of lithium carbonate. *Neuropsychobiology* 1981; 7: 152-8.
- Valecha N, Tayal G, Tripathi KD. Single dose pharmacokinetics of lithium & prediction of maintenance dose in manic depressive patients. *Indian J Med Res* 1990; 92: 409-16.
- Wheeler A, Robinson G, Fraser A. Mood stabilizer loading versus titration in acute mania: audit of clinical practice. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42: 955-62.
- Williams PJ, Browne JL, Patel RA. Bayesian forecasting of serum lithium concentrations. Comparison with traditional methods. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 45-52.
- Wright R, Crismon ML. Comparison of three a priori methods and one empirical method in predicting lithium dosage requirements. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 1698-702.
- Yukawa E, Nomiyama N, Higuchi S, Aoyama T. Lithium population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 75-82.
- Zetin M, Garber D, Cramer M. A simple mathematical model for predicting lithium dose requirement. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 144-5.
- Zetin M, Garber D, De Antonio M, Schlegel A, Feureisen S, Fieve R, e.a. Prediction of lithium dose: a mathematical alternative to the test-dose method. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 175-8.

## AUTEURS

INEKE GEERAERTS, arts in opleiding tot psychiater, Universitair Psychiatrisch Centrum, Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg.

PASCAL SIENAERT, psychiater-psychotherapeut, Opnamedienst Stemmingsstoornissen en Dienst ECT, Universitair Psychiatrisch Centrum, Katholieke Universiteit Leuven, campus Kortenberg.

Correspondentieadres: Ineke Geeraerts, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, België.

E-mail: ineke.geeraerts@uc-kortenberg.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 5-6-2013.

## SUMMARY

Predictive methods versus clinical titration for the initiation of lithium therapy. A systematic review – I. Geeraerts, P. Sienaert –

**BACKGROUND** When lithium is administered, the clinician needs to know when the lithium in the patient's blood has reached a therapeutic level. At the initiation of treatment the level is usually achieved gradually through the application of the titration method. In order to increase the efficacy of this procedure several methods for dosing lithium and for predicting lithium levels have been developed.

**AIM** To conduct a systematic review of the publications relating to the various methods for dosing lithium or predicting lithium levels at the initiation of therapy.

**METHOD** We searched Medline systematically for articles published in English, French or Dutch between 1966 and April 2012 which described or studied a method for dosing lithium or for predicting the lithium level reached following a specific dosage. We screened the reference lists of relevant articles in order to locate additional papers.

**RESULTS** We found 38 lithium prediction methods, in addition to the clinical titration method. These methods can be divided into two categories: the 'a priori' methods and the 'test-dose' methods, the latter requiring the administration of a test dose of lithium.

**CONCLUSION** The lithium prediction methods generally achieve a therapeutic blood level faster than the clinical titration method, but none of the methods achieves convincing results. On the basis of our review, we propose that the titration method should be used as the standard method in clinical practice.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)10, 761-771]

**KEY WORDS** clinical titration, lithium, predictive method, systematic review, therapeutic drug monitoring

