

# Verwarring bij behandelaars door voedingssupplement lithiumorotaat

G. VAN WERINGH, E.B. UITVLUGT, G.H.M. PONJEE, G. M. JALINK

**SAMENVATTING** Een 38-jarige vrouw werd opgenomen in het ziekenhuis met een ontsteking in het kleine bekken; zij had een tubo-ovarieel abces, waarvoor antibiotische therapie met metronidazol en levofloxacin was aangewezen. Vanwege een interactie met haar comedicaatie lithium, werd metronidazol vervangen door clindamycine. Ook kreeg zij om deze reden geen naproxen als pijnmedicatie. Het gebruikte lithiumpreparaat bleek echter een voedingssupplement met lithiumorotaat te zijn, via internet door de patiënte aangeschaft. Nadat bleek dat de bloedspiegel van lithium ondetecteerbaar was ( $< 0,05$  mmol/l), werd clindamycine alsnog vervangen door metronidazol en kon naproxen worden gestart.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)4, 234-237

**TREFWOORDEN** lithiumorotaat, lithiumspiegel, voedingssupplement



In Nederland zijn diverse lithiumpreparaten geregistreerd als geneesmiddel, die alle lithiumcarbonaat bevatten. Ook is een niet-geregistreerde lithiumcitraatdrank beschikbaar als magistrale bereiding. Lithium wordt gebruikt bij bipolaire stoornissen, zowel ter behandeling in de acute manische fase, als ter profylaxe van de manische en depressieve fase. Vanwege de zeer smalle therapeutische breedte dient men bij therapie met lithium regelmatig de bloedspiegels te controleren.

Lithium heeft een aantal risicovolle interacties met andere geneesmiddelen. Bij combinatie van lithium met metronidazol zijn nefrotoxische reacties beschreven. De combinatie van lithium met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), zoals naproxen, vergroot de kans op een lithiumintoxicatie. NSAID's remmen de synthese van prostaglandinen ( $\text{PGE}_2$ ) in de nieren. Hierdoor wordt de doorbloeding van de nieren geremd en daarmee de lithiumexcretie verminderd. De lithiumspiegel zal hierdoor stijgen.

Naast de geregistreerde lithiumpreparaten zijn op diverse websites voedingssupplementen met lithiumorotaat verkrijgbaar. In dit artikel beschrijven we hoe onbekendheid met deze voedingssupplementen heeft geleid tot verwarring, en invloed heeft gehad op de keuze van de antibiotische therapie en pijnmedicatie.

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 38-jarige vrouw met een bipolaire stoornis, type 1 en een persoonlijkheidsstoornis niet anderszins omschreven (NAO) met borderlinetrekken, verbleef in een ggz-instelling. De medicamenteuze therapie bij opname bestond uit oxazepam 1 dd 25 mg en 10 mg zo nodig (maximaal 3 dd). Enige dagen na opname werd zuclopentixol toegevoegd, in oplopende doseringen tot 30 mg per dag. Daarnaast gebruikte zij op eigen initiatief lithiumorotaat-tabletten van 125 mg, in een dagdosering van 250 mg. De ambulante behandelaar was op de hoogte van het gebruik van lithiumorotaat; deze liet dit toe om een goede behandelrelatie te behouden en omdat patiënte veel vertrouwen stelde in dit middel, dat zij gebruikte op advies van een medepatiënt. Wel had de behandelaar de patiënte erop gewezen dat het middel niet onderzocht is en haar aangeboden 'normale' lithium voor te schrijven. In de ggz-kliniek werd dit opnieuw met patiënte besproken, maar dit wilde ze niet omdat ze bang was voor gewichtstoename.

Vanwege buikpijn, koorts en stijgende infectieparameters werd patiënte naar het algemene ziekenhuis gebracht. Hier werd een ontsteking in het kleine bekken gediagnosticeerd; ze had een tubo-ovarieel abces beiderzijds, waarvoor volgens protocol al eerste keus intraveneuze therapie met metronidazol en levofloxacin was aangewezen. Toen

bleek dat zij tevens een lithiumpreparaat gebruikte, werd metronidazol vervangen door clindamycine. Hoewel de arts het preparaat niet kon vinden in het elektronisch voorschrijfsysteem, veronderstelde hij dat het hier een regulier lithiumpreparaat betrof: patiënte kwam immers uit een ggz-instelling en was bekend wegens een bipolaire stoornis.

Op dag 3 van de opname werd de intraveneuze therapie omgezet in orale therapie met doxycycline en clindamycine, maar in verband met klinische verslechtering werd op dag 5 intraveneuze toediening van levofloxacin met clindamycine herstart. Toen er nog steeds geen klinische verbetering optrad, werd op dag 7 contact opgenomen met de ziekenhuisapotheek met de vraag of metronidazol tóch gegeven zou kunnen worden. Tijdens dit telefonisch contact kwam naar voren dat de patiënte lithiumorotaat gebruikte; dit preparaat was in de apotheek onbekend. Uit nader onderzoek werd toen duidelijk dat het een voedings-supplement betrof, dat via internet door patiënte zelf werd besteld. De capsules bevatten per stuk 125 mg lithiumorotaat, wat overeenkomt met slechts 5 mg lithium (0,72 mmol).

Er werd besloten om de lithiumspiegel te bepalen. Toen deze ondetecteerbaar bleek ( $< 0,05$  mmol/l), werd van clindamycine alsnog overgeschakeld op metronidazol. Tevens werd naproxen toegevoegd aan de pijnmedicatie. Op dag 10 werd nogmaals de lithiumspiegel bepaald, die nog steeds ondetecteerbaar was. Vanwege de matige klinische verbetering en aanhoudend hoge infectieparameters werd het abces gedraineerd. Patiënte werd na 2 weken uit het ziekenhuis ontslagen naar de ggz-instelling, waar oraal metronidazol en doxycycline nog 1 week werd gecontinueerd, waarna zij goed herstelde van de infectie.

## DISCUSSIE

### Eigenschappen van lithiumorotaat

Lithiumorotaat is een organisch zout van lithium en oorzuur. Het is een groot molecuul in vergelijking met het anorganische zout lithiumcarbonaat. Lithiumorotaat bevat 3,83 mg (0,55 mmol) lithium per 100 mg, terwijl dit voor lithiumcarbonaat 18,8 mg (2,7 mmol) per 100 mg is. In de jaren zeventig is het molecuul 'ontdekt' door dr. Hans Nieper, en zijn veronderstelling was dat lithiumorotaat in ongedissocieerde vorm beter opgenomen zou kunnen worden in de hersenen, waarna lithium pas in de cel wordt afgegeven (Nieper 1973). Bij mensen is dit echter nooit aangetoond.

Er zijn wel farmacokinetische studies uitgevoerd bij ratten. In een studie van Smith (1976) werden lithiumcarbonaat, lithiumorotaat en lithiumchloride toegediend aan ratten door middel van een intraperitoneale, subcutane of intra-

## AUTEURS

**GEKE VAN WERINGH**, ziekenhuisapotheeker, OLVG locatie West, Amsterdam.

**ELIEN UITVLUGT**, ziekenhuisapotheeker in opleiding, OLVG locatie West, Amsterdam.

**GODELIEVE PONJEE**, ziekenhuisapotheeker in opleiding, OLVG locatie West, Amsterdam.

**MARGJE JALINK**, psychiater, Arkin, locatie 1<sup>e</sup> Constantijn Huygensstraat, Amsterdam.

## CORRESPONDENTIEADRES

G. van Weringh, OLVG locatie West, afd. Ziekenhuisapotheek, Jan Tooropstraat 164, 1061 AE Amsterdam.

E-mail: g.vanweringh@olvg.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 22-9-2016.

gastrische injectie (0,5-1,0 mmol lithium/kg) of werd het gedurende 20 dagen aan de voeding toegevoegd. Daarbij werden geen verschillen geconstateerd tussen de verschillende lithiumvormen wat betreft lithiumabsorptie, -distributie en -uitscheiding door de nier.

Kling e.a. (1978) onderzochten de serum- en hersenconcentraties van lithium, na intraperitoneale toediening van lithiumcarbonaat of lithiumorotaat (1,0; 2,0 en 4,0 mmol lithium/kg). Bij de met lithiumorotaat behandelde ratten werden hogere en stabielere lithiumconcentraties in de hersenen gevonden. Smith en Schou (1979) herhaalden de experimenten en keken tevens naar de nierfunctie. Zij vonden bij de met lithiumorotaat behandelde ratten een afname van de glomerulaire filtratiesnelheid en urineflow. De renale lithiumklaring was significant lager, terwijl de lithiumconcentraties in serum, nier en hart significant hoger waren na injectie van lithiumorotaat in vergelijking met lithiumcarbonaat. De onderzoekers verklaarden de hogere lithiumspiegels door de verminderde nierfunctie. Om deze reden raadden zij het gebruik van lithiumorotaat bij mensen af.

Onze patiënte gebruikte slechts 1,4 mmol lithium (250 mg lithiumorotaat) per dag. De ratten ontvingen verhoudingsgewijs dus een vele malen hogere dosering.

Verder zijn er geen studies waarin men het effect en de veiligheid van lithiumorotaat voor bipolaire stoornissen evalueert. Er is één, methodologisch zwakke, studie uitgevoerd, waarbij een positief effect bij alcoholisme wordt gesuggereerd (Sartori 1986). Lithiumorotaat is nooit als geneesmiddel geregistreerd, noch door de U.S. Food and Drug Administration, noch door de European Medicines Agency.

## Lithiumorotaat als voedingssupplement

Via internet is een groot aantal preparaten met lithiumorotaat als voedingssupplement verkrijgbaar. Op diverse sites (waaronder Amazon.com, Ergomax.nl en MarsVenus.com) worden de preparaten aangeprezen voor verschillende aandoeningen: depressie, stress, slapeloosheid, ADHD, etc. Op YouTube is een filmpje te zien waarin dr. John Gray van MarsVenus.com propageert dat ieder huishouden een potje lithiumorotaat in huis zou moeten hebben en waarin hij zegt dat je het gerust ook aan je kinderen kunt geven. De boodschap is: vanwege de koppeling met het orotaation kan de bloed-hersenbarrière eenvoudig gepasseerd worden en wordt lithium rechtstreeks in de hersenen afgeleverd. Behalve dat er geen wetenschappelijk bewijs is voor deze claim, zijn er ook andere kanttekeningen te plaatsen bij de vrije verkrijgbaarheid van lithiumpreparaten. Allereerst is er het potentiële gevaar op overdosering, wanneer men meer dan de aanbevolen dosering slikt. Balon (2013) wees hier eerder al op. In de literatuur is één casus van acute lichte lithiumorotaatotoxiciteit beschreven (Pauzé & Brooks 2007). Een 18-jarige vrouw slikte bewust 18 tabletten lithiumorotaat 120 mg (Find Serenity Now) en werd hiervoor behandeld op de spoedeisendehulpafdeling van een ziekenhuis. Wat de effecten op langere termijn zijn bij chronisch gebruik van deze tabletten is ook onbekend.

Daarnaast gelden voor voedingssupplementen andere eisen dan voor geneesmiddelen. Er bestaat een Europese richtlijn (richtlijn 2002/46/EG), die is opgesteld om regels binnen de EU te harmoniseren en consumenten te beschermen tegen potentiële gezondheidsrisico's. Deze richtlijn bevat een lijst met toegestane stoffen in voedingssupplementen, waarop lithiumorotaat ontbreekt.

Het toezicht op voedingssupplementen is in handen van de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA), maar via internet aangeboden producten zijn soms moeilijk te controleren. Uitsluitend Nederlandse detailhandelaars met een fysieke winkel die hun producten ook via internet aanbieden, zijn traceerbaar, en vallen daarom binnen het toezichtbereik van de NVWA.

Al eerder zijn met vitaminepreparaten fouten ontdekt. Zo beschreven Kaptein e.a. (2010) een intoxicatie door vrij

verkrijgbare vitamine D-preparaten, die een 100 tot 1000 maal zo hoge concentratie bleken te bevatten als op het etiket vermeld stond.

## Standpunt van de Inspectie

De Inspectie voor de Gezondheidszorg heeft ons in een officiële reactie laten weten dat op voorhand niet is aan te geven of een product onder de Geneesmiddelenwet, dan wel onder de Warenwet zou moeten vallen. *'Geregistreerde geneesmiddelen op basis van lithium bevatten als werkzame stof vaak lithiumcarbonaat of lithiumcitraat. De dosering ligt dan in de orde van 10 tot 50 mmol lithium per dag.'* IGZ stelt dat producten met een vergelijkbare dosering dan op basis van toediening als geneesmiddel gezien kunnen worden.

Ook laat IGZ weten dat het RIVM enige jaren geleden onderzoek heeft gedaan naar voedingssupplementen op basis van lithium en dat met een hoeveelheid lithium van 0,7 mmol lithium per capsule destijds geen adequate behandeling van stoornissen werd verwacht.

Paracelsus (1493-1541), de Zwitserse arts, alchemist en filosoof, stelde al: *'Alle Dinge sind Gift, und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift sei.'*

De kleine hoeveelheid lithium per tablet geeft misschien geen aanleiding tot paniek, maar gezien de zeer smalle therapeutische breedte van lithium is een waarschuwing zeker op zijn plaats.

## CONCLUSIE

Lithiumorotaat is als voedingssupplement via internet vrij verkrijgbaar. De hoeveelheid lithium per tablet is laag. In deze gevalsbeschrijving zorgde onbekendheid met het middel ervoor dat de patiënte in eerste instantie ten onrechte niet werd behandeld met het antibioticum van eerste keus. Daarnaast blijkt uit de literatuur dat onjuist gebruik van lithiumorotaat wel degelijk kan leiden tot een lithiumintoxicatie. Gezien de geringe therapeutische breedte van lithium en de indicaties waarvoor het wordt aangeprezen (o.a. depressie) is dit een potentieel gevaar. De bekendheid onder psychiaters en andere zorgverleners over de verkrijgbaarheid van voedingssupplementen met lithiumorotaat moet worden vergroot.

## LITERATUUR

- Balon R. Possible dangers of a 'nutritional supplement' lithium orotate. *Ann Clin Psychiatry* 2013; 25: 71.
- Kaptein S, Risselada AJ, Boerma EC, Egbers PH, Nieboer P. Life-threatening complications of vitamin D in over-the-counter supplements. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 460-2.
- Kling MA, Manowitz P, Pollack IW. Rat brain and serum lithium concentrations after acute injections of lithium carbonate and orotate. *J Pharm Pharmacol* 1978; 30: 368-70.
- Nieper HA. The clinical applications of lithium orotate. A two years study. *Agressologie* 1973; 14: 407-11.
- Pauzé DK, Brooks DE. Lithium toxicity from an internet dietary supplement. *J Med Toxicol* 2007; 3: 61-2.
- Sartori HE. Lithium orotate in the treatment of alcoholism and related conditions. *Alcohol* 1986; 3: 97-100.
- Smith DF. Lithium orotate, carbonate and chloride: pharmacokinetics, polydipsia and polyuria in rats. *Br J Pharmacol* 1976; 56: 399-402.
- Smith DF, Schou M. Kidney function and lithium concentrations of rats given an injection of lithium orotate or lithium carbonate. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31: 161-3.

## SUMMARY

# Confusion caused by dietary supplement lithium orotate

G. VAN WERINGH, E.B. UITVLUGT, G.H.M. PONJEE, G.M. JALINK

A 38-year-old woman was referred to our hospital with pelvic inflammatory disease. She had been diagnosed as having a tubo-ovarian abscess, for which antibiotic therapy with metronidazole and levofloxacin was indicated. Because the patient was already taking lithium she was prescribed clindamycin instead of metronidazole, a drug that interacts with lithium. For the same reason, naproxen could not be prescribed to reduce pain. However, the lithium taken by the patient turned out to be a dietary supplement containing lithium orotate which she had obtained via the Internet. Because the serum lithium level proved to be below 0.05 mmol/l clindamycin was still replaced by metronidazole, and naproxen could be started.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)4, 234-237

**KEY WORDS** dietary supplement, lithium orotate, serum lithium level