

LITERATUUR

Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, e.a. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1497-507.

AUTEURS

HYLKE STOKVIS, arts in opleiding tot klinisch geriater, divisie Ouderen- en Ziekenhuispsychiatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Medisch Centrum Alkmaar.

F. M. (MARIJN) BOS, ouderenpsychiater, divisie Ouderen- en Ziekenhuispsychiatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Medisch Centrum Alkmaar.

P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE, opleider psychiatrie en klinische geriatrie, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.

E-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl

Strijdige belangen: dr. P.F.J. Schulte heeft in de afgelopen 5 jaar van de farmaceutische bedrijven Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly en Lundbeck een gedeeltelijke terugbetaling voor het bijwonen van een symposium en/of honoraria ontvangen voor lezingen gehouden op wetenschappelijke bijeenkomsten.

Additie lage dosering lithium bij patiënten met een bipolaire stoornis

De bipolaire stoornis is een complexe aandoening met zich herhalende stemmingsepisoden, waarbij farmacotherapie een belangrijke rol speelt. Hoewel er in de loop der jaren meerdere middelen geregistreerd zijn, blijft lithium een belangrijke plaats innemen in de huidige richtlijnen. In de praktijk wordt regelmatig gebruikgemaakt van lage doseringen lithium, waarbij wordt aangenomen dat het effect synergistisch is met comedicaatie. Echter, gedegen onderzoek naar de effectiviteit van deze aanpak ontbrak.

Recent verscheen een open gerandomiseerde, Amerikaanse studie die de effectiviteit van de toevoeging van een lage dosering lithium onderzocht bij patiënten met een actuele stemmingsepisode

in het kader van een bipolaire stoornis (Nierenberg e.a. 2013). In totaal 283 volwassen ambulante patiënten met een bipolaire I- of II-stoornis en een actuele stemmingsepisode werden gerandomiseerd in twee groepen, die beide werden behandeld volgens een Amerikaanse richtlijn, de zogenoemde 'Optimized personalized treatment' (OPT). Volgens deze richtlijn wordt een *evidence-based* en persoonlijke farmacotherapeutische behandeling ingezet op basis van huidige symptomen, reactie op eerdere behandeling en beloop van de ziekte van de patiënt. Tevens werden de patiënten in één van beide groepen behandeld met een vaste dosering lithiumcarbonaat van 600 mg per dag. De follow-upduur bedroeg 6 maanden. Patiënten met een contra-indicatie voor lithium, een crisis die opname noodzakelijk maakte of actueel gebruik van lithium werden uitgesloten. De primaire uitkomstmaat werd gemeten aan de hand van de 'Clinical Global Impression Scale for Bipolar Disorder-Severity' (CGI-BP-S) en de noodzakelijke medicatieaanpassingen. Lithiumspiegels werden gemeten in week 2, 12 en 24.

Beide primaire uitkomstmaten toonden geen statistisch significant verschil. De gemiddelde score op de CGI-BP-S daalde in de OPT-plus-lithiumgroep 1,22 punten (SD: 1,50) ten opzichte van 1,48 punten (SD: 1,37) in de OPT-groep. Daarnaast bleek er bij 26,5% van de patiënten na 6 maanden sprake van aanhoudende remissie, zonder significant verschil tussen beide groepen. Auteurs merken op dat in de OPT-plus-lithiumgroep patiënten minder moderne antipsychotica ontvingen dan in de OPT-groep (48 versus 62,5%; $p = 0,028$). Men kan zich afvragen of dit een toevalsbevinding is, gezien het ruime aantal secundaire uitkomstmaten en het feit dat er in de studie geen andere bevindingen naar voren komen die deze uitkomst ondersteunen.

Door de brede inclusie- en beperkte exclusiecriteria zijn de resultaten goed te vertalen naar de algemene praktijk. Mogelijk is er echter sprake van bias ten nadele van lithium door het includeren van patiënten met een eerder bewezen non-respons op lithium.

De gemeten spiegels gedurende het onderzoek zijn laagnormaal met gemiddelde spiegels tussen de 0,43-0,47 mEq/l, waarbij 50% van de patiënten echter spiegels had < 0,4 mEq/l. Het is waarschijnlijk dat deze spiegels te laag zijn om een farmacologisch effect te bewerkstelligen. Eerdere onderzoeken tonen dat lithiumspiegels < 0,6 mEq/l geen betere resultaten opleveren dan placebo. Voor spiegels > 0,6 mEq/l geldt dit wel, waarbij een spiegel > 0,8 mEq/l hieraan mogelijk superieur is (Nolen & Weisler 2013).

Wij concluderen dat de toevoeging van een bescheiden dosering lithium aan de behandeling volgens de richtlijnen, in dit geval de Amerikaanse OPT, onvoldoende resultaat oplevert en weinig zinvol is als primaire strategie. De beschikbare literatuur, inclusief de besproken studie, wijst erop dat lithiumspiegels > 0,6 mEq/l betere resultaten geven, terwijl lithiumspiegels < 0,6 mEq/l onvoldoende effectief zijn.

Strijdige belangen: dr. P.F.J. Schulte heeft in de afgelopen 5 jaar van de farmaceutische bedrijven Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly en Lundbeck een gedeeltelijke terugbetaling voor het bijwonen van een symposium en/of honoraria ontvangen voor lezingen gehouden op wetenschappelijke bijeenkomsten.

LITERATUUR

- Nierenberg AA, Friedman ES, Bowden CL, Sylvia LG, Thase ME, Ketter T, e.a. Lithium Treatment Moderate-Dose Use Study (LiTMUS) for bipolar disorder: a randomized comparative effectiveness trial of optimized personalized treatment with and without lithium. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 102-10.
- Nolen WA, Weisler RH. The association of the effect of lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder with lithium plasma levels: a post hoc analysis of a double-blind study comparing switching to lithium or placebo in patients who responded to quetiapine. *Bipolar Disord* 2013; 15: 100-9.

AUTEURS

WIETEKE ELZINGA, arts in opleiding tot psychiater bij GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Alkmaar/Heiloo.

P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE, opleider psychiatrie en klinische geriatrie, behandelcentrum voor bipolaire stoornissen, GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Alkmaar.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.

E-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl