

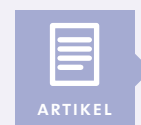
# Het beschermende effect van lithium bij de ziekte van Alzheimer

S.M. WITTENBERG, K.A. TOXOPEUS, P.F.J. SCHULTE

- ACHTERGROND** Lithium wordt enerzijds geassocieerd met nadelige effecten op cognitief functioneren, anderzijds verschijnen er onderzoeken die zich richten op een beschermend effect van lithium bij cognitieve achteruitgang.
- DOEL** Een overzicht geven van studies naar potentieel beschermende effect van lithium bij cognitieve stoornissen.
- METHODE** We zochten tot oktober 2016 naar gecontroleerde klinische trials in het Engels of Nederlands.
- RESULTATEN** De search leverde vier relevante artikelen op. In twee studies werden aanwijzingen gevonden dat het cognitief functioneren stabiel blijft bij gebruik van lithium vergeleken met placebo. Eén studie kon geen verschil objectiveren. In de laatste studie onderzocht men de verdraagbaarheid van lithium en gaf geen verschil in cognitieve veranderingen aan.
- CONCLUSIE** Er zijn aanwijzingen dat het cognitief functioneren stabiel blijft bij gebruik van lithium ten opzichte van placebo bij patiënten met (een voorstadium van) de ziekte van Alzheimer.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)9, 559-563

**TREFWOORDEN** cognitief functioneren, lithium, ziekte van Alzheimer



Het gebruik van lithium wordt enerzijds geassocieerd met nadelige effecten op cognitief functioneren, vooral bij toxische doseringen (Vo e.a. 2015), anderzijds verschijnen er onderzoeken naar een mogelijk beschermend effect bij cognitieve achteruitgang bij patiënten met een bipolaire stoornis. Er wordt gesuggereerd dat deze patiënten een verhoogd risico hebben op het ontstaan van dementie, dat zou toenemen bij elke nieuwe episode van ontregeling (Kessing e.a. 2010). In twee cohortstudies met verschillende populaties concluderen Kessing e.a. (2008, 2010) dat lithiumbehandeling bij deze patiënten een reductie van de prevalentie van dementie laat zien, met normalisering van het dementierisico naar het niveau van de algemene bevolking. Een soortgelijk effect is niet gevonden voor stemmingstablisatoren uit de groep van de anti-epileptica, waarbij informatie over de mate van stemming-ontregeling in beide groepen ontbreekt (Kessing e.a. 2010). Tevens zijn in epidemiologische studies associaties

gevonden van sporen lithium in drinkwater met lagere dementiepercentages (Mauer e.a. 2014).

Het zou klinisch belangrijk kunnen zijn als beschermende eigenschappen van lithium ook bij patiënten met een neurodegeneratieve aandoening zoals de ziekte van Alzheimer geobserveerd kunnen worden. De klinische effecten van cholinesteraseremmers en memantine waarmee gepoogd wordt het ziekteproces te vertragen zijn statistisch significant, maar gering (Campos e.a. 2016).

In deze korte bijdrage beschrijven wij het potentiële bewijs voor een beschermend effect van lithium bij mensen met cognitieve achteruitgang, op basis van beschikbare klinische, gecontroleerde trials.

## METHODE

Wij zochten tot oktober 2016 in PubMed (met *Medical Subject Headings* (MeSH)-termen) en de Turning Research into Practice (TRIP)-database naar literatuur met de zoekter-

men 'lithium', 'neurocognitive disorders', 'cognitive dysfunction' en 'dementia'. Daarnaast keken we referenties na. Gecontroleerde, klinische trials met patiënten met cognitieve achteruitgang in Engels of Nederlands studies werden opgenomen in dit artikel.

## RESULTATEN

Wij vonden vier studies die methodologisch duidelijk verschilden. Er werden geen klinische studies gevonden met andere diagnoses dan een amnestisch profiel van *mild cognitive impairment* (MCIa) of alzheimerdementie (AD).

### Mild cognitive impairment

Forlenza e.a. (2011) voerden een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uit binnen één ambulante kliniek gedurende 12 maanden. Zij includeerden 51 patiënten (60 jaar of ouder) met een diagnose MCIa (volgens de Mayo Clinic-criteria), zonder aanwijzing voor andere psychiatrische aandoeningen. Bij gebruik van andere medicatie (specifieke informatie ontbreekt) was instromen mogelijk na akkoord van een huisarts. Er vielen 6 deelnemers uit vanwege verschillende redenen, voordat medicatie gestart werd; 4 anderen vielen in het eerste jaar uit ten gevolge van overlijden door pneumonie (1), doormaken herseninfarct (1) en verbreken van klinisch contact (2). In totaal 41 deelnemers (91%) voltooiden de studie (placebo  $n = 20$ ; lithium  $n = 21$  (spiegel 0,25-0,50 mmol/l)). De cognitieve werd bij aanvang gescoord met de *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG), een in korte tijd af te nemen batterij neuropsychologische testen voor het beoordelen van algeheel cognitief functioneren en het vaststellen van de diagnose dementie (Roth e.a. 1986).

Alle deelnemers toonden een kleine, maar significante achteruitgang van globale status van functioneren (primaire uitkomstmaat *Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes* (CDR-SoB)). Verschil in achteruitgang van deze score was niet statistisch significant tussen beide groepen (schriftelijke mededeling O.V. Forlenza, december 2015). De achteruitgang op de *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) (subschaal CDR-SoB) was significant in de placebogroep, maar niet-significant in de lithiumgroep.

Bovendien was er een significant verschil ( $p = 0,02$ ) in p-tauwaarden: verlaging in de lithiumgroep, verhoging in de placebogroep. Dit werd niet gevonden voor totaal tau (T-tau). T-tau is een eiwit in de hersenen betrokken bij het transport van voedingsstoffen in de hersenen. Tau dat uit staat, wordt p-tau genoemd, waarbij de p aangeeft dat er fosfaat gebonden wordt. Bij AD is de balans tussen T-tau en p-tau verstoord met een overmaat aan p-tau. Indien er onderscheid gemaakt werd tussen deelnemers bij wie AD ontstond en degenen die stabiel bleven, dan werd de

## AUTEURS

**SIGRID WITTENBERG**, ten tijde van het onderzoek: arts in opleiding tot specialist klinische geriatrie; nu: klinisch geriater, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

**KOEN TOXOPEUS**, psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord, Alkmaar.

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

## CORRESPONDENTIEADRES

S.M. Wittenberg, GGZ Noord-Holland-Noord, Oude Hoeveerweg 10, 1816 BT Alkmaar.

E-mail: s.wittenberg@ggz-nhn.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 21-3-2017.

reductie van P-tau alleen gezien bij degenen die stabiel bleven ( $p = 0,006$ ).

Bij 11 deelnemers (24%) constateerden de onderzoekers klinische conversie naar AD (secundaire uitkomstmaat); in de placebogroep 7 en in de lithiumgroep 4. Dit verschil was niet significant.

Veiligheidsanalyses toonden goede algemene tolerantie (91% na één jaar). Bijwerkingen (overwegend gastro-intestinale klachten) verschilden niet significant tussen de groepen en waren licht.

### Dementie

Nunes e.a. (2013) onderzochten gedurende 15 maanden in een placebogecontroleerde, dubbelblinde studie bij patiënten met AD (met een score op de *Mini Mental State Examination* (MMSE) van 9-24) het effect van lithium (300 µg/dag) zonder controle van lithiumspiegels. Gebruik van anti-dementie medicatie was geen exclusie criterium. Cognitief functioneren werd gemeten met de MMSE, waarbij deze bij de start van de behandeling niet significant verschilden tussen placebo- ( $n = 55$ ) en lithiumgroep ( $n = 58$ ). Respectievelijk 45 en 49 patiënten voltooiden de studieperiode. In de lithiumgroep werd geen achteruitgang in MMSE-score waargenomen. De placebogroep scoorde significant slechter aan het einde van de studieperiode.

Geen van de patiënten die de studie volbrachten, gaf bijwerkingen aan, of had schildklier- of nierfunctiestoornissen. Niemand overleed tijdens de studie.

Hampel e.a. (2009) voerden een gerandomiseerde, enkelblinde, placebogecontroleerde studie uit in 6 centra gedurende 10 weken. De proefpersonen hadden een lichte vorm van AD (volgens de criteria van de National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke

and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NINCDS-ADRD), waren gemiddeld 68,6 jaar en werden gerandomiseerd naar placebo (n = 38) of lithium (n = 33) (spiegel 0,5-0,8 mmol/l). Gebruik van antidementiemiddelen kwam voorafgaand aan de studie in beide groepen voor en werd binnen dagen tot weken gestopt.

Er werd op de ADAS-Cog (secundaire uitkomstmaat) een niet-significante minimale achteruitgang van cognitief functioneren gemeten in de placebogroep, tegenover stabiliteit bij de lithiumgroep. Het verschil tussen de twee groepen was niet significant. Geen van de andere uitkomstmaten verschilden. Er was sprake van significant meer bijwerkingen in de lithiumgroep, niet leidend tot verschil in uitval per groep.

### Verdraagbaarheid

Macdonald e.a. (2008) onderzochten gedurende 39 weken de veiligheid van en de tolerantie voor lithium bij patiënten met lichte tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE 12-24, gemiddelde leeftijd 80,9 jaar; n = 22). De gemiddelde lithiumspiegel was 0,40 mmol/l (SD 0,14 mmol/l; uitersten 0,19-0,99 mmol/l). Er vielen 14 patiënten (63,6%) vroegtijdig uit, van wie 2 door overlijden. 8 patiënten volbrachten de trial. Gebruik van antidementiemiddelen was niet gecontra-indiceerd, waarbij verdere informatie ontbreekt. De primaire uitkomstmaat, verdraagbaarheid, werd gemeten in de behandelgroep met de *Lithium Side Effects Rating Scale* (LISER), door spontaan melden van bijwerkingen of door uitval uit de studie. Voor iedere participant werden 2 controlepatiënten uit dezelfde instelling gematcht op leeftijd en cognitieve status voor vergelijking van cognitief (MMSE) en geheel functioneren (*Bayer Activities of Daily Living Scale*) (secundaire uitkomstmaat). Er werd geen verschil in MMSE-score of geheel functioneren waargenomen. Bijwerkingen bij gebruik van lithium waren licht en reversibel, ondanks uitschietende spiegels van maximaal 0,99, maar aanwezig.

## DISCUSSIE

### Werkzaamheid

Er werden slechts 3 placebogecontroleerde studies gevonden, 1 bij MCIa (Forlenza e.a. 2011) en 2 bij dementie (Hampel e.a. 2009; Nunes e.a. 2013). De resultaten zijn beperkt, waarbij Forlenza e.a. (2011) concluderen dat hun studieresultaten ondersteunen dat een lithiumspiegel tussen 0,25-0,50 mmol/l ziekte-beïnvloedende eigenschappen heeft bij patiënten met MCIa. Zij verwijzen naar 2 positieve van 10 primaire uitkomstmaten (reductie p-tau in de lithiumgroep en significante achteruitgang ADAS-Cog in de placebogroep). Mogelijk gaat het hier om fout-positieve resultaten. De secundaire uitkomstmaat 'conversie

naar AD', die (niet-significant) groter was in de placebogroep, lijkt het positieve resultaat echter te bevestigen. Een grotere replicatiestudie is gewenst.

Nunes e.a. (2013) laten in een kleine studie significante effectiviteit zien van microdoseringen lithium op behoud van cognitief bij patiënten met AD. Het vinden van een significant verschil op de MMSE-score verbaast ons. Bij een screeningsinstrument als de MMSE verwacht je grove verschillen te vinden, waarbij uitgebreider vervolgonderzoek meer kans op significantie geeft. Hampel e.a. (2009) laten slechts een niet-significant verschil zien op de ADAS-Cog ten faveure van de lithiumgroep.

Matsunaga e.a. (2015) en Forlenza e.a. (2016) bespreken eveneens de genoemde onderzoeken. De eerstgenoemde auteurs voerden een meta-analyse met de betreffende studies uit en concluderen dat lithium significant de progressie van cognitieve achteruitgang remt ten opzichte van placebo, vergelijkbaar met beschikbare antidementiemiddelen. Echter, indien de studie van Nunes e.a. apart geanalyseerd wordt, vervalt de significantie van het totale effect, waarmee het effect toe te schrijven lijkt aan met name deze studie.

Ontbreken van positief effect bij dementie kan wellicht worden verklaard doordat bij lichte tot matige ernst van de ziekte al schade is aangericht, waardoor lithium geen preventief effect meer kan geven (Forlenza e.a. 2012). In dit kader zijn de bevindingen uit de studie van Forlenza e.a. (2011) interessant, aangezien zij met name bij MCIa (het voorstadium van AD) effect zien. Mocht lithium werkelijk dit effect hebben, dan zou lithium ten opzichte van de cholinesteraseremmers een vooruitgang betekenen, omdat deze pas voorgeschreven worden bij officiële diagnose dementie.

### BEPERKINGEN

De studies hebben belangrijke beperkingen: afgezien van Hampel e.a. (2009) waren de andere twee studies aan één onderzoekscentrum uitgevoerd. De geïncludeerde groepen zijn klein (< 50 per onderzoekarm). Bij twee van de drie studies gebruikte een deel van de deelnemers antidementiemiddelen (Hampel e.a. 2009; Nunes e.a. 2013), terwijl de auteurs van de derde studie hierover niets vermelden (Forlenza e.a. 2011).

Een observatieperiode van 10 weken zoals bij Hampel e.a. (2009) is te kort om een preventief effect op de in het algemeen langzame progressie van dementie goed te kunnen onderzoeken. Een follow-up van 12 en 15 maanden zoals bij Forlenza e.a. (2011) en Nunes e.a. (2013) is beter, waarbij de uitval acceptabel bleef (resp. 10% en 17%).

Ten slotte hebben de drie onderzoeksgroepen elk een andere waarde van de lithiumspiegel onderzocht: een lage (Forlenza e.a. 2011), een microdosering (Nunes e.a. 2013)

en een gemiddelde spiegel (Hampel e.a. 2009). Deze beperkingen leiden tot matige generaliseerbaarheid en validiteit van de gevonden resultaten.

### Verdraagbaarheid

Hoewel het bijwerkingenprofiel bij gemiddelde lithiumspiegels (0,5-0,8 mmol/l) in de studie van Hampel e.a. (2009) acceptabel genoemd wordt, worden significant meer bijwerkingen gerapporteerd dan in de placebogroep. Dit leidde niet tot hogere uitval uit de studie. De lithiumspiegels in de studie van Macdonald e.a. (2008) lagen gemiddeld bij 0,4 mmol/l, maar de spiegel kon oplopen tot 0,99 mmol/l, wat voor ouderen uitzonderlijk hoog is. Desondanks rapporteren de onderzoekers slechts lichte en reversibele bijwerkingen. In deze studie viel echter ruim 60% van de participanten uit, wat de interpretatie van de resultaten aanzienlijk beperkt. In de studie van Nunes e.a. (2013), met een dosis van 300 µg/dag, werden geen bijwer-

kingen gerapporteerd, maar dit is aannemelijk bij dergelijke lage doseringen.

Bij langdurig gebruik van lithium (spiegel 0,25-0,50 mmol/l) bij ouderen lijkt het veiligheidsprofiel gunstig: Aprahamian e.a. (2014) vonden in een gerandomiseerde studie, na 4 jaar, geen significante verandering in nierfunctie ten opzichte van gebruik van placebo.

### CONCLUSIE

De uitkomsten van de beschreven studies en bewijs voor een beschermend effect van lithium bij (een voorstadium van) AD zijn beperkt. Positieve bevindingen zijn veelal secundaire uitkomstmaten en ze zijn niet gerepliceerd. Prospectief, gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van lithium voor het behoud van cognitie zou zich moeten richten op microdoseringen of lage lithiumspiegels, aangezien dan het bijwerkingenprofiel acceptabel zou kunnen zijn.

### LITERATUUR

- Aprahamian I, Santos FS, dos Santos B, Talib L, Diniz BS, Radanovic M, e.a. Long-term, low-dose lithium treatment does not impair renal function in the elderly: a 2-year randomized, placebo-controlled trial followed by single-blind extension. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e672-8.
- Campos C, Rocha NBF, Vieira RT, Rocha SA, Telles-Correia D, Paes F, e.a. Treatment of cognitive deficits in Alzheimer's disease: A pharmacological review. *Psychiatria Danubina* 2016; 28: 2-12.
- Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: RCT. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 351-6.
- Forlenza OV, de Paula VJ, Machado-Vieira R, Diniz BS, Gattaz WF. Does lithium prevent Alzheimer's disease? *Drugs Aging* 2012; 29: 335-42.
- Forlenza OV, Aprahamian I, De Paula VJ, Hajek T. Lithium, a therapy for AD: current evidence from clinical trials of neurodegenerative disorders. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13: 1-8.
- Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg, Bogstedt A, e.a. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 922-31.
- Kessing LV, Søndergard L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1331-5.
- Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord* 2010; 12: 87-94.
- Macdonald A, Briggs K, Poppe M, Higgins A, Velayudhan L, Lovestone S. A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 704-11.
- Matsunaga S, Kishi T, Annas P, Basun H, Hampel H, Iwata N. Lithium as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015; 48: 403-10.
- Mauer S, Vergne D, Ghaemi SN. Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48: 809-18.
- Nunes MA, Viel TA, Buck S. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 104-7.
- Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verina S, e.a. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 698-709.
- Vo TM, Perry P, Ellerby M, Bohnert K. Is lithium a neuroprotective agent? *Ann Clin Psychiatry* 2015; 27: 49-54.

## SUMMARY

# Lithium and its protective effect in Alzheimer's disease

S.M. WITTENBERG, K.A. TOXOPEUS, P.F.J. SCHULTE

**BACKGROUND** Lithium is associated with adverse effects on cognitive functioning. However, there are published trials that have investigated the protective effects of lithium in cognitive decline.

**AIM** To review studies that investigate the potentially protective effects of lithium on cognitive disorders.

**METHOD** We studied English-language and Dutch reports on controlled, clinical trials published up to October 2016.

**RESULTS** We found four relevant articles. Two studies indicated that cognitive functioning remained more stable when patients were given lithium than when they were given a placebo. One study, however, could not detect any difference between the effects of lithium and the effects of placebos. The fourth study, which examined patients' ability to tolerate lithium, could not find any difference in the cognitive functioning of patients.

**CONCLUSION** The reported results indicate that the cognitive functioning of patients with pre-stage Alzheimer's disease remains more stable after patients have taken lithium than after they have taken a placebo.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)9, 559-563

**KEY WORDS** Alzheimer's disease, cognitive functioning, lithium