

Neurotoxiciteit tijdens lithiumgebruik bij ouderen: reden om behandelbeleid aan te passen?

C.H.M. BOGERS, M.L. BOSUISEN, J.S. KOK, H. KNEGTERING

ACHTERGROND Bij gebruik van lithium kan neurotoxiciteit optreden, in de vorm van cognitieve functiestoornissen of motorische symptomen. Bij volwassenen tot 65 jaar zijn er beperkte aanwijzingen voor het optreden van lichte cognitieve functiestoornissen bij lithiumgebruik. De vraag is of ouderen gevoeliger zijn voor de neurotoxiciteit van lithium dan jong volwassenen en of dit moet leiden tot ander voorschrijfbeleid.

DOEL Nagaan of bij ouderen die lithium gebruiken een verhoogd risico bestaat op neurotoxiciteit en bespreken van de relevante farmacodynamische factoren.

METHODE Literatuuronderzoek in Cochrane (all EBM), Embase, PsycINFO, Medline en PubMed, met kruisreferenties.

RESULTATEN Wij vonden een zeer beperkt aantal studies waarin de potentiële neurotoxische effecten van lithium werden beschreven. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor het optreden van cognitieve functiestoornissen bij ouderen die lithium gebruiken. Wel lijkt bij ouderen vaker een aan lithiumgebruik toegeschreven tremor te ontstaan. Farmacodynamische aspecten van veroudering, waaronder het oplopen van de hersenconcentratie bij gelijkblijvende serumspiegel, kunnen een rol spelen in het optreden van bijwerkingen. Er is onvoldoende onderzoek naar de relatie tussen de serumspiegel en neurotoxische bijwerkingen van lithium bij ouderen.

CONCLUSIE Er zijn geen aanwijzingen voor verhoogde neurotoxiciteit van lithium bij ouderen in vergelijking met volwassenen. Wanneer lithium geïndiceerd is, kan men dit bij ouderen voorschrijven wanneer men rekening houdt met leeftijdsgebonden farmacokinetische en -dynamische veranderingen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)4, 359-369]

TREFWOORDEN cognitieve stoornissen, lithium, neurocognitief, neurotoxiciteit, ouderen

Behandeling met lithium heeft een plaats in de richtlijn voor de behandeling van bipolaire stemmingsstoornissen, waarin het eerste keuze is bij onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornis. Daarnaast staat het vermeld in de richtlijn voor de behandeling van unipolaire depressie als adjuvans bij een antidepressivum (Richtlijn bipolaire stoornissen 2008; Addendum Ouderen bij de Multidisciplinaire richtlijn Depressie 2008; Alexopoulos e.a.

2001). Lithium heeft een meerwaarde als adjuvans in de behandeling van therapieresistente depressie bij ouderen (Kok e.a. 2007; 2008). Het middel wordt al sinds het eind van de 19de eeuw toegepast in de behandeling van stemmingsstoornissen zodat er veel ervaring is met de werkzaamheid, de bijwerkingen en de toxiciteit.

Young e.a. (2009) geven aan dat de therapeutische spiegel tussen 0,6 en 1,0 mmol/l ligt en dat

spiegels van 1,5-2,0 mmol/l nog acceptabel zijn. Severus e.a. (2005) geven aan dat er geen duidelijkheid bestaat over de serumspiegels van lithium, en komen op grond van hun review tot 0,6-0,75 mmol/l als onderhoudsspiegel bij bipolaire stoornissen. De Nederlandse richtlijn Bipolaire stoornissen (2008) adviseert serumspiegels van 0,4-0,6 mmol/l (laagtherapeutisch), 0,6-0,8 mmol/l (normaaltherapeutisch) en 0,8-1,2 mmol/l (hoogtherapeutisch). In het Addendum Ouderen bij de multidisciplinaire richtlijn Depressie (2008) wordt aangeraden te streven naar bloedspiegels vanaf 0,4 mmol/l en slechts incidenteel hoger dan 0,8 mmol/l.

Neurotoxiciteit

Neurotoxische verschijnselen die optreden bij, veelal als therapeutisch beschouwde, spiegels tot 1,2 mmol/l, uiten zich in onder andere tremor (17,5-58%), spierzwakte, tandradfenomeen, fasciculaties, slaapstoornissen, afvlakking van affect, vermoeidheid en cognitieve functiestoornissen zoals geheugen- en concentratiestoornissen (Eastham e.a. 1998; Holroyd & Rabins 1994). Bij intoxicaties kunnen neurotoxische symptomen optreden die bovendien soms irreversibel zijn (Grandjean & Aubry 2009; Schou 1984). Het *syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity* (SILENT-syndroom; Adityanjee e.a. 2005) bestaat uit langdurige voortbestaande neurotoxische symptomen ten gevolge van een intoxicatie. Deze symptomen kunnen ook optreden bij therapeutische spiegels. Het is niet duidelijk in hoeverre vermoeidheid, sedatie of motorische symptomen kunnen wijzen op een vergroot risico op neurotoxiciteit.

Uit de overzichtsartikelen van Honig e.a. (1999), Pachet en Wisniewski (2003) en Wingo e.a. (2009) naar neurotoxiciteit van lithium bij volwassenen komt naar voren dat er lichte achteruitgang kan optreden in het geheugen (*immediate* en *delayed recall*, verbaal leren en verbale geheugen) en een achteruitgang van de psychomotorische snelheid bij een therapeutische spiegel. De cognitieve stoornissen lijken te verbeteren na het verlagen

van de dosis (Kropf & Müller 1985) of het stoppen van de lithium (Christodoulou e.a. 1981; Kocsis e.a. 1993; Shaw e.a. 1986).

Studies bij gezonde vrijwilligers (Stip e.a. 2000) laten zien dat als er na twee of meer weken lithiumgebruik cognitieve functiestoornissen optreden, die na het staken van de lithium weer verdwijnen. Er zijn geen stoornissen aangetoond in het visuospatieel functioneren en in de aandacht. Uit twee longitudinale studies (Engelsmann e.a. 1988; Smigan & Perris 1983) komt naar voren dat er geen cumulatief effect is: de gevonden cognitieve stoornissen nemen niet toe bij het langdurig voortzetten van de lithium. De bevindingen uit deze reviews zijn moeilijk te interpreteren omdat in de besproken onderzoeken verschillende neuropsychologische tests worden gebruikt waarvan de convergente validiteit onhelder is.

Neuroprotectie

Naast aanwijzingen voor neurotoxische bijwerkingen zijn er verrassend genoeg ook aanwijzingen dat lithium mogelijk een neuroprotectieve werking heeft. Lithium remt de activiteit van glycogeen synthase kinase-3 (GSK-3), een belangrijk enzym in het metabolisme van het amyloïdprecursoreiwit en bij de afwijkende fosforylering van het tau-eiwit. Dit laatste speelt een centrale rol bij het ontstaan van plaques en tangles bij de ziekte van Alzheimer (Aghdam & Barger 2007). Daarnaast induceert lithium *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), die mogelijk een neuroprotectief effect heeft bij patiënten met de ziekte van Alzheimer (Leyhe e.a. 2009) en mogelijk een neuroprotectief en -trofisch effect bij neurodegeneratieve aandoeningen (Chuang & Manji 2007). Lithium verlaagt mogelijk de incidentie van dementie bij patiënten met een bipolaire stemmingsstoornis (Angst e.a. 2007; Kessing e.a. 2008; 2010). Echter, er zijn ook onderzoeken waarin dit niet wordt gevonden (Dunn e.a. 2005; Hampel e.a. 2009; Macdonald e.a. 2008).

Fountoulakis e.a. (2008) zetten dierexperimentele en humane studies over neurotoxiciteit en -protectie van lithium in een groot overzichtsartikel op een rij. Zij concluderen dat de onderzoeken en de casusbeschrijvingen onduidelijke en tegengestelde conclusies geven over zowel de neurotoxiciteit als de neuroprotectieve effecten van lithium.

Lithium bij ouderen

Het is onduidelijk of ouderen gevoeliger zijn voor bijwerkingen bij lithiumgebruik, met name wat betreft de neurologische en cognitieve bijwerkingen. Uiteraard zal bij de behandeling van ouderen met lithium rekening gehouden moeten worden met factoren die de bloedspiegel kunnen beïnvloeden en daarmee tot toxiciteit kunnen leiden zoals verminderde nierfunctie, verandering in vet-waterverhouding, cardiovasculaire aandoeningen en geneesmiddeleninteractie bij polyfarmacie.

In zijn proefschrift (2008) wijst Kok op de onderbehandeling van ouderen uit angst voor een grotere gevoeligheid van ouderen voor de bijwerkingen van psychofarmaca, waardoor er vaak een te lage dosis wordt voorgeschreven. Daarnaast overwegen artsen regelmatig om lithium af te bouwen bij ouderen wegens het optreden van cognitieve functiestoornissen die aan de lithium worden toegeschreven. Gezien de belangrijke plaats van lithium bij de behandeling van zowel bipolaire stoornis als ernstige depressie is de vraag gerechtvaardigd in hoeverre men bij ouderen het behandelbeleid dient aan te passen aan mogelijke neurotoxische effecten.

In dit artikel onderzoeken wij de literatuur over het optreden van neurotoxische effecten van lithium bij therapeutische serumspiegels ($\leq 1,0$ mmol/l) bij mensen van 60 jaar en ouder. Daarnaast bespreken wij de farmacologische factoren die met veroudering samenhangen voor zover die invloed hebben op de mogelijke neurotoxiciteit van lithium.

METHODE

Wij zochten literatuur in de databases van Cochrane (all EBM), Embase, PsycINFO, Medline en PubMed vanaf 1985 tot april 2011 met de zoekwoorden 'lithium', 'neuro*', 'neurotoxicity', 'cogn*', 'cognitive functioning', 'side/adverse effects', 'elderly', 'ag(e)ing'. De 214 gevonden artikelen werden vervolgens geselecteerd op basis van titel en abstract, waarbij we specifiek zochten naar artikelen die melding maken van neurologische bijwerkingen en neuropsychologisch functioneren bij lithium in relatie tot de leeftijd. Daarnaast onderzochten we de literatuurverwijzingen van de geselecteerde artikelen op relevante artikelen. De bevindingen worden besproken in de paragrafen neurotoxiciteit bij ouderen en farmacologische factoren bij veroudering.

RESULTATEN

Lithium en neurotoxiciteit bij ouderen

We vonden een beperkt aantal artikelen over neurotoxiciteit van lithium bij ouderen: drie casusbeschrijvingen en zes studies waarin gekeken is naar neurotoxiciteit bij therapeutische lithiumspiegels bij ouderen (tabel 1). In twee casusbeschrijvingen (Austin e.a. 1990; n = 2; Boeker e.a. 2011; n = 3) traden bij gebruik van lithium verwardheid en motorische symptomen op. In beide casusbeschrijvingen was sprake van comediatie: tricyclische antidepressiva (TCA), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), monoamineoxidase(MAO)-remmer, antipsychotica en levodopa. Daardoor was de rol van lithium niet eenduidig. In de derde casusbeschrijving werd gesproken over een, reversibel, 'Creutzfeldt-Jakob-like syndrome' met dementie, motorische symptomen en eeg-afwijkingen bij een spiegel van 1,03 mmol/l (Casanova e.a. 1996).

In deze verschillende casusbeschrijvingen lijkt sprake te zijn van neurotoxiciteit bij (hoog) therapeutische lithiumspiegels. Aangezien dergelijke beschrijvingen ook gevonden zijn voor neu-

rotoxische effecten van therapeutische lithiumspiegels bij jongere volwassenen (Adityanjee e.a. 2005), kan hieruit echter geen conclusie worden getrokken over een mogelijke grotere neurotoxiciteit van lithium bij ouderen.

In een cohort patiënten met een stemmingsstoornis is er in het eerste jaar na de start van lithium ($n = 2442$) of natriumvalproaat ($n = 2918$) een klein, maar significant, risico op het ontstaan van een delier (Shulman e.a. 2005). De beide middelen verschillen hierin echter niet significant van elkaar (respectievelijk 2,8 en 4,1/100 persoonjaren). In deze studie is sprake van veel comedicatie hetgeen de resultaten kan hebben beïnvloed. De serumspiegels van lithium worden niet vermeld, waardoor onduidelijk is in hoeverre het om therapeutische spiegels gaat.

Er werd één RCT gevonden, naar de behandeling van therapieresistente depressies bij ouderen (Kok e.a. 2007). In deze studie werd het effect van lithium versus fenelzine onderzocht, met een follow-up van twee jaar. Uit de resultaten komt naar voren dat er over het algemeen minimale bijwerkingen zijn bij lithiumgebruik. In vergelijking met fenelzine zijn er bij lithium veel minder klachten over geheugenverlies (7 vs. 0). Er werden bij lithiumgebruik geen veranderingen in het cognitief functioneren gevonden (vanaf de aanvang van de behandeling versus week 6). Dit onderzoek is breder dan de door ons gekozen vraagstelling, en richt zich op alle mogelijke effecten van lithium. Hierdoor krijgt de neurotoxiciteit van lithium slechts beperkte aandacht, hetgeen wordt weerspiegeld in de gebruikte neuropsychologische testen. De interpretatie van de bevindingen wordt verder beperkt door de kleine omvang van de onderzoekspopulatie ($n = 15$). Daarbij stellen de auteurs terecht dat een eventueel negatief effect van lithium op de cognitieve gemaskeerd kan worden door een verbetering van de cognitieve door de stemmingsverbetering.

Er zijn drie cross-sectionele (dwarsdoorsnede) studies gevonden naar het risico op cognitieve functiestoornissen bij ouderen met een bipolaire stemmingsstoornis, waarbij tevens is geke-

ken naar bijwerkingen van de verschillende medicamenteuze behandelingen (Martino e.a. 2008; Nunes e.a. 2007; Schouws e.a. 2010).

In een goed uitgevoerde studie onder 119 ouderen met een bipolaire stemmingsstoornis (Schouws e.a. 2010) presteerden de patiënten met lithium slechter op aandacht, visuoconstructie, executieve functies en *verbal fluency*. Dit verschil was echter niet significant na correctie voor factoren zoals leeftijd, premorbide intelligentie, manische symptomen, vasculaire factoren en het aantal opnames.

Een beperkter onderzoek naar medicatiegebruik en cognitief functioneren (lithiumgebruikers: $n = 4$) toonde evenmin negatieve effecten aan van lithium (Martino e.a. 2008). Ook de derde studie onder 66 patiënten die lithium gebruikten, toonde geen negatief effect van lithium op het cognitief functioneren (Nunes e.a. 2007).

Over de motorische bijwerkingen (eveneens een uiting van neurotoxiciteit) wordt in twee studies (Kok e.a. 2007; Murray e.a. 1983) melding gemaakt van het voorkomen van een tremor, waarbij in de laatste studie ook wordt gemeld dat prevalentie en ernst toenemen met de leeftijd.

Samenvattend: er blijkt maar een beperkt aantal studies te zijn waarin de neurotoxiciteit van lithium bij ouderen werd onderzocht. Naast de casusbeschrijvingen vonden we enkel studies waarin men geen verband kon aantonen tussen lithiumgebruik en cognitieve functiestoornissen. De interpretatie van de gevonden afwijkingen op neurocognitieve testen wordt bemoeilijkt door verschillen in de gebruikte testen en de vraag of deze testen voldoende sensitief en specifiek zijn om de veranderingen die optreden ten gevolge van lithiumgebruik te meten.

In geen van de studies is melding gemaakt van mogelijke vertekende factoren (*confounders*) zoals een slaapstoornis of een behandelde hypothyreoïdie die, los van lithiumgebruik, tot cognitieve functiestoornissen kunnen leiden (Buckley & Schatzberg 2005; Wekking e.a. 2005). Ook werd niets vermeld over de mogelijke samenhang tussen de gevonden afwijkingen bij neuropsycholo-

TABEL 1 Zes gevonden studies naar neurotoxiciteit bij therapeutische lithiumspiegels bij ouderen								
1ste auteur	Opzet	Aantal patiënten	Leeftijd	Stoornis	Medicatie	Spiegel/dosering	Testen	Bevinding
Murray 1983	Prospectief	n = 166	21-78	Ambulante	Lithium +	0,6-0,8	Tremor:	Prevalentie ↑
	Follow-up: meermalen gedurende 2 jaar	n = 37	60-80	patiënten met bipolaire stoornis of depressie	comedicatie	mmol/l	beoordeling door arts en patiënt	Ernst ↑ (bij stijgen leeftijd)
Shulman 2005	Dwarsdoorsnede	n = 2442	72,79 (SD 5,70)	Stemmingsstoornissen	Lithium + comedicatie vs	onbekend	Ziekenhuisopname wegens delier	2,8/100 persoons-jaren
		n = 2918	73,81 (SD 6,18)		Natriumvalproaat + comediatie	onbekend		4,1/100 persoons-jaren
Kok 2007	Open RCT Begin vs week 6	n = 15	73,6 (SD 7,3)	Ernstige depressie	Lithium-augmentatie (bij TCA of venlafaxine)	0,71 mmol/l (SD 0,17)	SES CVLT TMT	Lithium: prevalentie tremor ↑
		n = 14	72,6 (SD 7,7)		vs Fenzelzine	529 mg/dag (SD 96)		Geen verschil NPO voor en na start lithium (of fenzelzine)
Nunes 2007	Dwarsdoorsnede	n = 66	68,2 (SD 5)	Euthyme bipolaire stoornis	Langdurig lithium (71,2 mnd, SD 71,7)	onbekend	CAMDEX IQCODE	Geen negatief effect van lithium op cognitie
		n = 48			vs Geen lithium			
Martino 2008	Dwarsdoorsnede	n = 4	66,6 (SD 8,2)	ambulante patiënten met euthyme bipolaire I en II	Lithium	975 mg/dag	Uitgebreide neuropsychologische tests	Patiënten met een bipolaire stemmingsstoornis presteerden slechter dan controlepersonen, maar geen verschil tussen stemmingsstabilisatoren
		n = 16			andere stemmingsstabilisatoren vs			
Schouws 2010	Dwarsdoorsnede	n = 20		controlegroep zonder klachten	Geen stemmingsstabiliserende medicatie			
		n = 119	70,38 (SD 7,18)	Euthyme bipolaire I en II	Lithium (n = 79) Valproïnezuur Carbamazepine	onbekend	Uitgebreide neuropsychologische tests	Eerste analyse: lithium slechter, bij multivariate analyse geen significante stoornissen

SES = Symptoms, Signs, Side Effects Checklist; CAMDEX = Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly;

IQCODE = Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; CVLT = California Verbal Learning Test; TMT = Trail-Making Test.

gisch onderzoek en de subjectieve klachten van de patiënt, de invloed op het dagelijks functioneren, of van een eventuele samenhang tussen de serumspiegel en de gevonden cognitieve afwijkingen.

Lithium en farmacologische factoren bij veroudering

Uit de verschillende onderzoeken komt naar voren dat leeftijdsgebonden farmacodynamische

en-kinetische factoren invloed kunnen hebben op de werking en bijwerkingen van lithium.

Forester e.a. (2009) onderzochten de samenhang tussen lithiumconcentratie in de hersenen, in vivo gemeten met magnetische-resonantie-spectroscopie, bloedspiegel en cognitief functioneren bij 26 patiënten met een bipolaire stemmingsstoornis, van wie er 10 ouder waren dan 55 jaar. Bij ouderen lijkt er minder samenhang te zijn tussen de lithiumspiegel in het bloed en de concentratie in de hersenen, waarbij deze laatste bij ouderen meer uitschieters naar boven kan hebben dan bij jongeren. Bij deze hogere lithiumconcentraties in de hersenen treden er meer cognitieve functiestoornissen op, vooral van de executieve functies, zoals gemeten met de *stroop-test* en de *Wisconsin card sorting task*.

Forester e.a. waarschuwen voor het ontstaan van neurologische symptomen, zoals vermoeidheid en slaapstoornissen, op grond van een hoge lithiumconcentratie in de hersenen bij therapeutische bloedserumspiegels. Deze symptomen kan men gemakkelijk aanzien voor symptomen passend bij een depressie.

Moore e.a. (2002) geven aan dat de ratio hersen-bloedconcentratie van lithium positief correleert met leeftijd. Kato e.a. (1996) beschrijven een positieve relatie tussen de hersenconcentratie van lithium en het optreden van een tremor.

Uit retrospectief dossieronderzoek (Himmelhoch e.a. 1980) komt naar voren dat het optreden van neurotoxiciteit bij ouderen niet afhankelijk zou zijn van de leeftijd, maar van neurologische comorbiditeit. Farmacodynamische aspecten in de hersenen van ouderen zoals veranderingen in de cholinerge banen, afgenomen plasticiteit van de neurotransmitterreceptoren, afname van de dichtheid van neuronen in de substantia nigra en eerdere blootstelling aan (andere) neurotoxische stoffen kunnen een rol spelen in de toegenomen gevoeligheid van ouderen voor neurotoxische invloeden (Ginsberg e.a. 2005).

DISCUSSIE

In dit overzicht zijn de neurotoxische effecten en daarmee samenhangende farmacodynamische aspecten van lithium bij ouderen onderzocht. Uit de weinige onderzoeken die bij ouderen gedaan zijn, bleken geen harde aanwijzingen voor een leeftijdgebonden toename in neurotoxiciteit, zich uitend in cognitieve functiestoornissen. Wel zijn er aanwijzingen voor een toename van het risico op het optreden van een tremor, hetgeen invaliderend kan zijn. Het is onduidelijk of de in de reviews bij jongere volwassenen gevonden aanwijzingen voor het optreden van cognitieve stoornissen, zoals een achteruitgang van de psychomotorische snelheid, de aandacht en het verbale geheugen, bij lithiumgebruik ook gelden voor ouderen. De studies die bij ouderen zijn gedaan, bieden hierover vooralsnog geen uitsluitsel. De verschillende casusbeschrijvingen lijken niet op verschillen tussen jongere volwassenen en ouderen te wijzen. Bij beide groepen worden neurotoxische effecten in casuïstiek beschreven, ook bij therapeutische serumspiegels.

Trait marker Bij de stemmingsstoornissen waarvoor lithium is voorgeschreven, zijn cognitieve functiestoornissen een *trait marker*. Bij bipolaire stemmingsstoornissen krijgen patiënten in de loop van hun ziekte vaak cognitieve functiestoornissen, waarbij leeftijd, premorbide intelligentie, aantal opnames en vasculaire factoren een rol spelen (Schouws e.a. 2010), maar niet de duur van de stoornis en de leeftijd bij de eerste ziekteverschijnselen (Martino e.a. 2008). Er kunnen afwijkingen optreden in de aandacht (Schouws e.a. 2010), executieve functies (Martino e.a. 2008; Robinson e.a. 2006; Schouws e.a. 2010), verbaal fluency (Schouws e.a. 2010), verbaal leren en geheugen (Martino e.a. 2008; Robinson e.a. 2006) motoriek en psychomotorie vertraging (Martino e.a. 2008; Robinson e.a. 2006). Kessing en Andersen (2004) geven aan dat er bij mensen met een bipolaire stoornis een verhoogde kans is op dementie, die toeneemt met elke opname.

Depressieve stemmingsstoornissen kunnen in de acute fase gepaard gaan met cognitieve functiestoornissen, zoals afwijkingen in volgehouden aandacht, executieve functies, verbaal fluency en geheugen (Hammar & Årdal 2009; Hammar e.a. 2010), episodisch geheugen, executieve functies en verwerkingsnelheid (Köhler e.a. 2010; Thomas & O'Brien 2008). Deze kunnen deels blijven bestaan, zelfs wanneer de depressie in remissie is. De stoornissen treden op onafhankelijk van de ernst van de depressie en van medicatiegebruik (Hammar e.a. 2010; Köhler e.a. 2010) en nemen toe met het aantal recidieven (Hammar e.a. 2010). De invloed van de leeftijd is onduidelijk (Hammar e.a. 2010; Thomas & O'Brien 2008). Het optreden van cognitieve functiestoornissen in het kader van de primaire stemmingsstoornis maakt het lastig om de rol van lithium bij deze optredende cognitieve functiestoornissen bij ouderen goed vast te stellen.

Bevindingen

Op grond van de bevindingen aangaande de farmacodynamiek van lithium bij ouderen (slechtere correlatie tussen bloedspiegel en hersenconcentratie) zou men verwachten dat neurotoxische bijwerkingen bij ouderen meer zouden voorkomen dan bij jongere volwassenen. In de besproken onderzoeken was daar echter geen aanwijzing voor. In tegenstelling tot de verwachting werden zelfs weinig neurotoxische bijwerkingen gevonden bij ouderen. De lithiumspiegel, die een grote rol lijkt te spelen bij neurotoxiciteit, werd in de gevonden studies slechts beperkt gerelateerd aan de bijwerkingen.

Wij concluderen dat het beperkte onderzoek bij ouderen naar neurotoxische bijwerkingen van lithium, geen duidelijke aanwijzingen geeft voor verhoogde neurotoxiciteit van dit middel bij ouderen in vergelijking met volwassenen. Er lijkt dan ook geen reden om bij het voorschrijven van lithium bij ouderen af te wijken van de algemene richtlijnen. Als er bij ouderen die lithium gebruiken wegens een stemmingsstoornis cognitieve problemen ontstaan, staat lithium niet bovenaan

in de differentiaaldiagnostische overwegingen als oorzaak van deze problemen. De stemmingsstoornis zelf, het aantal recidieven daarvan, een (beginnend) dementieel syndroom en vasculaire aandoeningen kunnen alle een rol spelen bij het optreden van cognitieve problemen.

PRAKTIJKADVIEZEN EN CONCLUSIE


Wanneer er bij ouderen met langdurig probleemloos lithiumgebruik cognitieve functiestoornissen ontstaan, kan dit komen door een oplopende hersenconcentratie van lithium bij een gelijkblijvende serumspiegel (Forester e.a. 2009). Naast het optimaliseren van mogelijke beïnvloedende factoren, zoals comediatie, cardiovasculaire factoren, hypothyreoïdie, stemming en slaap, kan men overwegen om de lithiumspiegel te verlagen om zo een eventuele hoge hersenconcentratie te verlagen. Het effect hiervan dient men te monitoren. Gezien het ontbreken van een cumulatief toxisch effect bij langdurig gebruik van lithium is geen verslechtering van cognitieve functies te verwachten bij voortzetting van de lithium. Uiteraard hangt een eventuele beslissing om met lithium te stoppen samen met de hardheid van de indicatie voor het gebruik en de ernst van de ervaren klachten. De kans op een recidief na het staken van lithium is echter niet te verwaarlozen (Fahy & Lawler 2001; Hardy e.a. 1997; Wilkinson e.a. 2002).

Alternatieve medicatie voor de stabilisatie van de stemming (antipsychotica of anti-epileptica) is evenmin vrij van cognitieve functiestoornissen als mogelijke bijwerking (Donaldson e.a. 2003; Goldberg & Burdick 2001). Van de als stemmingsstabilisator toegepaste anti-epileptica geeft mogelijk alleen lamotrigine minder cognitieve functiestoornissen dan lithium (Gualtieri & Johnson 2006). Antipsychotica kunnen een verhoogd risico geven op een herseninfarct (Sacchetti e.a. 2010), het metabool syndroom en valneigingen (Brooks e.a. 2009).

Bij het optreden van cognitieve functiestoornissen is er mogelijk een verhoogde kwetsbaar-

heid voor het optreden van recidieven die moeilijker te behandelen zijn, hetgeen de voortzetting van behandeling met lithium juist belangrijk maakt. De nieuwe inzichten over mogelijke neuroprotectieve invloeden van lithium zijn nog niet eenduidig, maar kunnen wellicht aanleiding worden om de lithium juist voort te zetten.

Verder onderzoek is wenselijk om een goede klinische afweging over het gebruik van lithium bij ouderen te kunnen ondersteunen.

 E.J. Rutgers-Attema, bibliothecaris/informatiespecialist, Lentis te Groningen, gaf steun bij het zoeken naar literatuur.

LITERATUUR

- Addendum Ouderen bij de multidisciplinaire richtlijn Depressie. Utrecht: Trimbos-instituut; 2008. www.nvvp.net/publicaties/richtlijnen
- Adityanjee RK, Munshi A, Thampy A. The syndrome of irreversible-lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 38-49.
- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF 3rd, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Pharmacotherapy of Depression in Older Patients. A summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 2001; 7: 361-76.
- Aghdam SY, Barger SW. Glycogen synthase kinase-3 in neurodegeneration and neuroprotection: lessons from lithium. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 21-31.
- Angst J, Gamma A, Gerber-Werder R, Zarate Jr CA, Manji HK. Does long-term medication with lithium, clozapine or antidepressants prevent or attenuate dementia in bipolar and depressed patients? *Int J Psychiatr Clin Pract* 2007; 11: 2-8.
- Austin LS, Arana GW, Melvin JA. Toxicity resulting from lithium augmentation of antidepressant treatment in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 344-5.
- Boeker H, Seidl A, Schopper C. Neurotoxicity related to combined treatment with lithium, antidepressants and atypical antipsychotics. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2011; 162: 72-6.
- Brooks JO 3rd, Chang HS, Krasnykh O. Metabolic risks in older adults receiving second-generation antipsychotic medication. *Curr Psychiatry Rep* 2009; 11: 33-40.
- Buckley TM, Schatzberg AF. Aging and the role of the HPA axis and rhythm in sleep and memory-consolidation. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 344-52.
- Casanova B, Entrambasaguas M, Perla C, Gómez-siurana E, Benetó A, Burguera JA. Lithium-induced Creutzfeldt-Jacob Syndrome. *Clinical Neuropharmacology* 1996; 4: 356-9.
- Christodoulou GN, Kokkevi A, Lykouras EP, Stefanis CN, Papadimitriou GN. Effects of lithium on memory. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 847-8.
- Chuang DM, Manji HK. In search of the Holy Grail for the treatment of neurodegenerative disorders: has a simple cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 2007; 62: 4-6.
- Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 86-93.
- Dunn N, Holmes C, Mullee M. Does lithium therapy protect against the onset of dementia? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19: 20-2.
- Eastham J.H, Jeste DV, Young RC. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. *Drugs & Aging* 1998; 12: 205-24.
- Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, Schachter D. Lithium and memory: a long-term follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 207-12.
- Fahy S, Lawlor BA. Discontinuation of lithium augmentation in an elderly cohort. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 1004-9.
- Forester BP, Streeter CC, Berlow YA, Tian H, Wardrop M, Finn CT, et al. Brain lithium levels and effects on cognition and mood in geriatric bipolar disorder: a lithium-7 magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 13-23.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Bouras C, Notaridis G, Giannokopoulos P, Kaprinis G, Akiskal H. A systematic review of existing data on long-term lithium therapy: neuroprotective or neurotoxic? *Int J of Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 269-87.
- Ginsberg G, Hattis D, Russ A, Sonawane B. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that can affect sensitivity to neurotoxic sequelae in elderly individuals. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1243-9.
- Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 27-33.
- Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs* 2009; 23: 397-418.

- Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *Med Gen Med* 2006; 8: 46.
- Hammar Å, Årdal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. *Front Hum Neurosc* 2009; 3: 1-7.
- Hammar Å, Sørensen L, Årdal G, Oedegaard KJ, Kroken R, Roness A, Lund A. Enduring cognitive dysfunctioning in unipolar major depression: a test-retest study using the Stroop paradigm. *Scand J Psychol* 2010; 51: 304-8.
- Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, 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.
- Hardy BG, Shulman KI, Zuccheri C. Gradual discontinuation of lithium augmentation in elderly patients with unipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 22-6.
- Himmelhoch JM, Neil JF, May SJ, Fuchs CZ, Licata SM. Age, dementia, dyskinesias and lithium response. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 941-5.
- Holroyd S, Rabins PV. A retrospective chart review of lithium side effects in a geriatric outpatient population. *Am J Geriatr Psychiatry* 1994; 2: 346-51.
- Honig A, Arts B, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium-induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 167-71.
- Kato T, Fujii K, Shiori T, Inubushi T, Takahashi S. Lithium side effects in relation to brain lithium concentration measured by lithium-7 magnetic resonance spectroscopy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20: 87-98.
- Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1662-6.
- Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord* 2010; 1: 87-94.
- Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 1331-5.
- Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot A, Sikes C, e.a. Neuropsychological effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 268-75.
- Köhler S, Thomas AJ, Barnett NA, O'Brien JT. The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychol Med* 2010; 40: 591-602.
- Kok RM. Treatment of late life depression: towards a better prognosis (proefschrift). Universiteit Utrecht 2008.
- Kok RM, Vink D, Heeren TJ, Nolen WA. Lithium augmentation compared with phenelzine in treatment-resistant depression in the elderly: an open randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1177-85.
- Kropf D, Müller-Oerlinghausen B. Assessment of visual perception by means of the signal detection theory in patients under lithium long-term treatment. *Pharmacopsychiatria* 1985; 18: 102-3.
- Leyhe T, Eschweiler GW, Stransky E, Gasser T, Annas P, Basun H, Laske C. Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 16: 649-56.
- 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.
- Martino DJ, Igoa A, Marengo E, Scápola M, Ais ED, Strejilevich SA. Cognitive and motor features in elderly people with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 105: 291-5.
- Moore CM, Demopoulos CM, Henry ME, Steingard RJ, Zamvil L, Katic A e.a. Brain-to-serum lithium ratio and age: an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1240-2.
- Murray N, Hopwood S, Balfour DJK, Dogston S, Hewick DS. The influence of age on lithium efficacy and side-effects in outpatients. *Psychol Med* 1983; 13: 53-60.
- Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2008; 190: 359-60.
- Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 2003; 170: 225-34.
- Richtlijn bipolaire stoornissen. (2de, herz. versie). Utrecht: NVvP; 2008. www.nvvp.net/publicatie/richtlijnen
- Robinson L, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, e.a. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006; 93: 105-15.
- Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf* 2010; 3: 273-88.
- Schou M. Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 594-602.
- Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Beekman ATF. Risk factors for cognitive impairment in elderly bipolar patients. *J Affect Disord* 2010; 125: 330-5.

- Severus WE, Kleindienst N, Seemüller F, Frangou S, Möller HJ, Greil W. What is the optimal serum lithium level in the long-term treatment of bipolar disorder- a review? *Bipolar Disord* 2008; 10: 231-7.
- Shaw ED, Stokes PE, Mann JJ, Manevitz Z. Effects of lithium carbonate on the memory and motor speed of bipolar outpatients. *J Abnorm Psychol* 1987; 96: 64-9.
- Shulman KI, Sykora K, Gill S Mamdani M, Bronskills, Wodchis WP, Anderson G, Rochon P. Incidence of delirium in older adults newly prescribed lithium or valproate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 424-7.
- Smigan L, Perris C. Memory functions and prophylactic treatment with lithium. *Psychol Med* 1983; 13: 529-36.
- Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord* 2000; 60: 147-57.
- Thomas AJ, O'Brien JT. Depression and cognition in older adults. *Curr Opin Psychiatry* 2008; 21: 8-13.
- Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, e.a. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine treated replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 747-53.
- Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1588-97.
- Wilkinson D, Holmes C, Woolford J, Stammers S, North J. Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 619-22.
- Young RC, Murphy C, Heo M, Schulberg HC, Alexopoulos GS. Cognitive impairments in bipolar disorder in old age: literature review and findings in manic patients. *J Affect Disord* 2006; 92: 125-31.

AUTEURS

ISTA BOGERS is ouderenpsychiater, Lentis/Dignis, Groningen.

MARJOLEIN BOSHUISEN is ouderenpsychiater, plv. opleider en senior onderzoeker, Lentis/Dignis, Groningen.

JEROEN KOK is gezondheidszorgpsycholoog, neuropsycholoog i.o., Lentis/Dignis, Groningen.

RIKUS KNEGTERING is psychiater en A-opleider, Lentis, hoofd Lentis research, tevens neuroimaging center en Rob Giel onderzoekscentrum, UMC Groningen.

Correspondentieadres: C.H.M. Bogers, Lentis, afdeling E61, 9471 KA Zuidlaren.

E-mail: chm.bogers@lentis.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-8-2011.

SUMMARY

Neurotoxicity in elderly patients being treated with lithium: is there a reason to adjust the dosage administered? – C.H.M. Bogers, M.L. Boshuisen, J.S. Kok, H. Kneegtering –

BACKGROUND Neurotoxicity can occur in patients being treated with lithium. Features are cognitive dysfunctioning and motor symptoms. Some results of research performed on adults up to the age of 65 indicate that lithium can cause mild cognitive dysfunctioning. It is not clear, however, whether elderly patients are more susceptible than young adults to this form of neurotoxicity or, if this is the case, whether the dosage of lithium should be reduced.

AIM To determine whether elderly patients treated with lithium run an increased risk of neurotoxicity, and to discuss the pharmacodynamic aspects of lithium use in the elderly which may cause neurotoxicity.

METHOD Literature review in Cochrane (all EBM), Embase, PsycINFO, Medline and PubMed, with cross-checked references.

RESULTS Few studies described possible neurotoxic effects of lithium. We found no indications for cognitive dysfunctioning in elderly patients being treated with lithium. However, a lithium-associated tremor was seen more often in elderly patients than in younger adults. Pharmacodynamic effects of aging, such as an increase in the lithium concentration in the brain with no change in the serum level, may give rise to side-effects. More research is needed into the relationship between the serum level and the neurotoxic effects of lithium in the elderly.

CONCLUSION There are no indications that lithium causes more neurotoxicity in the elderly than in younger adults. If the use of lithium is indicated, it can be safely prescribed for the elderly, provided age-related pharmacodynamics are taken into account.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)4, 359-369]

KEY WORDS cognitive functioning, elderly, lithium, neurocognitive, neurotoxicity