

Hoge lithiumspiegel als onderhoudsbehandeling van rapid cycling bipolaire stoornis

F.P.N. Detmers Blom, M. de Leeuw

Samenvatting De bipolaire stoornis met een rapid-cyclingbeloop kan moeilijk behandelbaar zijn, waarbij vaak therapieresistentie optreedt. Een 55-jarige patiënt met een rapid cycling bipolaire stoornis stabiliseerde jarenlang niet, ondanks verschillende farmacotherapeutische behandelingen. Pas nadat lithium als onderhoudsbehandeling werd ingesteld op een spiegel rond 1,20 mmol/l ontstond stabilisatie van de stemming, die ook aanhield. Naar aanleiding hiervan verrichtten wij een literatuuronderzoek, waaruit bleek dat onderhoudsbehandeling met lithium met spiegels boven 1,0 mmol/l bij patiënten met een rapid cycling bipolaire stoornis niet adequaat is onderzocht.

Het rapid-cyclingpatroon bij bipolaire stoornissen wordt sinds 1974 beschreven in de literatuur, met als huidige definitie het vóórkomen van ten minste vier (hypo)manische, depressieve of gemengde episodes in de afgelopen 12 maanden. Deze episodes worden afgebakend door (partiële) remissie gedurende minstens twee maanden, óf door wisseling naar een episode van inverse polariteit. De levenslange prevalentie van een rapid-cyclingpatroon bij bipolaire stoornissen wordt geschat op 10-43%. Met behandeling is uitdoven van het patroon mogelijk.¹

In dit artikel beschrijven we een patiënt bij wie een niet-conventionele behandeling voor rapid cycling bipolaire stoornis werd toegepast en verdiepen we ons in de literatuur.

CASUSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 55-jarige man, werd poliklinisch behandeld vanwege een bipolaire stoornis met een rapid-cyclingpatroon. Op 42-jarige leeftijd kreeg hij plotseling depressieve klachten, bestaande uit een somber en leeg gevoel, slaap- en concentratieproblemen en gebrek aan motivatie. Er werd gestart met venlafaxine, waarvan de dosering werd verhoogd tot 300 mg per dag. Vervolgens ontstond een hypomanie, waarna venlafaxine werd afgebouwd en gestart werd met lithium.

Gaandeweg ontstond er een duidelijk patroon van stemmingswisselingen: drie weken depressieve symptomen (sombor, gesloten, vermoeid en energieloos), gevolgd door vijf dagen met hypomanische symptomen (veel energie, moeite met inslapen en veel ideeën), gevolgd door twee weken met een euthyme stemming. Alle overgangen vonden binnen enkele dagen plaats en er was geen seizoensgebonden patroon.

In de jaren die erop volgden, was er een veelvoud aan medicatiewijzigingen om stabiliteit in de stemming te bereiken. Achtereenvolgens probeerde patiënt lamotrigine, citalopram, valproïnezuur, quetiapine, carbamazepine en lurasidon, alle adequaat gedoseerd, waarbij telkens één of twee van deze medicamenten werden gecombineerd met lithium. Lithium werd, afhankelijk van het klinisch beeld, gedurende deze periode wisselend gedoseerd tussen 800 en 1300 mg per dag waarbij patiënt spiegels had van minimaal 0,78 en maximaal 0,96 mmol/l.

Ondanks het gebruik van lithium in combinatie met de genoemde stemmingsstabilisatoren bleef het patroon bestaan, waarbij de lengtes van de episodes over de jaren konden verschillen. De interepisodische euthyme periodes duurden nooit langer dan vijf weken. Onderliggende somatische aandoeningen werden uitgesloten. Het rapid-cyclingpatroon had een grote negatieve invloed op het functioneren op werk en op relationeel gebied.

Opmerkelijk was dat telkens wanneer de lithiumdosering werd verhoogd tijdens depressieve en hypomanische episodes, de ernst van de symptomen subtiel verminderde en de euthyme periodes wat langer duurden. Vanwege deze reden en omdat alle behandelopties waren doorlopen in de afgelopen 10 jaar, werd in het kader van recidiepreventie besloten om lithium, nadat andere stemmingsstabilisatoren werden afgebouwd, blijvend te verhogen tot maximaal 1600 mg per dag, waarbij een spiegel werd gemeten van rond 1,20 mmol/l. Er werd hierover overleg gepleegd met een farmacoloog. In de hierop volgende zes jaar (tot het moment van schrijven) bleef patiënt nagenoeg stabiel euthym in stemming en er deden zich geen klinische depressieve of (hypo)manische episodes meer voor. Hij was weer in staat om zijn werk uit te voeren en de relationele problemen waren

AUTEURS

Friso P.N. Detmers Blom, arts in opleiding tot psychiater, GGZ Parnassia, Den Haag.

Max de Leeuw, psychiater en universitair docent, LUMC, afd. Psychiatrie, Leiden; GGZ Rivierduinen, polikliniek Bipolaire Stoornissen, Leiden.

Correspondentie

F.P.N. Detmers Blom (f.detmersblom@parnassia.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-9-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(2):97-100

sterk verminderd. Patiënt vermeldde geen bijwerkingen en deze werd ook niet door de psychiater vastgesteld. De nierfunctie werd minstens drie keer per jaar bepaald, met tot op heden telkens een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) > 90 ml/min per 1,73 m².

BESPREKING

Zoekstrategieën richtlijnen en literatuur

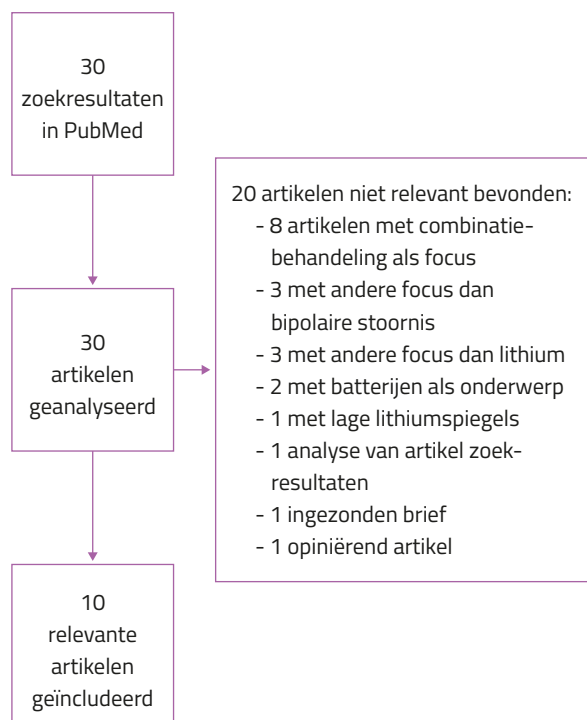
Aan de hand van de casus zochten wij in nationale richtlijnen en de literatuur naar evidentie voor effectiviteit van verschillende lithiumspiegels bij de onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis met een rapid-cyclingpatroon. Wij raadpleegden eerst de Multidisciplinaire richtlijn (MDR) bipolaire stoornissen 2015 (<https://www.nvvp.net/stream/richtlijn-bipolaire-stoornissen-2015>) en de Zorgstandaard bipolaire stoornissen 2017 (<https://www.ggzstandaarden.nl/zorgstandaarden/bipolaire-stoornissen>), en zochten hierin specifiek op lithiumspiegels bij rapid cycling. We bestudeerden daarnaast de relevante artikelen die als referenties in de richtlijnen worden gebruikt. In PubMed zochten we naar studies waarin auteurs de lithiumspiegels beschrijven bij patiënten met rapid cycling. We zochten specifiek naar titels met de zoektermen 'rapid', 'cycling' en 'lithium'. Dit leverde 30 resultaten op, waarvan 10 relevant bleken (zie **figuur 1**).

Richtlijnen

Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen

Over lithiumspiegels worden enkele aanbevelingen gedaan voor patiënten met een rapid cycling bipolaire stoornis, namelijk een hoogtherapeutische spiegel (0,8-1,2 mmol/l) voor de acute behandeling. Als onderhoudsbehandeling wordt een normaaltherapeutische (0,6-0,8 mmol/l) of eventueel een laagtherapeutische spiegel (0,4-0,6 mmol/l) aanbevolen. Bij onvoldoende respons wordt wederom een hoogtherapeutische spiegel aanbevolen. Langetermijnbehandelstrategieën berusten echter veelal op consensus uit de klinische praktijk.

Figuur 1. PRISMA-stroomdiagram voor de selectie van studies



In de relevante artikelen die we in de referenties vonden, waaronder twee systematische reviews, wordt ook geen duidelijke relatie beschreven tussen spiegels en effect.²⁻⁵

Zorgstandaard bipolaire stoornissen

In de zorgstandaard wordt verwezen naar lithiumspiegels zoals vermeld in de MDR. Daarnaast wordt een lithiumspiegel van 0,8-1,0 mmol/l aanbevolen als onderhoudsdosering bij patiënten die in het verleden een terugval hadden tijdens lithiumgebruik of die subklinische symptomen met functionele beperkingen hebben ondanks lithiumgebruik. De basis van de evidentie is dezelfde als bij de MDR, met uitzondering van één extra artikel waarin men geen spiegel-effectrelatie beschrijft.⁶

Literatuurstudie

Lithiumspiegels tot 1,0 mmol/l

Er zijn meerdere artikelen waarin patiënten met een rapid-cyclingpatroon zijn ingesteld op lithium met spiegels tot 1,0 mmol/l. In een casusbeschrijving wordt een patiënt beschreven met een zeldzame vorm van ultrarapid cycling in 48 uur die stabiliseerde met een lithiumspiegel van 0,8-0,9 mmol/l.⁷

In een retrospectieve cohortstudie werd bij patiënten met rapid cycling de effectiviteit van lithium (n = 8) als onderhoudsbehandeling vergeleken met een combinatie van lithium en carbamazepine (n = 8), over een periode van 5 jaar. Lithiumspiegels van 0,6-1,0 mmol/l werden gehanteerd. De combinatietherapie bleek effectiever na 1 jaar (14 stemmingsepisodes versus 27 bij de lithium-monotherapiegroep), maar na 2 jaar verdween het verschil in effectiviteit. In de daaropvolgende jaren werd een vergelijkbare verslechtering geobserveerd in beide groepen, mogelijk veroorzaakt door therapieontrouw.⁸

In een andere retrospectieve cohortstudie werden patiënten met bipolaire stoornissen in een naturalistische setting gevolgd over een gemiddelde periode van ruim 13 jaar. Gedurende de onderhoudsbehandeling bleef van patiënten met rapid cycling (n = 56, gemiddelde lithiumspiegel 0,596 mmol/l) slechts 17,9% volledig episodevrij, ten opzichte van 31,6% van patiënten die geen rapid cycling hadden (n = 305, gemiddelde lithiumspiegel 0,616 mmol/l). Verder waren er bij de patiënten met rapid cycling significant meer depressieve episodes gedurende behandeling (gemiddeld 1 versus gemiddeld 0,37 episodes per jaar). Er was geen significant verschil in frequentie van manische episodes of tijdsperioden van symptomen.⁹ In beide genoemde retrospectieve cohortstudies worden geen spiegel-effectrelaties beschreven.

In een prospectieve cohortstudie werd bij patiënten met een rapid cycling bipolaire I-stoornis, de effectiviteit van lithium (n = 7) als profylaxe vergeleken met die van lamotrigine (n = 7), over een periode van één jaar. Lithiumspiegels van 0,6-1,0 mmol/l werden gehanteerd. Lamotrigine bleek effectiever: bij 14% van deze groep was sprake van ≥ 4 stemmingsepisodes, versus 57% van de lithiumgroep. Er wordt geen spiegel-effectrelatie beschreven.¹⁰

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) waarin monotherapie lithium (n = 32) met monotherapie valproïnezuur (n = 28) werd vergeleken tijdens een onderhoudsperiode van 20 maanden, werd geen significant verschil gezien in tijd tot terugval in een (hypo)manische of depressieve episode. De gemiddelde lithiumspiegel was 0,92 mmol/l. Er wordt geen spiegel-effectrelatie beschreven.¹¹

In een tweede RCT werden patiënten met rapid cycling geïncludeerd die een recente (hypo)manische of gemengde episode hadden doorgemaakt. Ze werden behandeld met een combinatie van lithium en valproïnezuur. Lithiumspiegels in deze studie werden boven 0,8 mmol/l gehouden. Patiënten die minstens 4 weken

stabiel bleven, stroomden door naar de tweede fase, die 6 maanden duurde. Hierin werden de patiënten onderverdeeld in twee groepen. De eerste groep (n = 15, gemiddelde lithiumspiegel 0,89 mmol/l) continueerde de medicatie (lithium en valproïnezuur). In de tweede groep (n = 16, gemiddelde lithiumspiegel 0,88 mmol/l) werd valproïnezuur vervangen door een placebo.

Tussen de twee groepen werden na 6 maanden geen significante verschillen gezien in tijd tot noodzakelijke interventie vanwege dreigende terugval of tijd tot daadwerkelijke terugval in een stemmingsepisode. Tevens werden geen significante verschillen gezien in verandering op de *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD) en de *Young Mania Rating Scale* (YMRS) over de tijd. Er wordt geen spiegel-effectrelatie beschreven.¹²

Lithiumspiegels rondom en boven de 1,0 mmol/l

Eén van de niet relevante zoekresultaten was een ingezonden brief als commentaar op een artikel. Er werd gerefereerd naar een retrospectieve cohortstudie van patiënten met rapid cycling die niet in onze zoekresultaten voorkwam, maar wel relevant bleek vanwege één uitgelichte casus. Dit betrof een patiënt die niet stabiliseerde ondanks een lithiumspiegel van 0,8-1,0 mmol/l. Men vermoedde dat het rapid-cyclingpatroon gerelateerd was aan frequente medicatieveranderingen en het gebruik van clomipramine. Nadat clomipramine werd afgebouwd, terwijl de lithiumdosering werd verhoogd om een spiegel van 1,1-1,3 mmol/l te bereiken, stabiliseerde de patiënt.¹³

In een casusbeschrijving wordt een patiënt met rapid cycling bipolaire II-stoornis beschreven die niet stabiliseerde onder een lithiumspiegel van 0,7 mmol/l. Nadat nortriptyline werd afgebouwd, werd carbamazepine gestart naast lithium en flufenazine. De lithiumdosering werd verhoogd om spiegels van 1,0-1,5 mmol/l te bereiken. De patiënt stabiliseerde en flufenazine werd afgebouwd. De lithiumspiegels werden gehandhaafd op 0,8-1,2 mmol/l. Er was echter nog wel sprake van jaarlijks twee depressieve episodes met psychotische kenmerken, die overigens behandeld konden worden met gesprekken en tijdelijke flufenazine.¹⁴

In een RCT werden patiënten geïncludeerd met een bipolaire II-stoornis en een huidige ernstige depressieve episode. Zij werden ingesteld op monotherapie lithium (n = 40 waarvan 15 met rapid cycling) of venlafaxine (n = 43 waarvan 12 met rapid cycling) in een periode van 12 weken. Lithiumspiegels van 0,5-1,5 mmol/l werden aangehouden. Hoewel in deze korte periode niet gesproken kan worden over onderhoudsbehandeling, werd in de venlafaxinegroep een grotere afname van depressieve symptomen gemeten met de HRSD, ten opzichte van de lithiumgroep, en deze afname bleek in de rapid-cyclingssubgroep meer uitgesproken.¹⁵

Deze studie werd herhaald, maar dan met toevoeging van een tweede fase. Patiënten die na de 12 weken respons vertoonden ($\geq 50\%$ reductie op HRSD) stroomden door naar een follow-upfase van 6 maanden, waarin de

medicatie op dezelfde dosering gecontinueerd werd. Lithiumspiegels werden op 0,8-1,5 mmol/l gehouden. Er bleek geen significant verschil in terugval in depressie tussen de lithiumgroep (n = 15) en de venlafaxinegroep (n = 40).¹⁶ In beide studies worden geen spiegel-effectrelaties beschreven.

In een andere RCT werden patiënten met een bipolaire II-stoornis, zowel rapid cycling als non-rapid cycling, geïncludeerd die hersteld waren van een ernstige depressieve episode. Allen werden ingesteld op fluoxetine als monotherapie voor een periode van 12 weken, waarna ze werden opgesplitst in drie groepen. De eerste groep continueerde fluoxetine (n = 28), de tweede groep wisselde naar lithium als monotherapie (n = 26) en de derde groep wisselde naar een placebo (n = 27). Lithiumspiegels van 0,5-1,5 mmol/l werden aangehouden. Na 50 weken bleek er voor patiënten met rapid cycling geen verschil te zijn in aantal recidieven van depressieve episodes tussen de drie armen. Er wordt geen spiegel-effectrelatie beschreven.¹⁷

Conclusies uit richtlijnen en literatuur

Op basis van de literatuurstudie concluderen wij dat onderhoudsbehandeling met lithium met spiegels tot en boven de 1,0 mmol/l bij patiënten met bipolaire stoornis met rapid cycling niet adequaat is onderzocht. Enkele gevalsbeschrijvingen geven aanleiding om te veronderstellen dat lithiumspiegels boven 1,0 mmol/l mogelijk effectief zijn van bij de onderhoudsbehandeling van patiënten met rapid cycling. Er zijn wel klinische studies met hoge lithiumdoseringen verricht, maar het is opmerkelijk dat in veel van deze studies geen exacte spiegels bekend zijn of dat lithiumspiegels binnen het onderzoekscohort ver uiteenlopen, van ruim onder 1,0 tot 1,5 mmol/l.

Het opmerkelijkste is dat in geen enkele studie, met uitzondering van de gevalsbeschrijvingen, een analyse is gedaan van een mogelijke relatie tussen lithiumspiegels en effectiviteit, laat staan een onderscheid tussen patiënten met spiegels onder en boven de 1,0 mmol/l. Langdurig handhaven van lithiumspiegels boven de 1,0 mmol/l kan tot klinisch relevante nierfunctiestoornissen leiden, maar dit wordt niet evident onderbouwd door wetenschappelijk onderzoek.¹⁸ De richtlijnen bevelen een onderhoudsspiegel aan tussen 0,6 en 0,8 mmol/l of tussen 0,8 en 1,2 mmol/l bij alle bipolaire stoornissen, ongeacht het rapid-cyclingbeloop. Op basis van onze literatuurstudie blijft het echter onbekend of hoge lithiumspiegels (boven 1,0 mmol/l) effectiever zijn voor de onderhoudsbehandeling bij patiënten met rapid cycling.

Reflectie op casus

Onze patiënt heeft voor een lange periode lithium gebruikt met ingestelde spiegels tussen 0,78 en 0,96 mmol/l. Deze behandeling werd gecombineerd met verschillende antipsychotica en andere stemmingsstabilisatoren, conform de richtlijnen, maar deze hebben niet tot het gewenste effect geleid. Pas nadat onze patiënt werd

ingesteld op een lithiumspiegel tot 1,20 mmol/l, werd stabiliteit van de stemming bereikt. Wegens het goede effect werd lithiummonotherapie als onderhoudsbehandeling gecontinueerd, waarmee de stemming stabiel is gebleven.

CONCLUSIE

Bij patiënten met een bipolaire stoornis en rapid-cyclingpatroon die alle farmacologische stappen uit de richtlijnen hebben doorlopen en die onvoldoende vermindering van de episodefrequentie hebben bereikt, kan men overwegen om lithium (eventueel als monotherapie) te doseren totdat spiegels van 1,20 mmol/l bereikt zijn en deze voort te zetten als onderhoudsbehandeling. Hoewel deze interventie wel in de richtlijn staat, lijkt in de klinische praktijk een hoge lithiumspiegel voor de onderhoudsbehandeling niet gangbaar.

Een kanttekening voor het klinische effect is uiteraard dat het hier om één enkele casus gaat en dat deze behandeling, zoals in dit artikel is beschreven, zeer beperkt is onderzocht. Een gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met gekruiste opzet is nodig om effectiviteit van hoogtherapeutisch lithium als onderhoudsbehandeling van de bipolaire stoornis met rapid-cyclingbeloop aan te kunnen tonen. Eveneens is een longitudinaal opgezette studie in dit cohort nodig om langetermijnbijwerkingen waaronder nierfunctiestoornissen en hypothyroïdie te onderzoeken.

LITERATUUR

- 1 Miola A, Tondo L, Pinna M, e.a. Characteristics of rapid cycling in 1261 bipolar disorder patients. *Int J Bipolar Disord* 2023; 11: 21.
- 2 Geddes J, Burgess S, Hawton K, e.a. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217-22.
- 3 Severus E, Taylor M, Sauer C, e.a. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2014; 2: 15.
- 4 Cundall R, Brooks P, Murray L. A controlled evaluation of lithium prophylaxis in affective disorders. *Psychol Med* 1972; 2: 308-11.
- 5 Stallone F, Shelley E, Mendlewicz J, e.a. The use of lithium in affective disorders. 3. A double-blind study of prophylaxis in bipolar illness. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 1006-10.
- 6 Dunner D, Stallone F, Fieve R. Lithium carbonate and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 117-20.
- 7 Voderholzer U, Weske G, Ecker S. Neurobiological findings before and during successful lithium therapy of a patient with 48-hour rapid-cycling bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 13-9.
- 8 Di Costanzo E, Schifano F. Lithium alone or in combination with carbamazepine for the treatment of rapid-cycling bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83: 456-9.
- 9 Baldessarini R, Tondo L, Floris G, e.a. Effects of rapid cycling on response to lithium maintenance treatment in 360 bipolar I and II disorder patients. *J Affect Disord* 2000; 61: 13-22.
- 10 Walden J, Schaefer L, Schloesser S, e.a. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Disord* 2000; 2: 336-9.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.