

Lithium: nog geen geschiedenis

A. Dols, R. Kupka, E. Regeer

Elders in dit tijdschrift beschrijven Hendriks en Geerling de geschiedenis van lithium bij de behandeling van stemmingsepisoden, en de kennelijke terughoudendheid bij het voorschrijven daarvan.¹ Lithium is min of meer bij toeval ontdekt als werkzaam ingrediënt van geneeskrachtige bronnen. Aanvankelijk was de wetenschappelijke (en commerciële) interesse in lithium beperkt en positieve resultaten van klinische studies werden vaak in twijfel getrokken, met name door terugkerende negatieve publicaties vanuit het Maudsley Institute of Psychiatry.^{2,3} In veel recente RCT's, waarin lithium als vergelijkende medicatie werd gebruikt, komt lithium ondanks een 'enriched design' voor het primair onderzochte middel, dat daarmee in het voordeel is, verrassend goed uit de bus.⁴ Lithium wordt dan ook als eerste keuze geadviseerd voor de onderhoudsbehandeling van bipolaire stoornissen in de Nederlandse⁵ en vrijwel alle internationale richtlijnen.

Hendriks en Geerling stellen dat door de komst van andere psychofarmaca (het niet-patenteerbare) lithium de laatste decennia minder wordt voorgeschreven. Gelukkig lijkt dit in Nederland mee te vallen. In een grote landelijke cohortstudie naar de concordantie van behandeling conform de richtlijn waaraan 836 mensen met een bipolaire stoornis deelnamen, blijkt dat 70,6% lithium als onderhoudsbehandeling gebruikt.⁶ Dit roept vragen op bij de veronderstelling van Hendriks en Geerling dat psychiaters zich in toenemende mate onbekwaam zouden voelen in het voorschrijven van lithium. Wel is het zeker in acute situaties eenvoudiger om een atypisch antipsychoticum voor te schrijven, en dat vervolgens als enige onderhoudsbehandeling voort te zetten, terwijl de evidentie voor dat laatste beperkt is.

Lithium en de individuele patiënt

Toch blijven er veel vragen over het gebruik van lithium in de klinische praktijk. Voor wie is dit middel nu precies geïndiceerd en wat is dan het profiel van een patiënt met potentieel een lithiumrespons? De richtlijn voor bipolaire stoornissen⁵ adviseert om na twee ernstige stemmingsepisoden langdurig onderhoudsmedicatie te gebruiken, en het eerstekeuzemiddel daarvoor is lithium.

Ook bij een juiste indicatie is onderhoudsbehandeling met lithium of een andere stemmingsstabilisator zeker niet bij alle patiënten met een bipolaire stoornis effectief. Het recidiefriso is 39,3% (21,9% per jaar) bij gebruik van een stemmingsstabilisator ten opzichte van

AUTEURS

Annemiek Dols, psychiater en onderzoeker, afd. Psychiatrie, UMC Utrecht.

Ralph Kupka, psychiater en hoogleraar Bipolaire stoornissen, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam, afd. Psychiatrie; GGZ inGeest en Altrecht GGZ.

Eline Regeer, psychiater en onderzoeker, Altrecht Bipolair, Altrecht GGZ, Utrecht.

Correspondentie

Annemiek Dols (a.dols@umcutrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-1-2022.

60,6% (30,3% per jaar) bij placebo.⁷ Voor elke persoon die baat heeft bij acute of preventieve medicatie bij bipolaire stoornissen zijn er 7-9 personen die er geen baat bij hebben.⁸

Ook bij een effectieve profylaxe kan lithium vervelende bijwerkingen hebben, zoals tremor (bij ongeveer 25% van de mensen die lithium gebruiken), polyurie en polydipsie (20-40%), (sub)klinische hypothyreoïdie (25%), hyperparathyreoïdie (10%), nierfunctiestoornissen (10-35%) en nierfalen (0,5-1%).⁵ Ook hier geldt dat niet op voorhand is te voorspellen wie daar gevoelig voor is. Voor optimaal samen beslissen is het noodzakelijk om patiënten zo goed mogelijk te kunnen informeren over de baten en de lasten van een keuze voor lithium, liefst toegesneden op hun persoonlijke kenmerken en voorkeuren. Dit past ook bij de uitkomsten van een kwalitatieve studie onder patiënten om vanuit hun perspectief tot een onderzoeksagenda voor bipolaire stoornissen te komen. Daarin stonden 'langetermijnbijwerkingen van medicatie' in de top drie van onderzoeksthema's.⁹ Vanuit hun perspectief voegden behandelaars 'meer inzicht in de voorspellende factoren van effectieve medicatie' aan die onderzoeksagenda toe.¹⁰

Thema's voor verder onderzoek

Onderzoek naar bij wie de balans tussen preventieve werking en bijwerkingen op de lange termijn gunstig dan wel ongunstig uitpakt, zodat we een meer gepersonaliseerd advies kunnen geven bij de start van de behandeling, is juist in Nederland goed mogelijk: in ons land wordt lithium ruim voorgeschreven,⁶ en we beschikken over een goed netwerk van behandelcentra voor bipolaire stoornissen (www.kenbis.nl). De renale complicaties van lithium zijn waarschijnlijk de meest beperkende en ernstige bijwerkingen,⁵ en daar zal dergelijk onderzoek dan ook op gericht moeten worden. Is het mogelijk om met een eenvoudige test nierschade al in een vroeg stadium vast te stellen? Kunnen we nierfunctiestoornissen op de lange termijn voorkomen door het gelijktijdig starten met amiloride?

Verder zullen we aanbevelingen over de duur van de onderhoudsbehandeling moeten specificeren. Wie gaan we adviseren om langdurig lithium te blijven gebruiken, en wie kan wanneer weer afbouwen?

Ook lijkt het nuttig nader onderzoek te doen naar recente bevindingen dat lithium veelbelovende neuroprotectieve effecten bij neurodegeneratieve aandoeningen heeft.¹²

Expertise om lithium veilig voor te schrijven is nodig: gegevens om patiënten te informeren over hun persoonlijke risico op een recidief, de te verwachten voordelen van lithium, maar ook de mogelijke bijwerkingen daarvan zijn onmisbaar. In de klinische praktijk verankerd wetenschappelijk onderzoek hiernaar moet hoge prioriteit krijgen.

Conclusie

Hendriks en Geerling beschrijven de tumultueuze geschiedenis van ons oudste psychofarmakon. Lithium blijft ook na 150 jaar een intrigerende stof vanwege de

onmiskenbare werking bij stemmingsstoornissen en de antisuïcidale effecten. Ook zijn de genoemde neuroprotectieve effecten bij neurodegeneratieve aandoeningen interessant. Het steeds verder optimaliseren van de klinische toepassing verdient dan ook onze onverminderde aandacht.

LITERATUUR

- 1 Hendriks SM, Geerling B. De geschiedenis van lithium. *Tijdschr Psychiatr* 2023; 65: 104-6.
- 2 Shepherd M. A prophylactic myth. *Int J Psychiatry* 1970; 9: 423-5.
- 3 Moncrieff J. Lithium: evidence reconsidered. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 113-9.
- 4 Miura T, Noma H, Furukawa TA, e.a. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014; 1: 351-9.
- 5 Kupka RW, Goossens PJJ, van Bendegem M, e.a. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. Utrecht: De Tijdstroom; 2015.
- 6 Renes JW, Regeer EJ, Hoogendoorn AW, e.a. A nationwide study on concordance with multimodal treatment guidelines in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord* 2018; 6: 22.
- 7 Vázquez GH, Holtzman JN, Lolich M, e.a. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1501-12.
- 8 Ketter TA, Citrome L, Wang PW, e.a. Treatments for bipolar disorder: can number needed to treat/harm help inform clinical decisions? *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 175-89.
- 9 Maassen EF, Regeer BJ, Bunders JFG, e.a. A research agenda for bipolar disorder developed from a patients' perspective. *J Affect Disord* 2018; 239: 11-7.
- 10 Maassen EF, Regeer EJ, Bunders JF, e.a. Research needs for bipolar disorder from clinicians' perspectives: narrowing the research-practice gap. *Sage Open* 2019; 9: 2158244019853904.
- 11 Beunders AJM, Hillegers MHJ, Regeer EJ, e.a. Nierschade bij lithiumgebruik: stoppen of doorgaan? *Ned Tijdschr Geneesk* 2018; 162: D2683.
- 12 Strawbridge R, Kerr-Gaffney J, Bessa G, e.a. Identifying the neuropsychiatric health effects of low-dose lithium interventions: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2023; 144: 104975.