

Oppfølging av pasienter som bruker litium

I mer enn 50 år har litium vært blant de viktigste legemidler i behandlingen av psykiske lidelser. Hovedindikasjonen er behandling og forebygging av bipolar lidelse (manisk-depressiv sykdom). Litium brukes også i behandlingen av affektive symptomer ved schizofreni og andre psykiske lidelser. Effekten er godt dokumentert, men midlet kan gi alvorlige bivirkninger og interaksjoner med andre legemidler. Litium har et smalt terapeutisk område og intoksikasjoner kan forekomme ved vanlige/lave doser.

Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

I 2006 var det ca. 7 700 personer i Norge som brukte litium (1). Det er godt dokumentert at midlet har god effekt i behandlingen av bipolar lidelse, og nye studier bekrefter at det gir redusert anfallsfrekvens og færre selvmord og selvmordsforsøk (2). Allikevel øker forbruket av en rekke nyere legemidler med samme indikasjoner som litium. På grunn av frykt for bivirkninger ved litium kan mange pasienter komme til å skifte til legemidler med mindre dokumentert effekt. Nøye oppfølging av dem som bruker litium er viktig for å unngå alvorlige bivirkninger og terapivikt og for å sikre beste tilgjengelige behandling.

De viktigste bivirkningene ved bruk av litium er endret nyrefunksjon, thyreoidea-funksjon og parathyreoidea-funksjon. I tillegg kommer en rekke andre bivirkninger som er mindre alvorlige, vanligst er diaré, magesmerter, utslett, polyuri og håndtremer. Litiumintoksikasjon er en potensielt livstruende tilstand (ramme 1). Bivirkningene er i hovedsak knyttet til serumkonsentrasjonen og endringer av denne.

Virkningsmekanismen er sammensatt og bare delvis forstått (3). Litium virker på en rekke transmittersystemer i sentralnervesystemet, herunder serotonin og dopamin, både pre- og postsynaptisk og intracellulært via andre budbærere (second messengers). Konstant bruk vil også regulere aktiviteten til proteinkinase C og andre faktorer som påvirker genekspressjonen.

Litium tas raskt opp i øvre del av gastrointestinaltraktus. Maksimal serumkonsentrasjon inntreffer etter 2–3 timer. Likevektskonsentrasjon oppnås 5–7 dager etter oppstart og doseendringer. Litium bindes ikke til proteiner i serum og skilles uforandret ut i nyrene.

Materiale og metode

Denne artikkelen bygger på artikler funnet ved søk i Medline med søkeordene «lithium»

og «adverse events», «side effects» eller «pregnancy» for perioden 1990–2007 og på forfatterens erfaring.

Praktisk behandlingsgjennomføring

For å unngå bivirkninger skal pasienter som bruker litium følges nøye ved behandlingsstart, under opptrapping og under vedlikeholdsbehandling (tab 1).

Serumkonsentrasjonen skal måles regelmessig. Sammenhengen mellom serumkonsentrasjon og effekt er godt dokumentert (4). Det er et smalt terapeutisk område og kort vei mellom manglende effekt og intoksikasjon. I Norge angis referanseområdet for serumkonsentrasjon til 0,5–1,0 mmol/l målt 12 timer etter siste inntak og ved oppnådd likevekt i serum. Ved bruk av litium i kombinasjonsbehandling ved depresjon vil noe lavere serumkonsentrasjon for enkelte pasienter være adekvat. Ved nivåer over 1,2 mmol/l vil faren for bivirkninger øke, og nivåer over 1,5 mmol/l vil ha toksiske effekter hos de fleste. Nivåer over 2,0 mmol/l regnes som alvorlige – potensielt dødelige – forgiftninger. Serumkonsentrasjonen skal måles hyppig den første tiden behandlingen pågår – ukentlig første måned, deretter månedlig i et halvt år. Etter dette måles litium hver 3. til 6. måned, avhengig av pasientens tilstand. Ved hver doseendring skal litiumnivået måles ved oppnådd likevektskonsentrasjon, etter 5–7 dager.

Ved alle tilstander som påvirker væske- og elektrolyttbalansen, som diaré, økt svette og lavt væskeinntak, skal litiumnivået måles. Ved dehydrering og hyponatremi vil reopptaket av litium i nyrene øke og serumkonsentrasjonen stige. Høyt litiumnivå vil videre kunne føre til økt dehydrering ved at legemidlet blokkerer effekten av antidiuretisk hormon på nyrenes samlerør. I alvorlige tilfeller kan pasienten risikere intoksikasjon ved normale doser.

Det er en rekke legemidler som ved samtidig bruk av kan påvirke litiumkonsentrasjonen i serum. ACE-hemmere vil øke litium-serumkonsentrasjonen sekundært til økt utskilling av natrium. Tiaziddiuretika vil også gi økt konsentrasjon av litium på grunn av redusert utskilling i nyrene. Det samme gjelder ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler. Ved bruk av litium sammen med disse midlene skal litiumkonsentrasjonen følges nøye, spesielt i opptrappings- og nedtrappingsfasen.

Ved svangerskap er litium ifølge produsenten kontraindisert i første trimester og skal bare brukes på streng indikasjon i annet og tredje trimester. Bipolar lidelse under svangerskapet er forbundet med risiko for både mor og barn, og i en del situasjoner vil farmakologisk behandling være aktuelt. Litium i terapeutiske konsentrasjoner gir en svært liten, men målbar, økning i forekomsten av medfødte misdannelser (5). En viss økt forekomst av enkelte medfødte misdannelser i hjertet er observert, men disse er i utgangspunktet svært sjeldne og risikoen må balanseres mot risikoen for alvorlig psykisk sykdom hos mor (6). Det er også beskrevet thyreoideaforstyrrelser hos nyfødte når moren har brukt litium i svangerskapet. Dersom litiumbehandling vurderes som nødvendig, bør laveste effektive dose tilstrebes, helst i monoterapi. Nyrenes evne til å skille ut litium kan være påvirket under svangerskap, og hyppig serumkontroll er nødvendig.

Amming har vært kontraindisert ved bruk av litium. Dette står i kontrast til nyere studier (7, 8), som viser at litiumnivået hos barn som ammes er lavt og godt tolerert. Litiumbehandling skal ikke alltid avbrytes under amming, men barnet skal følges nøye med serumkonsentrasjonsmålinger, målinger av

Hovedbudskap

- Litium er et legemiddel med alvorlige bivirkninger og interaksjons- og intoksikasjonsfare
- Pasientene bør utredes nøye ved behandlingsstart
- Litiumbrukere bør følges tett for å forebygge og diagnostisere bivirkninger
- Serumkonsentrasjonsmåling er et viktig hjelpemiddel for å unngå bivirkninger, intoksikasjoner og terapivikt

nyrefunksjon og forholdet thyreoideastimulerende hormon (TSH)/tyroksin (T4). Små barn kan lett bli dehydrert ved tilstander som diaré og forkjølelse – med fare for litiumintoksikasjon. Ved slike tilstander skal barnet følges spesielt tett.

Bivirkninger

Litium kan ha alvorlige bivirkninger, og behandelende lege må kjenne til disse. Systematisk tilnærming for å forebygge og avdekke bivirkninger er viktig. En slik tilnærming er oppsummet i e-tabell 2.

Nedsatt nyrefunksjon

Litium kan skade glomerulusfunksjonen. For de fleste vil denne skaden være liten, og alvorlig nedsatt nyrefunksjon/nyresvikt er en sjelden bivirkning (9). Risikofaktorer for slik nyreskade er langvarig bruk av legemidlet, litiumintoksikasjoner, samtidig bruk av andre legemidler og underliggende somatisk sykdom. Dersom serum-kreatininnivået stiger over 140 mmol/l, bør pasienten henvises til utredning hos spesialist i nyresykdommer/spesialist i indremedisin med spesialkompetanse i nyresykdommer (7). For kvinner og personer med lav muskelmasse vil verdien som utløser utredning være lavere.

Diabetes insipidus

Nefrogen diabetes insipidus oppstår hos om lag 10 % av dem som har brukt litium lenge (15 år eller mer) (10). Nyrenes evne til å konsentrere urinen avtar ved at effekten av antidiuretisk hormon (ADH) på nyrenes samlerør blokkeres. Dette vil føre til økt urinmengde og etter hvert dehydrering. For litiumbehandlete vil dette være spesielt uheldig, da dehydrering som vist kan føre til retensjon av midlet og litiumintoksikasjon. Risikofaktorer er tidligere intoksikasjon, samtidig behandling med andre legemidler, annen somatisk sykdom og høy alder. Dersom det er tegn på økt urinproduksjon hos pasienten, bør litiumdosen reduseres, eventuelt kan andre stemningsstabiliserende legemidler legges til. Hvis dette ikke er mulig, bør litium seponeres. Dersom seponering ikke er mulig av hensyn til grunnlidelsen, kan diuretikabehandling med amilorid eller klortiazid legges til, hver for seg eller i kombinasjon (10). Serumkonsentrasjonen av litium må følges nøye pga. interaksjonsfare.

Hypotyreose

15–30 % av dem som behandles med litium, utvikler hypotyreose (11). Midlet hemmer både opptak av jod i thyreoidea og frisetting av T4. Det anbefales derfor måling av TSH/T4 ved oppstart, etter seks måneder og deretter årlig. Hypotyreose skal behandles med tyroksin. Det anbefales ikke å seponere litiumbehandlingen. Kjente risikofaktorer for å utvikle hypotyreose under litiumbehandling er positiv antityreoperoksidaseantistoff (anti-TPO) ved oppstart, positiv familiehiste-

torie, høyt TSH-nivå ved oppstart, vektøkning og høye litiumverdier. Kvinner er noe mer utsatt for hypotyreose enn menn. Tilstedeværelse av risikofaktorer tilsier ekstra nøye oppfølging av pasienten, men er ikke en kontraindikasjon for litiumbehandling (12). Enkelte pasienter kan også utvikle hypotyreose forbigående.

Hyperkalsemi

Hyperkalsemi er en relativt vanlig bivirkning, med en rapportert forekomst på 6–50 % (13). Det er imidlertid sjelden at tilstanden er så alvorlig at den får kliniske konsekvenser. Kalsiumnivået er oftest beskjedent forhøyet, med normalt nivå av parathyreoideahormon (PTH). Mekanismen bak dette kan være at litium har en antagonistisk effekt på kalsiumreseptorene som styrer utskillingen av PTH, og gir PTH-utskilling ved høyere konsentrasjoner av kalsium. Ved moderat hyperkalsemi (serum-kalsium < 2,75 mmol/l) er det ikke nødvendig å seponere litiumbehandlingen, med mindre det foreligger kliniske manifestasjoner av hyperkalsemi. Dersom det er betydelig forhøyet kalsiumverdi (> 2,75 mmol/l) eller det foreligger kliniske manifestasjoner, bør det vurderes å bytte til et annet stemningsstabiliserende legemiddel. Hvis dette ikke er mulig, bør paratyreoidektomi vurderes (14).

Vektøkning

Vektøkning er en bivirkning som rammer 11–65 % av dem som bruker litium (15). Den gjennomsnittlige vektøkningen er på 4–5 kg, men rundt 20 % av pasientene vil få en vektøkning på 10 kg eller mer (16). Hva som gjør at vekten øker, er ikke kjent. Det har vært foreslått at litium gjennom en direkte effekt på hypothalamus stimulerer appetitten. Videre vil midlet gi polyuri og økt tørste, noe som igjen kan føre til et høyt inntak av sukkerholdig drikke/høykaloridrikke. Høy vekt ved behandlingsstart er en risikofaktor for vektøkning. Samtidig behandling med andre legemidler øker sannsynligheten for at pasienten skal legge på seg. Kvinner er

Ramme 1

Tegn på litiumforgiftning

- Kvalme
- Taleforstyrrelse
- Økt skjelving
- Tretthet/døsighet
- Diaré
- Ataksi
- Muskelsvakhet
- Nystagmus

mer utsatt for vektøkning enn menn. Pasientene bør følges tett – med veiing ved oppstart og månedlig etter dette. Ved en vektøkning på mer enn ett kilo bør det intervenseres med diettforslag og mosjon. Det kan være aktuelt å bytte til et annet legemiddel, men flere av de aktuelle midlene, herunder flere anti epileptika og antipsykotika, kan også gi vektøkning. Dette understreker viktigheten av å forebygge dette ved å gi råd om diett og trening før igangsetting av behandlingen.

Konklusjon

Litium har fortsatt en sentral plass i behandling og forebygging av bipolar lidelse. Ved nøye monitorering og tett medisinsk oppfølging kan alvorlige bivirkninger, interaksjoner og intoksikasjoner unngås.

Dag Kristen Solberg

dag.solberg@diakonsyk.no

Helge Refsum

Psykofarmakologisk avdeling
Diakonhjemmet Sykehus
Postboks 85 Vinderen
0319 Oslo

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

e-tab 2 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Tabell 1 Laboratorieprøver

Prøve	Ved oppstart	I oppstartsfasen	I vedlikeholdsfasen
Litium i serum		Hver uke i en måned Hver måned første halvår Ved hver doseendring måles litiumnivået etter 7 dager	Hver 3.–6. md. Ved hver doseendring
TSH/T4	Alle	Etter 6 md.	Halvårlig
Anti-TPO	Alle		
Kalsium	Alle	Etter 6 md.	Årlig
S-kreatinin	Alle	Etter 6 md.	Halvårlig
Elektrolytter	Alle	Etter 6 md.	Årlig
Graviditetstest	Kvinner		
EKG	Over 40 år eller kjente risikofaktorer for hjertesykdom		

Litteratur

1. Reseptregisteret. Oslo: Norsk Folkehelseinstitutt, 2007. www.reseptregisteret.no (3.10.2007).
2. Young AH, Hammond JM. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *Br J Psychiatry* 2007; 191: 474–6.
3. Lenox RH, Hahn CG. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 5–15.
4. Hopkins HS, Gelenberg AJ. Serum lithium levels and the outcome of maintenance therapy of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2: 174–9.
5. Giles JJ, Bannigan JG. Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 1531–41.
6. Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Treating mood disorders during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2005; 28: 695–706.
7. Schou M. Forty years of lithium treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 9–13.
8. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 342–5.
9. Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf* 1999; 20: 231–43.
10. Bendz H, Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21: 449–56.
11. Aanderud S. Medikamenter og thyreoideafunksjon. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2204–5.
12. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 347–55.
13. Bendz H, Aurell M. Litiumbehandlingens bivirkninger och säkerhetsrutiner. *Läkartidningen* 2004; 101: 1902–6, 1908.
14. Dieserud F, Brun AC, Låhne PE et al. Litiumbehandling og hyperparatyreoidisme. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 2602–3.
15. Pijl H, Meinders AE. Bodyweight change as an adverse effect of drug treatment. Mechanisms and management. *Drug Saf* 1996; 14: 329–42.
16. Spigset O. Vektøkning som legemiddelbivirkning. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3044–5.

Manuskriptet ble mottatt 3.10. 2007 og godkjent

11.4. 2008. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.