

Leeftijd als determinant van instabiliteit van lithiumconcentraties in serum

E.J.M. van Melick ^{a*}, P.C. Souverein ^b, J.H. den Breeijen ^{bc}, C.E. Tusveld ^d, T.C.G. Egberts ^{bc} en I. Wilting ^{bc}

^a Afdeling Geriatrie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

^b Afdeling Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Universiteit Utrecht.

^c Afdeling Klinische Farmacie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^d Faculteit Bètawetenschappen, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: e.vanmelick@rdgg.nl.

Kernpunten

- Leeftijd lijkt geen determinant van de instabiliteit van serumlithiumconcentraties.
- Bij patiënten van 70 jaar en ouder worden jaarlijks wel meer serumlithiumconcentraties bepaald dan bij patiënten van middelbare leeftijd.
- Behandelaren stellen oudere patiënten in op een lagere serumlithiumconcentratie dan patiënten van middelbare leeftijd, hoewel in de richtlijn voor bipolaire stoornissen geen apart advies voor ouderen wordt gegeven.

Inleiding

Lithiumzouten worden al ruim zestig jaar gebruikt bij de behandeling van bipolaire stoornissen en als augmentatie bij antidepressiva bij therapieresistente unipolaire depressies [1, 2]. Voor deze indicaties is meestal langdurige behandeling met lithium geïndiceerd [3].

Lithium heeft een smal therapeutisch venster, wat inhoudt dat subtherapeutische, therapeutische en toxische serumconcentraties dicht bij elkaar liggen [4]. Een lithium-intoxicatie, met name een chronische lithiumintoxicatie, is potentieel gevaarlijk met risico op permanente neurologische schade of overlijden [5]. Daarnaast zijn er grote intra-individuele verschillen in de farmacokinetiek van lithium. Deze factoren maken monitoring van de serumlithiumconcentratie (SLC) noodzakelijk [4].

De Nederlandse richtlijn voor bipolaire stoornissen adviseert voor de onderhoudsbehandeling van een bipolaire stoornis een SLC tussen 0,6 en 0,8 mmol/L en voor de behandeling van acute manie tussen 0,8 en 1,2 mmol/L [6]. Bij een goede klinische respons, maar met vervelende of ernstige bijwerkingen is het advies om de SLC te verlagen tot 0,4 à 0,6 mmol/L. *Het British National Formulary* adviseert een SLC tussen 0,4 en 1,0 mmol/L en raadt aan om de concentratie bij ouderen in het lagere bereik te houden [7]. Severus e.a. concluderen dat een SLC tussen 0,4 en 1,2 mmol/L effectief is tijdens de onderhoudsbehandeling

ABSTRACT

Age as a determinant of instability of serum lithium concentrations

OBJECTIVE

To compare several parameters considered as proxies for instability between age groups. Lithium is used both in bipolar disorder and as augmentation in treatment of resistant unipolar depression. Long-term treatment is often indicated. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in older age, as well as increasing prevalence of co-morbidities and polypharmacy, may result in instability of serum lithium concentrations. The parameters in this study were derived from studies involving oral anticoagulants.

DESIGN

Retrospective database study.

METHODS

A retrospective study (1995-2004) was conducted using serum lithium concentrations from the laboratories of three hospitals in the Netherlands. 759 patients treated with lithium, 40 years or older, with at least two years follow-up were included. They were divided into four age groups: 40-49 years, 50-59 years, 60-69 years and ≥ 70 years; the youngest group was used as a reference group. The variance growth rate and percentage of time below, in and above treatment range were considered proxies for instability. Number of days and number of serum lithium concentration measurements were considered proxies for instability during titration. They were all analysed between the age categories.

RESULTS

There was no significant difference for these variables between the reference group and the older age groups. In a subgroup of 454 patients, the parameters considered proxies for instability during titration were evaluated. No significant difference was found between the age groups. In a small group of 117 patients, titration and maintenance treatment for at least two years could be analysed separately. Also in this group, there was no difference between the age groups.

CONCLUSION

In this study, age was not a determinant of instability in serum lithium concentration. Therefore, age does not seem to be a reason to withhold or to discontinue lithium therapy.

van Melick EJM, Souverein PC, den Breeijen JH, Tusveld CE, Egberts TCG, Wilting I. Leeftijd als determinant van instabiliteit van serumlithiumconcentraties. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:a1534.

Dit artikel is een vertaling van: van Melick EJ, Souverein PC, den Breeijen JH, Tusveld CE, Egberts TC, Wilting I. Age as a determinant of instability of serum lithium concentrations. *Ther Drug Monit*. 2013 Oct;35(5):643-8.

van een bipolaire stoornis en dat de optimale balans tussen effectiviteit en bijwerkingen ligt in het gebied van 0,6 tot 0,75 mmol/L [8]. Crossley e.a. verrichtten een meta-analyse van studies over lithiumaugmentatie bij antidepressiva [2]. In de studies die zij analyseerden lag de SLC tussen 0,5 en 0,11 mmol/L.

Tijdens de titratie van lithium adviseert de Nederlandse richtlijn om elke derde of vierde dag de SLC te bepalen tot ten minste twee opeenvolgende SLC's binnen het therapeutisch venster liggen. Tijdens de onderhoudsbehandeling is het advies om twee tot vier keer per jaar de SLC te bepalen en vaker bij verdenking op een subtherapeutische of toxische SLC, bij starten of staken van potentieel met lithium interagerende medicatie en bij verdenking van veranderingen in de nierfunctie [6, 9]. Volgens de richtlijn moet de SLC worden bepaald 12 uur (\pm 30 minuten) na de laatste inname van lithium.

Een hoge leeftijd is geassocieerd met factoren die de farmacokinetiek van lithium kunnen beïnvloeden, zoals afname van de nierfunctie en polyfarmacie [10-12]. Daarnaast is leeftijd geassocieerd met een toegenomen risico op bijwerkingen, mogelijk leidend tot therapie-ontrouw [13]. Deze leeftijdgerelateerde factoren zouden kunnen bijdragen aan een hoger risico op instabiliteit van de SLC tijdens een onderhoudsbehandeling met vaker voorkomende sub- of suprathapeutische waarden. Behalve het *British National Formulary* geeft geen van de huidige richtlijnen een specifiek advies over het therapeutisch venster en de frequentie van monitoring bij ouderen. Geen enkele richtlijn geeft informatie over instabiliteit van de instelling van lithium met toenemende leeftijd.

Het doel van onze studie was om te onderzoeken of leeftijd een determinant is van de instabiliteit van de SLC tijdens zowel de titratiefase als de onderhoudsbehandeling.

Methoden

Studiesetting en populatie

Er is een retrospectieve studie verricht (januari 1995 tot juli 2004) met alle beschikbare SLC-metingen van de laboratoria van drie opleidingsziekenhuizen in Nederland: het TweeSteden Ziekenhuis in Tilburg, het Reinier de Graaf Gasthuis in Delft en GGZ-instelling Altrecht te Utrecht. Het betrof metingen van klinische en poliklinische patiënten. De volgende patiëntgegevens werden verzameld: geslacht, geboortjaar, SLC en corresponderende bloedafnamedatum samen met een unieke patiënt-identificatiecode. Een SLC onder 0,2 mmol/L kan niet betrouwbaar worden gemeten en wordt weergegeven als 0,2 mmol/L. Er is toestemming verkregen van de wetenschappelijke raden van de drie deelnemende instellingen om de geanonimiseerde patiëntgegevens te gebruiken.

Patiënten waren geschikt voor inclusie als ze 40 jaar of ouder waren op het tijdstip van de eerste SLC-bepaling en indien er een follow-up was van ten minste twee jaar. Een

episode van lithiumgebruik werd geclassificeerd als een tijdvak beginnend met de eerste SLC-bepaling met geen SLC-bepaling in de zeven maanden ervoor, tot de laatste SLC-bepaling met geen SLC-bepaling in de zeven maanden erna. De zeven maanden zijn gebaseerd op de Nederlandse richtlijn bipolaire stoornissen, die twee- tot viermaal per jaar een SLC adviseert, dus minimaal drie en maximaal zes maanden tussenpoos bij onderhoudsbehandeling [6]. Bij patiënten met meerdere behandelperioden werd alleen de eerste geïncludeerd.

Een behandelperiode kon bestaan uit een titratiefase en een onderhoudsfase, maar aangezien een patiënt ook al metingen kon hebben ondergaan in andere laboratoria, kon de eerste meting in deze studie al een meting in de onderhoudsfase zijn. De titratiefase werd gedefinieerd als het tijdvak beginnend met de eerste meting, gevolgd door metingen binnen tien dagen tot het optreden van een stabiele SLC. De laatste werd gedefinieerd als twee opeenvolgende metingen binnen het therapeutisch venster van 0,4 tot 1,2 mmol/L met een absoluut verschil van maximaal 0,2 mmol/L.

Uitkomstmaten

De *variance growth rate* (VGR), het percentage van de behandelduur dat de SLC in, onder of boven het therapeutisch venster lag, en het jaarlijks aantal metingen van de SLC werden beschouwd als parameters voor instabiliteit [14, 15]. Het aantal dagen dat de titratiefase duurde en het aantal metingen in deze periode werden beschouwd als parameters voor instabiliteit in de titratiefase.

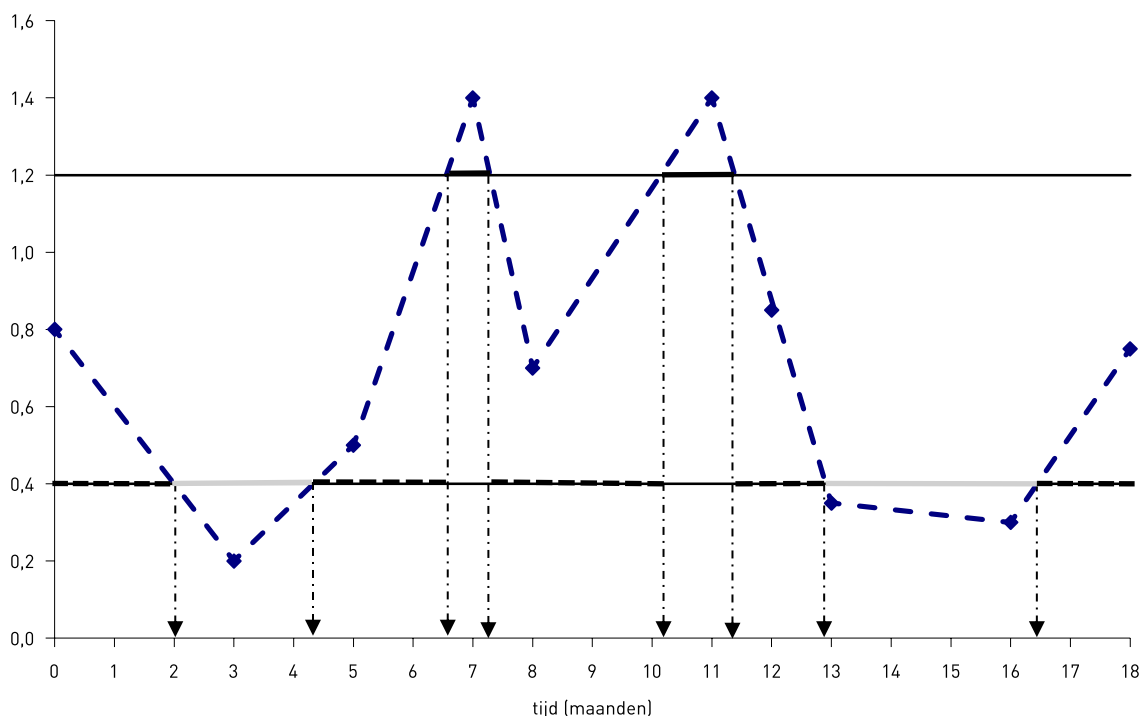
De VGR van Cannegieter is een maat voor variabiliteit; een oplopende VGR kan worden beschouwd als een maat voor instabiliteit [14]. De VGR werd bepaald met de formule:

$$\sigma^2 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(Li_{i+1} - Li_i)^2}{\tau_{i,i+1}}$$

Deze formule geeft weer hoeveel de SLC varieert in een bepaalde tijd bij een patiënt. De uitkomst σ (= VGR) is hoog bij een patiënt met grote variabiliteit in de SLC tijdens een bepaalde periode en laag bij een patiënt met een vrij constante SLC. In deze formule is Li de SLC, N het aantal metingen en τ de tijd tussen twee opeenvolgende metingen. De VGR geeft geen informatie of de SLC in of buiten het gewenste therapeutisch venster ligt. Een lage σ duidt op een vrij constante SLC, maar deze kan alsnog te hoog of te laag zijn.

Om ineffectieve behandeling en bijwerkingen te voorkomen, moet de SLC binnen het therapeutisch venster liggen. In deze studie werd 0,4 tot 1,2 mmol/L aangehouden, overeenkomstig de Nederlandse richtlijn voor bipolaire stoornissen [6]. De tijd in, onder of boven het therapeutisch venster werd berekend met lineaire interpolatie. Bij deze methode wordt aangenomen dat de verandering in de SLC tussen twee metingen lineair verloopt [14, 15]. Als bijvoorbeeld een meting in het therapeutisch venster

Figuur 1 Behandelijd met serumlithiumconcentratie in (horizontale zwart gestreepte lijn), onder (horizontale grijze lijn) en boven (horizontale dikke zwarte lijn) het therapeutisch venster (0,4-1,2 mmol/L).



ligt en de volgende erboven, dan kan het tijdstip worden berekend waarop de lijn tussen deze metingen de grens van 1,2 mmol/L passeert (figuur 1). Door de verschillende tijdsintervallen waarin de SLC boven de 1,2 mmol/L-grens ligt op te tellen, kan de tijd worden berekend gedurende welke de SLC in totaal boven het therapeutisch venster ligt. Deze tijd wordt dan uitgedrukt als percentage van de totale behandelduur: percentage tijd boven het therapeutisch venster (T_bTR). Dezelfde methode wordt gebruikt voor de berekening van het percentage tijd onder het therapeutisch venster (T_oTR). Door deze periodes af te trekken van de totale behandelduur kan het percentage tijd in het therapeutisch venster worden berekend (T_iTR).

De mediaan van het jaarlijkse aantal metingen van de SLC per patiënt werd bepaald. Meer dan vier metingen per jaar – het hoogste aantal in de Nederlandse richtlijn – kan beschouwd worden als een parameter van instabiliteit, hoewel het ook veroorzaakt kan worden door bijvoorbeeld voorzichtigheid van de behandelaar.

Gegevensanalyse

De verschillende parameters die beschouwd werden als een maat voor instabiliteit van de SLC gedurende de titratiefase en de onderhoudsfase werden vergeleken tussen verschillende leeftijdsgroepen. De patiënten werden ingedeeld in deze leeftijdsgroepen op grond van hun leeftijd ten tijde van de eerste SLC-meting. De indeling van de groepen was als volgt: 40-49, 50-59, 60-69 en ≥ 70 jaar.

De referentiegroep werd gevormd door de groep patiënten van 40-49 jaar. Het geslacht en een laag (≤ 6) en hoog (≥ 6) aantal jaarlijkse metingen werden onderzocht als potentiële *confounders*. Alle continue parameters werden geanalyseerd met de t-toets en in geval van een niet-normale verdeling met de Mann-Whitneytoets. Catoriale variabelen werden geanalyseerd met de chi-kwadraattoets.

Resultaten

Er werden 759 patiënten geïncludeerd. Er waren meer vrouwen (63%), met het hoogste percentage vrouwen (75%) in de oudste leeftijdsgroep (tabel 1). De duur van de follow-up was significant korter in de groep ≥ 70 jaar. Significant lagere SLC's dan in de referentiegroep werden gevonden bij patiënten van 60 jaar en ouder. VGR, T_bTR , T_oTR en T_iTR verschilden niet significant tussen de twee oudste leeftijdsgroepen en de referentiegroep (tabel 2). Het jaarlijks aantal SLC-metingen was het hoogst in de oudste leeftijdsgroep en dit verschil was significant ($P < 0,05$).

Van 454 patiënten kon een titratiefase worden geanalyseerd. In deze groep werd geen verschil gevonden tussen de oudste leeftijdsgroepen en de referentiegroep wat betreft het aantal dagen tot het bereiken van een stabiele SLC (tabel 3). Vergeleken met de referentiegroep had de leeftijdsgroep 50-59 jaar een lager mediaan aantal SLC-metingen in de titratiefase, maar het verschil was niet significant. De duur van de titratiefase was het langst in de groep van ≥ 70 jaar, maar ook dit was niet significant.

Tabel 1 Patiëntenkarakteristieken (N = 759)

Leeftijdsgroep (jaar)	40-49	50-59	60-69	≥ 70
Aantal patiënten	250	221	165	123
Aantal metingen	6565	5492	4243	3092
Vrouwelijk geslacht (%)	141 (56,4)	134 (60,6)	110 (66,7)*	92 (74,8)*
Duur follow-up (maanden per patiënt); mediaan (5%; 95%)	54,3 (28,9; 82,2)	55,4 (28,3; 81,2)	52,9 (26,8; 80,4)	40,0* (25,6; 80,0)
Serumlithiumconcentratie per patiënt (mmol/L); mediaan (5%; 95%)	0,76 (0,51; 0,96)	0,76 (0,49; 0,98)	0,70* (0,47; 0,93)	0,67* (0,44; 0,88)

Vanwege *skewness* van de gegevens zijn mediane resultaten weergegeven met waarden van 5% en 95%.

* Significant verschillend van referentiegroep; P < 0,05.

Tabel 2 Parameters die zijn onderzocht als maat voor instabiliteit van de serumlithiumconcentratie tijdens titratie en onderhoudsfase tesamen (N = 759)

Leeftijdsgroep (jaar)	40-49	50-59	60-69	≥ 70
Aantal patiënten	250	221	165	123
Mediaan jaarlijkse aantal metingen (5%; 95%)	4,9 (2,1; 14,1)	4,5 (1,8; 13,1)	4,9 (1,9; 14,3)	5,4* (3,0; 14,7)
Mediane <i>variance growth rate</i> (10^{-3}) (5%; 95)	1,0 (0,1; 17,2)	0,6* (0,1; 14,5)	0,7 (0,1; 9,6)	0,8 (0,1; 18,9)
Mediaan percentage tijd in venster 0,4-1,2 mmol/L ($T_{i,TR}$) (5%; 95%)	98,6 (60,6; 100,0)	98,6 (60,9; 100,0)	98,1 (70,0; 100,0)	97,7 (68,8; 100,0)
Mediaan percentage tijd onder 0,4 mmol/L ($T_{o,TR}$) (5%; 95%)	0,0 (0,0; 37,8)	0,0 (0,0; 39,1)	0,3 (0,0; 29,9)	1,1 (0,0; 31,1)
Mediaan percentage tijd boven 1,2 mmol/L ($T_{b,TR}$) (5%; 95%)	0,0 (0,0; 6,5)	0,0 (0,0; 6,9)	0,0 (0,0; 5,3)	0,0 (0,0; 3,7)

Vanwege *skewness* van de gegevens zijn mediane resultaten weergegeven met waarden van 5% en 95%.

* Significant verschillend van referentiegroep; P < 0,05.

Tabel 3 Parameters die zijn onderzocht als maat voor instabiliteit tijdens titratiefase (N = 454)

Leeftijdsgroep (jaar)	40-49	50-59	60-69	≥ 70
Aantal patiënten	163	104	93	94
Mediaan aantal dagen tot stabiliteit (5%; 95%)	21,0 (7,0; 164,2)	23,0 (7,0; 175,3)	24,0 (11,7; 113,9)	28,5 (7,0; 184,0)
Mediaan aantal metingen tot stabiliteit (5%; 95%)	4,0 (3,0; 7,0)	3,0 (3,0; 6,8)	4,0 (3,0; 7,0)	4,0 (3,0; 7,0)

Vanwege *skewness* van de gegevens zijn mediane resultaten weergegeven met waarden van 5% en 95%.

Voor een kleine subgroep (N = 117) waren de titratiefase en een additionele onderhoudsfase van ten minste twee jaar beschikbaar. Van deze patiënten werd de onderhoudsfase apart geanalyseerd. De resultaten van deze analyse verschilden niet met die van de totale studiepopulatie, behalve dat in deze subgroep geen significant verschil werd gevonden in het aantal SLC-metingen per jaar.

Het geslacht en een laag en hoog aantal jaarlijkse metingen hadden geen invloed op de resultaten.

Beschouwing

In deze studie over de mogelijke associatie tussen leef-

tijd en instabiliteit van de SLC vonden we, behoudens een significant hoger aantal jaarlijkse SLC-metingen in de oudste leeftijdsgroep, geen verschil in parameters van instabiliteit tussen de referentiegroep van middelbare leeftijd (40-49 jaar) en de oudere leeftijdsgroepen. Mogelijk zou het hogere aantal jaarlijkse metingen een gevolg kunnen zijn van zorgvuldige monitoring bij ouderen. Bij aparte analyse van de titratiefase en de onderhoudsbehandeling werden ook geen verschillen gevonden in de parameters voor instabiliteit tussen patiënten van middelbare leeftijd en ouderen. Hoewel op grond van veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek bij het ouder worden

een grotere instabiliteit van de SLC zou kunnen worden verwacht, bevestigen onze gegevens dit niet en lijkt leeftijd geen determinant van instabiliteit van de SLC.

Voor zover we weten zijn er geen studies over de instabiliteit van de SLC waarbij parameters gebruikt worden die zijn gebaseerd op variatie van de SLC in de tijd. De parameters die in onze studie als maat werden gebruikt voor instabiliteit zijn gebaseerd op studies met orale anticoagulantia [14, 15]. Er zijn vele overeenkomsten tussen laboratoriummonitoring van cumarines en lithium. Een verschil is dat bij cumarines het effect wordt gemeten aan de hand van de *international normalized ratio* (INR) en bij lithium aan de hand van de serumconcentratie. Beide soorten geneesmiddelen hebben een smal therapeutisch venster met het risico van onderbehandeling als de concentratie te laag is en het risico van ernstige bijwerkingen als de concentratie te hoog is. In verschillende studies over INR-monitoring van cumarines werden de VGR en de $T_{1/2}$ gebruikt als maten voor instabiliteit en bleken deze geassocieerd met bloedingen en trombotische complicaties [14, 16].

Rose e.a. bestudeerden determinanten die zijn geassocieerd met stabiliteit van orale anticoagulantia, in casu INR, tijdens de eerste zes maanden van behandeling en tijdens de onderhoudsbehandeling [16]. Zij vonden een lagere $T_{1/2}$ gedurende beide behandelfasen voor patiënten die jonger waren dan 55 jaar. Daarnaast hadden vrouwen een lagere $T_{1/2}$ gedurende de onderhoudsbehandeling. In een andere studie over chronische antistollingsbehandeling was een leeftijd van 70 jaar of ouder een onafhankelijke voorspeller voor een stabiele INR-waarde [17]. Wij vonden geen significant verschil in $T_{1/2}$ en VGR tussen de referentiegroep en de oudere leeftijdsgroepen of tussen mannen en vrouwen. Het mediaan aantal dagen tot stabiliteit in de titratiefase was hoger in de oudste leeftijdsgroep, maar het verschil was niet significant. Er was een grote spreiding in het aantal dagen tot stabiliteit in elke leeftijdsgroep, wat kan duiden op een grote interindividuele variatie onafhankelijk van de leeftijd. De mediaan van het aantal jaarlijkse metingen was iets hoger voor alle groepen dan het advies van 2-4 metingen per jaar in de Nederlandse richtlijn voor bipolaire stoornissen. Head e.a. vonden een gemiddelde van 3,25 (standaarddeviatie [SD] 1,95) metingen gedurende een jaar bij 142 patiënten van 65 jaar en ouder [18].

Wanneer de resultaten van onze studie werden gestratificeerd voor groepen met een laag (≤ 6) of een hoog (≥ 6) aantal SLC-metingen per jaar, werden evenmin significante verschillen gevonden tussen de leeftijdsgroepen voor de overige paramaters van instabiliteit.

De Nederlandse richtlijn adviseert een therapeutisch venster van 0,4 tot 1,2 mmol/L en maakt geen onderscheid voor de leeftijd van patiënten. De Nederlandse behandelers stellen oudere patiënten echter wel in op een lagere SLC, aangezien de SLC significant lager was in de oudere leeftijdsgroepen met een SLC van 0,67 mmol/L (SD 0,11) in de oudste groep (tabel 1). Head e.a. vonden in hun

studie een gemiddelde SLC van 0,64 mmol/L (SD 0,20) en Fahy e.a. vonden een gemiddelde van 0,42 mmol/L bij 12 tachtigjarigen [18, 19]. In de studie van Paton e.a. hadden patiënten met een bipolaire stoornis een gemiddelde SLC van 0,63 mmol/L en een gemiddelde leeftijd van 53,5 jaar, en patiënten met overige affectieve stoornissen een SLC van 0,60 mmol/L en een gemiddelde leeftijd van 61,9 jaar [20].

Hoewel we geen verschillen vonden tussen SLC-instabiliteit tussen leeftijdsgroepen, constateerden we wel meerdere verschillen tussen ziekenhuizen, zoals de gemiddelde SLC en het aantal SLC-bepalingen per jaar. Deze variabiliteit reflecteert waarschijnlijk lokale verschillen in lithiummonitoring ondanks het bestaan van de nationale richtlijn. Deze waarneming en de mogelijke achterliggende oorzaken en gevolgen zijn interessante onderwerpen voor verdere studie.

Het huidige onderzoek heeft meerdere beperkingen. Er was geen informatie over de indicatie van lithium en dus geen informatie over het gewenste therapeutisch venster. In verband hiermee hebben we ervoor gekozen een ruim therapeutisch venster voor iedereen aan te houden. Hierdoor kunnen we variaties in een individueel (smaller) therapeutisch venster hebben gemist. Ook de definitie van de titratiefase is retrospectief toegepast en het gededuceerde aantal dagen en metingen tot stabiliteit kan onjuist zijn geweest.

Comorbiditeit van de patiënten was onbekend, evenals het gebruik van andere medicatie. De tijd tussen bloedafname en de laatste lithiuminname was meestal niet vastgelegd (93%). Bloed dat te vroeg is afgenomen na de laatste inname kan leiden tot een foutief verhoogde SLC en te laat afgenomen bloed na de laatste inname tot een foutief te lage SLC [21].

De indicaties voor SLC-bepalingen waren niet bekend. Het kon gaan om reguliere metingen voor monitoring van de onderhoudsbehandeling vanwege bijwerkingen of een vermoeden van therapie-ontrouw, interacties met andere geneesmiddelen of een afnemende nierfunctie.

Wij hadden geen informatie over de therapietrouw van patiënten. In de studie van Rose e.a. werd geconcludeerd dat patiënten met alcoholmisbruik, bipolaire stoornis en ernstige depressie een significant lagere $T_{1/2}$ hadden [16]. Het is bekend dat psychiatrische patiënten een slechte therapietrouw hebben. Het is daarom mogelijk dat de indicatie voor lithiumbehandeling zelf een oorzaak is van instabiliteit en dit kon verhinderen dat andere determinanten significantie bereikten. De gemiddelde SLC was ongeveer 7% van de tijd onder 0,4 mmol/L voor alle leeftijdsgroepen; dit kan een gevolg zijn van voorzichtige titratie/behandeling of van therapie-ontrouw. Paton e.a. vonden bij 9,2% van 1734 bipolaire patiënten en bij 12,5% van 717 patiënten met overige affectieve stoornissen een SLC $< 0,4$ mmol/L [20].

Patiënten werden geïncludeerd in deze studie als er een follow-up van ten minste twee jaar was. Bij patiënten die therapie-ontrouw waren of om andere redenen een insta-

biele SLC hadden, werd de lithiumbehandeling mogelijk eerder gestaakt. Dit kan hebben geleid tot een *depletion of susceptibles*. In een eerdere studie vonden we echter geen verschil tussen patiënten van middelbare leeftijd en ouderen wat betreft stoppen met lithium [22].

De kracht van deze studie is het grote aantal bepalingen, de lange follow-up en de inclusie van patiënten van meerdere centra.

Conclusies

In deze studie onderzochten we of oudere leeftijd een risicofactor is voor instabiliteit van de SLC. Verschillende parameters die als een maat voor instabiliteit werden beschouwd, werden onderzocht. Deze parameters waren afgeleid van studies met orale anticoagulantia. Net als lithium hebben deze middelen een smal therapeutisch venster met risico van onderbehandeling en bijwerkingen. Gedurende de titratiefase en de onderhoudsfase werd geen verschil gevonden in de parameters voor instabiliteit tussen de referentiegroep van middelbare leeftijd en de oudere leeftijdsgroepen.

Concluderend lijkt leeftijd geen determinant te zijn van instabiliteit van de SLC in deze retrospectieve studie. Oudere leeftijd op zich is daarom geen reden om af te zien van het starten met lithium of om lithium te staken.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954 Nov;17(4):250-60.
- Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2007 Jun;68(6):935-40.
- ten Have M, Vollebergh W, Bijl R, Nolen WA. Bipolar disorder in the general population in The Netherlands (prevalence, consequences and care utilisation): results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *J Affect Disord*. 2002 Apr;68(2-3):203-13.
- Amdisen A. Serum concentration and clinical supervision in monitoring of lithium treatment. *Ther Drug Monit*. 1980;2(1):73-83.
- Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Jan-Feb;28(1):38-49.
- Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ, et al. Richtlijn bipolaire stoornissen. Tweede, herziene versie, 2008. Utrecht: de Tijdstroom; 2008.
- British National Formulary. www.bnf.org. Geraadpleegd 2010 mei 20.
- 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 Mar;10(2):231-7.
- Ng F, Mammen OK, Wilting I, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009 Sep;11(6):559-95.
- Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000 Mar;16(3):165-77.
- Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2004 May;52(5):794-8.
- Wilting I, Movig KL, Moolenaar M, et al. Drug-drug interactions as a determinant of elevated lithium serum levels in daily clinical practice. *Bipolar Disord*. 2005 Jun;7(3):274-80.
- Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006 Dec;4(4):347-64.
- van Leeuwen Y, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Prediction of hemorrhagic and thrombotic events in patients with mechanical heart valve prostheses treated with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2008 Mar;6(3):451-6.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993 Mar 1;69(3):236-9.
- Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost*. 2010 Oct;8(10):2182-91.
- Witt DM, Delate T, Clark NP, et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):952-6.
- Head L, Dening T. Lithium in the over-65s: who is taking it and who is monitoring it? A survey of older adults on lithium in the Cambridge Mental Health Services catchment area. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998 Mar;13(3):164-71.
- Fahy S, Lawlor BA. Lithium use in octogenarians. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 Oct;16(10):1000-3.
- Paton C, Barnes TR, Shingleton-Smith A, et al. Lithium in bipolar and other affective disorders: prescribing practice in the UK. *J Psychopharmacol*. 2010 Dec;24(12):1739-46.
- Aronson JK, Reynolds DJ. ABC of monitoring drug therapy. Lithium. *BMJ*. 1992 Nov 21;305(6864):1273-6.
- van Melick EJ, Wilting I, Souverein PC, Egberts TC. Differences in lithium use patterns in the Netherlands: comparing middle-aged and older patients in a database study. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Jun;10(3):193-200.