

Richtlijn Renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik

Nederlandse federatie voor Nefrologie

September 2013

Verantwoordelijk voor de richtlijn:

Kwaliteitscommissie Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN)

Auteurs: Drs. E. de Beus, internist-nefroloog

Dr. M.B. Rookmaaker, internist-nefroloog

Contact: M.B. Rookmaaker, m.rookmaaker@umcutrecht.nl

A.T.M. Jorna, secretaris kwaliteitscommissie, a.jorna@nefrovisie.nl

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Voorwoord

Onderwerp en doel van de richtlijn

Lithium is de meest effectieve chronische therapie voor patiënten met een bipolaire stoornis.¹⁻⁴ In de westerse samenleving gebruikt 0.8-1.8 per 1000 inwoners lithium en het gebruik neemt toe.^{5:6} In Nederland gebruiken naar schatting 34.000 patiënten lithium.

Lithiumgebruik is geassocieerd met diverse bijwerkingen waaronder nadelige effecten op de nieren.⁷⁻⁹ Ondanks de hoge incidentie van deze renale bijwerkingen, is er nog geen eenduidig beleid ten aanzien van diagnostiek en behandeling hiervan.

Het doel van deze richtlijn is het geven van handvatten ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van lithiumgeïnduceerde nierfunctiestoornissen. De effecten van lithium op de nier zijn wel uitgebreid onderzocht in celweek- en diermodellen. De kennis in de humane situatie is beperkt tot informatie uit kleine series. Hierdoor zijn adviezen ten aanzien van diagnostiek en behandeling van een laag bewijsniveau. Niet-renale bijwerkingen van lithium worden niet in deze richtlijn behandeld.

Voor de routinematige controles bij patiënten die lithium gebruiken verwijzen wij naar de richtlijn bipolaire stoornissen van de Nederlandse Vereniging Voor Psychiatrie (NVVP).¹⁰

Doelgroep gebruikers van de richtlijn

Nefrologen die patiënten met chronisch lithiumgebruik en een gestoorde nierfunctie behandelen.

Werkwijze werkgroep

In PubMed is een literatuursearch gedaan. Op basis van de beschikbare literatuur is een conceptrichtlijn opgesteld, die in een aantal sessies plenair in de commissie is besproken. Bij de beoordeling van de literatuur is gebruik gemaakt van de indeling die in tabel 2 wordt gegeven.

De adviezen in de conceptrichtlijn zijn gebaseerd op de conclusies uit de beschikbare literatuur en de mening van de kwaliteitscommissie.

Het concept is daarna voor commentaar aan de klinische leden van de Nederlandse federatie voor Nefrologie aangeboden. Er zijn enkele reacties op het concept

ontvangen, de commentaren zijn door de kwaliteitscommissie beoordeeld en verwerkt in de definitieve richtlijn.

Tabel 1 *Beoordeling literatuur*. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijs niveau	Interventieonderzoek	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd Dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiëntcontrole onderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiëntcontrole onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 2 *Beoordeling literatuur*. Niveaus van bewijs van de literatuur

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (Het is aangetoond dat...)
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (Het is aannemelijk dat....)
3	1 onderzoek van niveau B of C (Er zijn aanwijzingen dat...)
4	Mening van deskundigen (De werkgroep is van mening dat...)

Inhoudsopgave

1. Overzicht aanbevelingen	5
2. Farmacokinetiek lithium en interacties	8
3. Renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik	10
3.1. Renale diabetes insipidus	10
3.2. Chronische nierinsufficiëntie.....	14
3.3. Overige renale bijwerkingen	17
4. Hyperparathyreoïdie en hypercalciëmie bij chronisch lithiumgebruik.....	19
5. Acute lithiumintoxicatie	23

Overzicht aanbevelingen en tabellen

▣ Interacties

- Lithiumspiegels worden beïnvloed door gelijktijdig gebruik van middelen die interfereren met de opname en klaring van lithium (zie tabel 1).

▣ Renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik

a. Renale diabetes insipidus

- Diagnostiek:
 - Anamnestic polyurie, polydipsie en nycturie bij langdurig lithiumgebruik
 - 24 uurs urine (volume)
 - Plasma Na en osmolaliteit
 - Ochtendurine Ochtend urine osmolaliteit
 - Eventueel dorstproef
- Behandeling:
 - Lithiumspiegel minimaliseren
 - Amiloride (10 mg/d) en laboratoriumcontrole; eventueel profylactische verlaging dosering lithium
 - Bij onvoldoende effect van of contra-indicatie voor amiloride: thiazidediureticum met profylactische verlaging dosering lithium en laboratoriumcontrole.
 - Eiwit- en zoutbeperking met laboratoriumcontrole
 - Waarborg voldoende waterinname in situaties van verhoogd waterverlies of verminderde intake en controleer vochtbalans en natrium

b. Chronische nierinsufficiëntie

- Diagnostiek
 - Frequentie nierfunctiecontrole
 - 2x /jaar
 - bij veranderingen van de vullingtoestand
 - bij verandering van comedicatie
 - Nierbiopt niet noodzakelijk bij een typische presentatie
- Behandeling
 - Staken van lithium bij klaring <40 ml/min
 - Overweeg staken van lithium bij klaring >40 ml/min bij snelle achteruitgang van nierfunctie
 - Standaardzorg chronische nierinsufficiëntie met voorzichtigheid bij vitamine D suppletie

- Overweeg ACE remming bij proteïnurie met profylactische verlaging dosering lithium en laboratoriumcontrole

c. Overige renale bijwerkingen

- Bij een nefrotisch syndroom bij lithiumgebruikers wordt geadviseerd lithium te staken en remissie af te wachten
- Lithiumgeassocieerde niercysten hebben geen klinische consequenties
- Screening op niertumoren wordt niet geadviseerd

▣ Hyperparathyreoïdie en hypercalciëmie bij chronisch lithiumgebruik

- Diagnostiek
 - Voor start lithium calcium en PTH controleren
 - 2x /jaar calcium en PTH controleren
- Behandeling
 - Lithiumspiegel minimaliseren
 - Asymptomatische lichte hypercalciëmie: expectatief
 - Symptomatische hypercalciëmie of stijging calcium >0,25 mmol/L:
 - Indien mogelijk lithium staken
 - Chirurgische behandeling
 - Cinacalzet

▣ Acute lithiumintoxicatie

- Diagnostiek
 - Laboratoriumonderzoek: natrium, kalium, osmolaliteit, lithium, calcium, albumine, kreatinine, TSH
 - ECG
 - Temperatuur
 - Diurese vervolgen
- Behandeling:
 - Hemodynamische stabilisatie en normalisatie volumestatus
 - Bij insulten: benzodiazepines
 - Infuus starten met 2,5 L / 24 uur NaCl 0.9% echter samenstelling en/of volume aanpassen aan eventuele renale diabetes insipidus en/of nierfunctiestoornis.
 - Laboratoriumcontroles à 2-4 uur: lithium, natrium
 - Bij asymptomatische patiënten <3 uur na inname lithium: overweeg 2L/uur Macrogol/Electrolyten via neus/maagsonde gedurende 5 uur

Indicaties Hemodialyse ^{11;12}	
[Lithium]	
> 4.0 mmol/L	- Altijd
2.5 – 4.0 mmol/L	- Ernstige neurologische symptomen of - Nierinsufficiëntie of - Hemodynamische instabiliteit
1.5 – 2.5 mmol/L	- (Pre) terminale nierinsufficiëntie of - [Li] 30 uur na opname > 1 mmol/L en hoger dan de voor die patiënt geldende therapeutische spiegel

2. Farmacokinetiek lithium en interacties

Lithium (Li) wordt toegediend in de vorm van lithiumzouten die na orale toediening vrijwel volledig (>90%) worden geresorbeerd. De maximale plasmaspiegel wordt bereikt na 0.5-4 uur en na 4-5 uur bij 'slowrelease' preparaten.^{9;11} Lithium wordt door het lichaam gedistribueerd in 6 tot 10 uur. In het brein is de distributie echter pas na 24 uur compleet.¹³ Lithiumionen zijn niet gebonden aan plasma-eiwitten en hebben een verdelingsvolume variërend van 0.5-1.2 L/kg.¹⁴ In de cerebrospinale vloeistof is de concentratie 60% lager dan in het plasma door actief lithiumtransport van de hersenvaten en het arachnoïd uit de cerebrospinale vloeistof.^{15;16}

Lithium wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. De halfwaardetijd bij normale dosering varieert van 16-36 uur afhankelijk van de nierfunctie, het verdelingsvolume en de duur van het lithiumgebruik.^{9;17-19} De klaring van lithium varieert van 0.6-2.4 L/uur (10-40 ml/min) bij patiënten met een normale nierfunctie.¹⁷ In de nier wordt lithium volledig gefiltreerd. Ongeveer 75% van het gefiltreerde lithium wordt in de proximale tubulus evenredig met natrium en water geresorbeerd door transcellulair en paracellulair transport.²⁰⁻²⁴ Lithium concurreert met natrium om resorptie door de Na/H exchanger, de Na/K/2Cl cotransporter en in de epitheliale Na kanalen (ENaC). In de distale tubulus is de lithiumresorptie afhankelijk van de vullingtoestand.^{25;26} Bij adequate vullingtoestand wordt de resterende 25% van het gefiltreerde lithium uitgescheiden. Bij ondervulling wordt echter in het dikke opstijgende been van de lis van Henle nog eens 20% van het gefiltreerde lithium geresorbeerd.^{27;28} Verder wordt de laatste 5-10% van het gefiltreerde lithium nog geresorbeerd in de verzamelbuis via ENaC.^{29;30;30-33} Afhankelijk van de relatieve water- en lithiumopname in de verzamelbuis kan de intraluminale lithiumconcentratie in de verzamelbuis oplopen tot 20 maal de plasmaconcentratie.³⁴

Lithiumklaring is afhankelijk van de nierfunctie, het lichaamsgewicht en de leeftijd. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie moet lithium daarom ook lager gedoseerd worden. Overgewicht leidt tot een toegenomen klaring van lithium maar een afname van het distributievolume per kilogram. Door het relatief lage verdelingsvolume, moet de initiële dosis bij patiënten gebaseerd worden op hun ideale gewicht. Door de verhoogde klaring zal de onderhoudsdosering juist moeten worden aangepast aan het actuele gewicht.³⁵ Bij oudere patiënten (>65jr) neemt zowel de GFR als het distributievolume af. Hierdoor kan lithium vaak 25-35% lager worden gedoseerd dan bij jongere individuen.¹⁷

Interacties

Medicamenten kunnen op verschillende manieren de lithiumspiegel beïnvloeden. In tabel 1 wordt het effect op de lithiumspiegel gegeven van geneesmiddelen die de

lithiumspiegel beïnvloeden of vaak in combinatie met lithium worden gebruikt. Overigens zijn van diverse middelen (inclusief sommige diuretica) de effecten beschreven in de literatuur tegenstrijdig (bv. amiloride) of onbekend.

Netto effect van medicatie op lithiumspiegel		
Toename	Geen effect	Afname
Lisdiuretica	Aspirine en Sulindac	Mannitol
Thiazides	Paracetamol	Acetazolamide
Calcium antagonisten	Nefazodone	Theophylline
ACE remmers	Mirtazipine	Caffeïne
AT II receptor blokkers	Valproïnezuur	Aminophylline
NSAIDS (niet aspirine of sulindac)	Lamotrigine	Resonium
COX-2 remmers	Amisulpride	
Trimethoprim	Ziprasidone	
Metronidazol	Risperidon	
Spectinomycin	Quetiapine	
Levofloxacin		
Alprazolam		

Tabel 1 Farmacokinetische interacties met lithium.^{9;13}

Het directe en indirecte effect van een geneesmiddel op de lithiumspiegel kan tegengesteld zijn. Lisdiuretica verlagen de resorptie van natrium en lithium in de lis van Henle, echter de resulterende volumedepletie zorgt voor een grotere toename van de proximale lithiumresorptie met netto een afname van de lithiumuitscheiding.³⁶ De lithiumspiegel zal dus altijd binnen een week na starten of staken van bovengenoemde medicatie gecontroleerd moeten worden.

In de praktijk is het handig om te anticiperen op de spiegelverhogende of -verlagende effecten van interacterende medicatie. Als praktische leidraad wordt vaak geadviseerd de lithiumdosering 30-50% aan te passen alvorens een medicament te starten, waarvan bekend is dat het de lithiumspiegel kan beïnvloeden. Hierna dienen zowel de lithiumspiegel als de nierfunctie binnen een week gecontroleerd te worden. Bij staken van medicatie die een effect heeft op de lithiumspiegel moet geanticipeerd worden op het omgekeerde effect op de lithiumspiegel.^{13;37-39}

3. Renale bijwerkingen chronisch lithiumgebruik

3.1 Renale diabetes insipidus

Inleiding

Lithiumgebruik is de meest voorkomende oorzaak van verworven nefrogene diabetes insipidus (NDI).⁴⁰ In een recente meta-analyse is het maximale concentrerende vermogen bij lithiumgebruikers 15% lager dan bij gematchte controles (ofwel 158 mOsm/kg lager).⁸ Van de chronisch lithiumgebruikers heeft 19% polyurie (urineproductie >3 L/dag) en een verminderd concentrerend vermogen (maximale urine osmolariteit <800 mosmol/kg) wordt zelfs bij 54% gevonden.⁴¹ De duur van het lithiumgebruik correleert met het maximaal concentrerend vermogen. Na 20 jaar lithiumgebruik heeft bijna de helft van de patiënten polyurie.⁴² De concentratiestoornis is in het begin nog reversibel maar bij persistent lithiumgebruik wordt deze progressief en irreversibel.⁴³⁻⁴⁵

Pathogenese

In de verzamelbuis verloopt het watertransport via zogeheten waterkanalen of aquaporines onder invloed van de osmotische gradiënt in het niermerg. Water gaat de hoofdcellen van de verzamelbuis in aan de luminale zijde via het aquaporine 2 kanaal (AQP2), terwijl water de cel basaal weer verlaat door aquaporine 3 en 4 kanalen (AQP3 en 4).^{46;47} De drijvende kracht achter dit proces is de osmotische gradiënt in het niermerg.

Lithium beïnvloedt de wateropname in de verzamelbuis via drie verschillende mechanismen. Ten eerste leidt lithium tot downregulatie van AQP2 en AQP3 expressie in de verzamelbuis door remming van het enzym GSK-3B.⁴⁸⁻⁵⁴ Ten tweede leidt langdurig lithiumgebruik tot een afname van hoofdcellen en toename van intercalaire cellen.^{55;55-58} Ten slotte kan lithium leiden tot een afname van de osmotische gradiënt in de nier door verminderd ureumtransport.^{59;60} Deze effecten zijn afhankelijk van de duur van de therapie en op den duur niet meer reversibel.⁶¹ De pathofysiologie van de genoemde effecten is nog onvolledig opgehelderd.⁶²

De typische lokalisatie van de effecten van lithium in de verzamelbuis kan begrepen worden vanuit de fysiologie. Afhankelijk van de relatieve water- en lithiumopname in de verzamelbuis kan de intraluminale lithiumconcentratie in de verzamelbuis oplopen tot 20 maal de plasmaconcentratie.³⁴ In de verzamelbuis wordt lithium opgenomen in de hoofdcellen via ENaC.⁶³ Er is echter geen kanaal of pomp bekend waarmee lithium deze cellen kan verlaten. Aangenomen wordt daarom dat lithium kan stapelen in de hoofdcellen van de verzamelbuis.

Diagnostiek

In de anamnese moet gevraagd worden naar polyurie, polydipsie, nycturie en duur van het lithiumgebruik. Polyurie (>3 L per dag) wordt geobjectiveerd door het verzamelen van 24-uursurine. Meten van de osmolaliteit van de ochtendurine is zinvol omdat een urine-osmolaliteit lager dan de plasma-osmolaliteit bij een hoog normaal plasmanatrium (>142 mmol/l) een aanwijzing is voor diabetes insipidus.⁶⁴ De plasmanatriumconcentratie en -osmolaliteit zullen bij een adequate dorstprikkel en voldoende waterinname normaal zijn.

De diagnose diabetes insipidus wordt definitief gesteld door middel van een dorstproef. Uitblijven van stijging van de urine-osmolaliteit naar een waarde rond 800 mosmol/kg bij een plasma-osmolaliteit van 295-300 mosmol/kg bevestigt de diagnose diabetes insipidus.⁶⁴ Vervolgens kan uitblijven van stijging van de urine-osmolaliteit na toediening van ADH de renale ongevoeligheid hiervoor bevestigen.⁴⁰ Bij een dorstproef worden lichaamsgewicht, urine- en plasma-osmolaliteit en plasmanatrium frequent gemeten omdat bij ernstige diabetes insipidus hypernatriëemische ontregeling snel kan ontstaan. Omdat bij chronische lithiumgebruikers met polyurie lithiumgeïnduceerde diabetes insipidus zeer waarschijnlijk de oorzaak is, is een dorstproef niet bij elke patiënt nodig.

Therapie

De belangrijkste reden om de renale diabetes insipidus te behandelen is verminderen van de sociale hinder van de polyurie. Vooral de nycturie is vaak belastend. De meest voor de hand liggende benadering van NDI door lithium is uiteraard beperken van de blootstelling aan lithium door staken van lithium of streven naar de laagst mogelijke effectieve spiegel. In observationeel onderzoek was er na staken van lithium minder achteruitgang van het concentrerend vermogen dan bij voortgezet gebruik.⁴⁵ Na langdurig lithiumgebruik verbetert de NDI niet meer bij staken van de lithium.^{43;44}

De tweede mogelijkheid is behandeling met amiloride. Dit diureticum remt de opname van lithium door het epitheliale natriumkanal (ENaC) in de hoofdcellen van de verzamelbuis en daarmee het effect van lithium op het ADH-afhankelijke watertransport. Bij ratten is aangetoond dat amiloride lithiumgeïnduceerde polyurie kan verminderen.⁶³ Bij ratten remt amiloride zowel de opname van lithium via de ENaC⁶³ als de lithiumgeïnduceerde downregulatie van AQP2^{63;65} en de vermindering van het ureumtransport.⁶⁵ Verder lijkt het ook de veranderde hoofd/intercalaire cel ratio bij lithiumgebruik te kunnen voorkomen.⁶³ Bij mensen zijn slechts enkele kleine studies verricht naar het effect van behandeling met amiloride op NDI bij lithiumgebruik. Na starten van behandeling met amiloride neemt het urinevolume significant af en de urine-osmolaliteit na waterrestrictie en vasopressinetoediening toe.⁶⁶⁻⁶⁸ De dosering van amiloride was 10 mg verhoogd naar 20 mg per dag in twee

studies en 5 mg verhoogd naar 10 mg in de derde. Van behandeling met amiloride is alleen een gunstig kortetermijneffect op renale diabetes insipidus aangetoond. Ondanks het aansprekende pathofysiologische concept en de veelbelovende dierexperimenten ontbreekt nog het klinisch bewijs voor de lange termijn. Starten van amiloride liet in deze studies meestal geen effect op de klaring van lithium zien^{66;68} maar bij enkele patiënten was er wel een stijging van de lithiumspiegel.⁶⁷ Controle van de lithiumspiegel na starten van amiloride wordt daarom aanbevolen. Amiloride is in Nederland regulier alleen als combinatietablet met hydrochloorthiazide beschikbaar, maar kan besteld worden bij bijvoorbeeld de international pharmacy (voor adres zie onder).

De derde mogelijkheid voor behandeling is induceren van een milde volumedepletie door zoutbeperking en thiazidediuretica. Proximaal wordt dan meer natrium (en lithium) geresorbeerd zodat distaal minder natrium- en wateraanbod is waardoor het urinevolume afneemt en de osmolaliteit toeneemt.^{69;70} Een recentere beschouwing suggereert dat de thiazides daarnaast een direct effect op het watertransport in de verzamelbuis moeten hebben om de vermindering van het urinevolume te kunnen verklaren.⁷¹ Bij behandeling met een thiazidediureticum dienen kalium- en lithiumspiegel strikt te worden gecontroleerd op respectievelijk daling en stijging. Lithiumgebruik kan een verhoging van het serumcalcium geven zodat bij starten van een thiazide ook controle hiervan te adviseren is.⁸ Bij starten van een thiazide wordt anticiperende verlaging van de lithiumdosering met 1/3 geadviseerd.⁷² De combinatie van amiloride met een thiazidediureticum is in Nederland wel verkrijgbaar. Behandelen hiermee ligt gezien het bovenstaande voor de hand maar is niet daadwerkelijk onderzocht. De dosering amiloride in het combinatietablet is lager dan die in de studies met amiloride (amiloride/hydrochloorthiazide 2.5/50 en 5/50).

Ten slotte kan een eiwit- en zoutbeperkt dieet de polyurie doen afnemen omdat het urinevolume bij een obligate lage maximale urine-osmolaliteit direct samenhangt met de hoeveelheid uit te scheiden osmolen (bv. maximale urine-osmolaliteit 300 mosm/kg en intake 750 mosm (vooral Na, K en ureum) betekent een minimaal urinevolume van 2,5 L, bij intake van 600 mosm minimaal urinevolume 2 L).⁶⁴

Bewezen diabetes insipidus vraagt om extra aandacht in situaties waarin de waterinname verminderd is (bijvoorbeeld braken, delier of IC opname) of extra vochtverlies optreedt (bijvoorbeeld diarree of hoge omgevingstemperatuur). Bij toegenomen vrij waterverlies zonder adequate compensatie ontstaat hypernatriëmie.⁷³ Daarom moeten het plasmanatrium en de vochtbalans tijdens ziekenhuisopname dagelijks worden bepaald. Voldoende waterinname kan worden gewaarborgd door het waterverlies als water via een sonde of glucose 5% via een infuus terug te geven.⁶⁴

Omdat wijzigingen in de vullingstatus en/of het gebruik van diuretica de lithiumspiegel sterk kunnen beïnvloeden, is het raadzaam om in zulke gevallen de lithiumspiegel frequent (binnen een week) te controleren.

Amiloride kan o.a. besteld worden bij:

IP Pharmacy (voorheen Internationale Apotheek Venlo)
An der Kleinbahn 18
D-41334 Kaldenkirchen-Nettetal
Germany
info@ip-pharmacy.com
www.ip-pharmacy.com
fax. 0031 - 77-3547388
tel. spoed: 0031 77-3519275

Aanbevelingen

- **Anamnese naar polyurie (>3 L urine per dag), polydipsie en nycturie bij langdurig lithiumgebruik (level 4)**
- **Diagnostiek: 24 uren urine op volume, plasmaNa en osmolaliteit en ochtendurine osmolaliteit, bij twijfel dorstproef (level 4)**
- **Streven naar laagst mogelijk effectieve lithiumspiegel in overleg met behandelend psychiater (level 4); Normaal therapeutische spiegel 0,6-0,8 mmol/L, laag-therapeutisch 0,4-0,6 mmol/L.**
- **Bij polyurie op basis van diabetes insipidus overweeg starten van amiloride (dosis 10 mg/d) met eventueel profylactische verlaging dosering lithium met 30-50% en controle Na, K, kreatinine en lithiumspiegel week na starten (level 3)**
- **Bij polyurie op basis van diabetes insipidus met onvoldoende effect van of contra-indicatie voor amiloride overweeg starten van een thiazidediureticum. Verlaag de lithiumdosering profylactisch met 30-50% en controleer Ca, Na, K, kreatinine, lithiumspiegel week na starten (level 4)**
- **Eiwit- en zoutbeperking in het dieet kan het urinevolume doen afnemen. Bij forse zoutbeperking is controle van lithiumspiegel te adviseren. (level 4)**
- **Waarborg voldoende waterinname in situaties van verhoogd waterverlies of verminderde intake (in het bijzonder ziekenhuisopname of verminderde cognitie) op grond van de voor de patiënt gebruikelijke waterinname en controleer vochtbalans en plasmanatrium (level 4)**

3.2 Chronische nierinsufficiëntie

Inleiding

In tegenstelling tot wat eerder werd gedacht,^{41;43} is er een relatie tussen chronisch lithiumgebruik en progressieve nierinsufficiëntie. Presne et al. lieten zien dat bij patiënten die langdurig chronisch lithium gebruiken de klaring met 2,3 ml/min/jaar afneemt, terwijl dit in de gezonde populatie 0,4 ml/min/jaar is.^{42;74} Lepkifker et al. vonden dat bij patiënten die langdurig (gemiddeld 17 jaar) lithium gebruiken meer dan 20% een kreatinine boven de 130 µmol/L heeft ten opzichte van geen van de voor leeftijd en geslacht vergelijkbare controles.⁷⁵ Daarmee overeenkomend vinden 2 recente meta-analyses een lagere GFR bij lithiumgebruikers (gemiddeld 6-7 ml/min lager) ten opzichte van gematchte controles.^{8;76}

Lithiumgebruik is ook geassocieerd met een grotere kans op eindstadium nierfalen. Een Zweedse studie vond een 6 maal grotere prevalentie van RRT (5,3 ‰ vs. 0,8‰) bij lithiumgebruikers ten opzichte van de algemene populatie. Bij gebruik langer dan 15 jaar was dit zelfs 12,2‰.⁷⁷ Omgekeerd laten verschillende studies zien dat in de ESRD populatie bij 2 tot 8‰ langdurig lithiumgebruik als de oorzaak hiervoor wordt aangewezen.^{42;77}

Hoewel lithium dus door een groot deel van de patiënten langdurig gebruikt kan worden zonder klinisch belangrijke achteruitgang van de nierfunctie, komt relevante nierfunctieverslechtering bij ongeveer 20% van de langdurige (>15 jaar) gebruikers voor en ESRD bij 1,2%. Omdat patiënten vaak op een relatief jonge leeftijd beginnen met lithium is behandeling langer dan 20 jaar geen zeldzaamheid.

Pathogenese

Het pathologisch beeld van lithiumnefropathie is dat van chronische tubulo-interstitiële nefritis (TIN). Deze chronische TIN leidt op termijn tot irreversibele nierschade en een beeld van focale segmentale glomerulosclerose (FSGS).^{41;42;78-83} Naast TIN en FSGS ontwikkelen zich in de distale tubuli en verzamelbuizen cysten die niet alleen histologisch maar ook bij beeldvorming kunnen worden waargenomen (zie ook onder).⁸⁴

Hoewel de pathofysiologie van de lithiumgeïnduceerde TIN niet volledig bekend is, lijkt directe toxiciteit van lithium op de tubuluscellen een belangrijke rol te spelen. Therapeutische lithiumdoseringen hebben binnen een week toxische effecten op de corticale verzamelbuizen.⁸⁵⁻⁸⁷ Deze toxische effecten houden aan bij langdurig gebruik.^{55;88;89} Er wordt vanuit gegaan dat deze uiteindelijk leiden tot het beeld van chronische TIN.

Diagnostiek

De diagnose lithiumnefropathie wordt gesteld op basis van een typisch klinisch beeld. Lithiumnefropathie veroorzaakt een langzaam progressieve chronische nierinsufficiëntie in een periode van 10-15 jaar. Meestal is er een stoornis van het concentrerend vermogen. De bij pathologisch onderzoek frequent gevonden corticale cysten kunnen bij beeldvorming gezien worden en zijn dan een argument voor lithium als oorzaak van de nierinsufficiëntie.⁸⁴ Aanwezigheid van een actief sediment pleit tegen lithiumnefropathie als oorzaak van nierinsufficiëntie. Vaak is er geen of geringe proteïnurie (<0,5 g/24 uur) maar proteïnurie van meer dan 1 g/24 uur lijkt ook regelmatig voor te komen (als de nierfunctie al fors gestoord is) dus dit sluit de diagnose niet uit.⁴¹ Bij een typisch klinisch beeld is een nierbiopt niet noodzakelijk om de diagnose te bevestigen.

Bij alle patiënten die lithium gebruiken moet naast de lithiumspiegel ook de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. De Nederlandse richtlijn bipolaire stoornissen (Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie, NVVP) adviseert psychiaters een controlefrequentie van minimaal twee keer per jaar.¹⁰ Bij omstandigheden waarin de vullingtoestand verandert (bv. intercurrente ziekte of starten (of staken) van RAAS blokkade en diuretica) is frequentere controle geïndiceerd.

Behandeling

Bij ontstaan van aan lithium toegeschreven nierinsufficiëntie moet staken van de lithium overwogen worden. Het effect daarvan op de nierfunctieverslechtering is afhankelijk van de klaring op het moment van staken. Bij staken van lithium bij een klaring >40 ml/min verbeterde de nierfunctie in een kleine studie bij een groot deel van de patiënten, beneden 40 ml/min was de nierinsufficiëntie bij 67% progressief. Staken beneden 25 ml/min had bij geen van de patiënten nog effect.⁴² Markowitz heeft laten zien dat een kreatinine >221 µmol/L voorspellend is voor progressie naar ESRD.⁷⁹ Lepkifker beschrijft verbetering van de klaring bij staken bij een gemiddelde kreatininewaarde van 176 µmol/L bij 50% en verdere verslechtering bij 38%.⁷⁵ Op grond hiervan is te adviseren lithium te staken als de klaring onder 40 ml/min dreigt te komen. Uiteraard moet bij snel progressieve nierinsufficiëntie (bijvoorbeeld verlies van meer dan 5 ml/min/jaar) ook bij een klaring >40 ml/min staken van lithium worden overwogen.

Bij individuele patiënten kan het belang van doorbehandelen voor het psychiatrisch beeld echter zwaarder wegen dan de gevolgen voor de nierfunctie. Bij voortgezet gebruik bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd de lithiumspiegel laag te houden (0,4-0,6 mmol/l) als het psychiatrisch beeld dat toestaat. Een voordeel van eenmaal daags versus tweemaal daags doseren voor het beloop van de nierfunctie is niet onomstotelijk aangetoond.⁹⁰

Verder bestaat de behandeling uit standaardzorg voor chronische nierinsufficiëntie met bloeddrukregulatie en behandeling van renale anemie en stoornissen in de calciumfosfaathuishouding. Bij patiënten met lithiumnefropathie zijn PTH en serumcalcium vaak verhoogd ten gevolge van het lithiumgebruik (zie ook verder).⁸ Suppletie van (actief) vitamine D dient dan ook met voorzichtigheid te gebeuren. Verder verdienen de interacties met andere medicatie, naast diuretica in het bijzonder ACE remmers en NSAID's, aandacht (zie interacties onder farmacokinetiek). Op theoretische gronden is een voordeel van behandeling met ACE remming in geval van proteïnurie waarschijnlijk. Bij starten van ACE remming is profylactische verlaging van de lithiumdosering aan te bevelen. Of amiloride ook een rol zou kunnen spelen bij vertragen van progressie van lithiumnefropathie is niet bekend.

Aanbevelingen

- **Bij alle patiënten die lithium gebruiken wordt de nierfunctie twee maal per jaar gecontroleerd en vaker bij veranderingen in de vullingtoestand of relevante comedicatie (level 4)**
- **Voor de diagnose lithiumgeïnduceerde nefropathie is bij een typische presentatie een nierbiopt niet noodzakelijk (level 4)**
- **Bij een klaring van ≤ 40 ml/min wordt staken van lithium geadviseerd (level 3)**
- **Bij een klaring >40 ml/min wordt de nierfunctie vervolgd en wordt staken overwogen afhankelijk van de snelheid van achteruitgang (level 4)**
- **Aandacht voor anemie, calciumfosfaathuishouding en bloeddruk zoals gebruikelijk bij chronische nierinsufficiëntie, en voorzichtigheid met vitamine D suppletie, wordt geadviseerd (level 4)**
- **Bij proteïnurie valt behandeling met ACE remming te overwegen (level 4) Profylactische verlaging van de lithiumdosering en controle van de nierfunctie en spiegel na een week wordt geadviseerd (level 4)**
- **Behandeling met amiloride wordt bij gebrek aan bewijs voor een gunstig effect voor deze indicatie niet geadviseerd (level 4)**

3.3 Overige renale bijwerkingen

Nefrotisch syndroom

Naast de chronische nierinsufficiëntie op basis van tubulo-interstitiële nefritis komt ook door lithium geïnduceerd nefrotisch syndroom in zeldzame gevallen voor.^{91;92} Dit is slechts in case reports beschreven bij 20 patiënten.⁹² Bij 63% van de casus ontstond het nefrotisch syndroom in het eerste jaar van behandeling maar ook na jaren behandeling kan het nog voorkomen.⁹² Bij de meeste patiënten was de lithiumspiegel in de therapeutische range op het moment van ontstaan van het nefrotisch syndroom.⁹³ Het pathologisch beeld is meestal dat van minimal change nefropathie maar membraneuze glomerulopathie en FSGS zijn ook beschreven.⁹²⁻⁹⁴ Bij de FSGS gaat het mogelijk om een glomerulair beeld secundair aan het tubulo-interstitiële probleem.^{83;92} Het mechanisme van lithiumgeassocieerde glomerulaire (podocyt) schade is niet bekend. Staken van lithium geeft meestal binnen enkele weken remissie.⁹² Bij de patiënten bij wie lithium werd hervat ontstond opnieuw nefrotisch syndroom.⁹² Er is geen voordeel van behandeling met steroïden ten opzichte van alleen staken van lithium aangetoond.⁹¹ Geadviseerd wordt dan ook bij ontstaan van een nefrotisch syndroom tijdens lithiumgebruik het gebruik te staken en remissie af te wachten.

Niercysten en maligniteiten

Chronisch lithiumgebruik is geassocieerd met het ontstaan van cysten in de nieren. In een serie van Markowitz heeft meer dan 60% van de langdurig lithiumgebruikers (gemiddeld 14 jaar) histologisch cysten in de nier.⁷⁹ In een andere serie van patiënten met lithiumnefropathie op klinische gronden werd in 100% van de patiënten cysten aangetoond met MRI onderzoek.⁸⁴ Ook bij CT onderzoek en echografie kunnen deze cysten worden aangetoond.⁹⁵ In twee 'case' series wordt een relatie gesuggereerd tussen chronisch lithiumgebruik en het ontstaan van renale maligniteiten (ASN 2012).⁹⁶ Grotere epidemiologische analyses moeten deze relatie nog bevestigen. In dierexperimenten is aangetoond dat lithiumgebruik leidt tot proliferatie in de hoofdcellen van de verzamelbuis.⁵⁵ Een hypothese is dat persistent stimulerende van proliferatie van tubuluscellen leidt tot de vorming van cysten en eventueel zelfs maligniteiten.

De klinische consequentie van lithiumgeïnduceerde niercysten is onduidelijk. Er is op dit moment ook geen bewezen therapie. Een toegenomen incidentie van niertumoren is alleen in kleine series beschreven. Screening op (gecompliceerde) cysten en/of maligniteiten is daarom nog niet geïndiceerd.

Aanbevelingen

- **Bij ontstaan van een nefrotisch syndroom bij lithiumgebruikers wordt geadviseerd lithium te staken en remissie af te wachten (level 4)**

- **Het vinden van lithiumgeassocieerde niercysten heeft geen klinische consequenties**
- **Screening op niertumoren wordt, gezien het nog geringe bewijs voor een associatie met lithiumnefropathie, niet geadviseerd (level 4)**

4. Hyperparathyreoïdie en hypercalciëmie bij chronisch lithiumgebruik

Inleiding

Lithium veroorzaakt frequent hyperparathyreoïdie en hypercalciëmie. De gerapporteerde prevalentie varieert van 4,5 tot 35%.^{42;97;98} Een recente meta-analyse vond een 10% hogere waarde van parathyreoïd hormoon (PTH) en calcium bij lithiumgebruikers ten opzichte van controles.⁸ De man/vrouw verhouding bij lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie is 1/4.⁹⁹ Het serumcalcium en PTH stijgen al bij kortdurend gebruik.⁹⁸ Aanvankelijk is de stijging reversibel maar na langdurig gebruik daalt het calcium niet na staken van de lithium.⁹⁷ Het pathologisch beeld bij lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie is meestal bijschildklieradenoom (2/3) en soms bijschildklierhyperplasie (1/3).⁹⁸ In tegenstelling tot bij primaire hyperparathyreoïdie zijn bij lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie frequent meerdere bijschildklieren aangedaan (zowel hyperplasie als multipеле adenomen).^{99;100}

Pathogenese

Lithium remt de calciumgemedieerde inhibitie van de PTH secretie. Uit vitro onderzoek is gebleken dat in de aanwezigheid van lithium, een hogere concentratie calcium nodig is om PTH secretie te remmen.^{101;102} Bij de regulatie van PTH secretie door calcium speelt de 'calciumsensing' receptor (CASR) een belangrijke rol.

De CASR is een plasmamembraanreceptor van het G-proteïnegekoppelde type die onder andere tot expressie komt in de bijschildklier en in de nier.¹⁰² Deze receptor wordt voornamelijk geactiveerd door polyvalente kationen, maar ook lithium is een zwakke agonist.¹⁰³ Naast dit zwak stimulerende effect, heeft lithium een sterk remmend effect op de intracellulaire signaalcascade door inhibitie van het enzym inositolmonofosfatase.¹⁰⁴ Het netto effect van lithium op de CASR signalering is inhibitie. Het effect op de nier is het resultaat van zowel het effect van lithium op de CASR in de nier als het effect van het verhoogde PTH, welke beide leiden tot verminderde calciumexcretie.⁹⁹

De gevolgen van de inhibitie van de CASR signalering door lithium zijn een verhoogde calciumconcentratie in het bloed en een verminderde uitscheiding van calcium in de urine, analoog aan het beeld bij patiënten met een familiale hypocalciurische hypercalciëmie.^{105;106}

Diagnostiek

Lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie wordt vaker gemist dan de renale bijwerkingen en schildklierfunctiestoornissen.¹⁰⁷ Geadviseerd wordt voor starten van lithium calcium en PTH te controleren om een pre-existente subklinische primaire

hyperparathyreoïdie uit te sluiten.¹⁰⁸ De richtlijn bipolaire stoornissen adviseert vervolgens het serumcalcium halfjaarlijks te controleren na starten van lithium.¹⁰ Bij hypercalciëmie dient eerst een te hoge lithiumspiegel als oorzaak te worden uitgesloten.¹⁰⁸ Bij patiënten met gevorderde chronische nierinsufficiëntie op basis van lithiumnefropathie is het onderscheid tussen lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie en secundaire hyperparathyreoïdie bij de nierinsufficiëntie lastig te maken als het serumcalcium niet duidelijk verhoogd is. Op theoretische gronden lijkt voorzichtigheid met medicatie die het calcium verhoogt, zoals vitamine D en thiazidediuretica, aangewezen.

Meestal is de hypercalciëmie gering en asymptomatisch.¹⁰⁹ Symptomen van hypercalciëmie zijn moeheid, anorexie, misselijkheid en braken, obstipatie, spierzwakte, verkort QT interval en bij ernstige hypercalciëmie bradycardie, verwardheid en coma.¹¹⁰ De subtiele cognitieve en psychiatrische klachten (angst, depressie) van een licht verhoogd serumcalcium zijn juist bij lithiumgebruikers moeilijk te onderscheiden van de psychiatrische ziekte zelf. De polyurie bij door lithium veroorzaakte renale diabetes insipidus vergroot de kans op dehydratie met acute ernstige hypercalciëmie.⁹⁸

De waarde van beeldvorming van de bijnieren is onduidelijk omdat lithium zowel (multipole) adenomen als hyperplasie kan geven. Preoperatieve beeldvorming door middel van een sestamibi bijnieren scan wordt aanbevolen als een beperkte chirurgische exploratie wordt overwogen.¹⁰⁰ Recidief hypercalciëmie na minimaal invasieve chirurgie op basis van een enkel adenoom gevonden bij een dergelijke scan is echter beschreven.¹¹¹ Gezien het feit dat lithium zowel solitaire als multipole adenomen en hyperplasie kan geven, kan er ook met beeldvorming geen onderscheid worden gemaakt tussen primaire, lithiumgeassocieerde en nierinsufficiëntiegebonden (secundaire of tertiaire) hyperparathyreoïdie.

Behandeling

Behandelopties zijn staken van lithium en/of behandeling door middel van chirurgie of cinacalcet. Een belangrijke optie is ook voortgezet gebruik onder controle van het serumcalcium.

Het psychiatrisch voordeel van voortgezet lithiumgebruik moet worden afgewogen tegen het voordeel van verbetering of stabilisatie van hypercalciëmie en hyperparathyreoïdie bij staken ervan. Hierbij zal het voordeel van voortgezet gebruik vaak groter zijn. Beperken van de blootstelling aan lithium door verlagen van de dosis met behoud van een adequate spiegel is dan de eerste interventie. Bij asymptomatische lichte hypercalciëmie (voor albumine gecorrigeerd serumcalcium <3 mmol/l) kan worden volstaan met regelmatige controle onder voortgezet lithiumgebruik.¹⁰⁸

Indicaties voor chirurgische behandeling zijn voor lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie niet goed beschreven. Bij gebrek aan operatiecriteria specifiek voor lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie wordt gesuggereerd de criteria voor primaire hyperparathyreoïdie aan te houden.¹⁰⁸ Voor primaire hyperparathyreoïdie worden naast symptomatische hypercalciëmie een serumcalciumwaarde van meer dan 0,25 mmol/L boven de normaalwaarde, een verminderde nierfunctie (<60 ml/min), osteoporose (T-waarde bij dexta <-2,5 of osteoporotische fractuur) of hyperparathyreoïdie bij een leeftijd onder de 50 jaar als indicaties voor chirurgie gezien.¹¹² De indicatie nierinsufficiëntie is bij lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie niet goed toepasbaar omdat de oorzaak hiervan vaak lithiumnefropathie en niet een (milde) hypercalciëmie zal zijn. Het risico van osteoporose bij lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie is onduidelijk.^{113;114} Mogelijk neemt de botmassa juist toe bij lithiumgebruik.¹¹⁵ Screening op osteoporose wordt op grond van de beschikbare gegevens bij lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie niet aanbevolen.

De keuze voor een type chirurgische benadering is minder duidelijk dan bij primaire hyperparathyreoïdie gezien het hoge percentage patiënten met multiglandulaire ziekte en de kans op recidief bij persisterend lithiumgebruik. Sommigen suggereren altijd subtotale parathyreoïdectomie of totale parathyreoïdectomie met autotransplantatie uit te voeren ook bij (macroscopisch) uniglandulaire ziekte.¹¹⁶ Anderen adviseren meer beperkte chirurgie in verband met het risico op blijvende hypoparathyreoïdie bij uitgebreide operaties.^{116;117} In een kleine serie werden bij patiënten die beperkt werden geopereerd voor een enkel adenoom, met adequate (>50% en tot in het normale gebied) daling van het tijdens operatie gemeten PTH, geen recidieven gezien in 2 jaar follow-up.¹¹⁸ Na bereiken van normocalciëmie ontwikkelt een aanzienlijk deel van de geopereerde patiënten een recidief hyperparathyreoïdie (24% in een studie met 4,5 jaar follow-up), mogelijk door het effect van voortgezet lithiumgebruik op het overgebleven bijschildklierweefsel.¹¹⁶

Behandeling met het calcimimeticum cinacalcet, dat de 'calciumsensing' receptor in de bijschildklieren activeert waardoor de PTH secretie bij een lagere serum calciumwaarde geremd wordt, is op theoretische gronden een goede behandeling omdat het de lithiumgeassocieerde ongevoeligheid van de bijschildklieren voor calcium corrigeert.¹⁰⁸ Het effect van cinacalcet bij lithiumgeassocieerde hyperparathyreoïdie wordt slechts in enkele 'case' series beschreven.^{119;120} In deze studies werd een belangrijke daling van het serumcalcium en PTH gezien. Alle patiënten hadden ook een gestoorde nierfunctie (eGFR ~35 ml/min). Er zijn geen data over resultaten op langere termijn. Een voorkeur voor medicamenteuze behandeling boven operatie is dan ook nog niet aan te geven.

Aanbevelingen

- Voor starten van lithium wordt geadviseerd pre-existente hypercalciëmie en hyperparathyreoïdie uit te sluiten (level 4)
- Bij alle patiënten die lithium gebruiken wordt geadviseerd serumcalcium en PTH twee maal per jaar te controleren (level 4)
- Bij starten van vitamine D suppletie (bij secundaire hyperparathyreoïdie bij lithiumnefropathie) of een thiazidediureticum (bij lithiumgeassocieerde renale diabetes insipidus) wordt geadviseerd het serumcalcium te controleren (level 4)
- Bij hypercalciëmie wordt geadviseerd te streven naar de laagstmogelijke effectieve lithiumspiegel in overleg met behandelend psychiater (level 4)
- Bij asymptomatische lichte hypercalciëmie ($<0,25$ mmol/L boven normaalwaarde) volstaat regelmatige controle van calcium en PTH onder voortgezet lithiumgebruik (level 4)
- Bij symptomatische hypercalciëmie of stijging calcium $>0,25$ mmol/L boven normaalwaarde (level 4)
 - Uitsluiten toxische lithiumspiegel als oorzaak hiervan
 - Indien mogelijk lithium staken

Indien dit onvoldoende effect heeft of niet mogelijk is:

Chirurgische behandeling

- Indien beperkte chirurgie sestamibi scan preoperatief en intra-operatieve PTH meting (level 4)
- Overweeg (sub)totale parathyreoïdectomie (level 4)

Cinacalcet

- Bij contra-indicaties voor operatieve behandeling (level 4)

5. Acute Intoxicatie

Inleiding

Het aantal acute intoxicaties met lithium is beperkt. Het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum wordt ongeveer 100 maal per jaar benaderd in verband met mogelijk toxische blootstelling aan lithium (bron NVIC). Dit betreft niet alleen auto-intoxicaties, maar vaak ook ongewenste toename van de lithiumspiegel door uitdroging of medicatie-interacties (zie boven).

Pathofysiologie

Normaal wordt de piekspiegel bereikt binnen 2 uur na orale inname. Bij een acute overdosis kunnen de piekspiegels pas na 12 uur optreden vooral na inname van 'slowrelease' preparaten.^{121;122} De reactie van een patiënt op een bepaalde lithiumspiegel is afhankelijk van de duur dat de lithiumspiegel verhoogd is, de gemiddelde hoogte van de lithiumspiegel in die periode en de individuele gevoeligheid. Bij chronisch lithiumgebruik zijn de verschijnselen ernstiger bij een gegeven lithiumspiegel omdat de weefselconcentratie dan hoger is.¹²³ De effecten van lithiumintoxicatie bij een bepaalde lithiumspiegel kunnen dus erg wisselen per situatie.

De renale bijwerkingen van lithium kunnen de lithiumspiegel verder verhogen door respectievelijk verminderde lithiumfiltratie bij nierinsufficiëntie en toegenomen tubulaire terugresorptie van lithium bij ondervulling ten gevolge van renale diabetes insipidus. Als de lithiumspiegel eenmaal verhoogd is, kan een patiënt last krijgen van braken en diarree, wat tot verdere ondervulling leidt en daardoor een verdere afname van de lithiumpuitscheiding.

Diagnostiek

De meest voorkomende klachten zijn van gastro-intestinale aard. Patiënten presenteren zich vaak met misselijkheid, braken en diarree.^{12;124} Daarnaast kan lithium leiden tot veranderingen in het ECG, zoals QTc verlenging, ST depressies en T-top afwijkingen.^{12;13;124-126} Ook zijn sinusknopdisfunctie en syncope beschreven.¹²⁷⁻¹³⁰ Klinische effecten van de geleidingstoornissen zijn echter zeldzaam.^{125;131} Neurologische effecten treden over het algemeen pas later op omdat de penetratie van het centraal zenuwstelsel door lithium tijd kost. Symptomen kunnen zijn: traagheid, ataxie, verwardheid, dysarthrie en agitatie.^{12;132} Daarnaast kan sprake zijn van verhoogde neuromusculaire prikkelbaarheid welke tot uiting komt in tremoren, fasciculaties en myoclonieën.¹³³⁻¹³⁵ Ernstige lithiumintoxicatie kan leiden tot insulpen (inclusief status epilepticus), encefalopathie, coma en overlijden.¹³⁶⁻¹³⁸ Neurologische symptomen kunnen soms maanden tot jaren persisteren ondanks het normaliseren van de lithiumspiegel. Dit wordt het "Syndrome of Irreversible Lithium Effectuated NeuroToxicity" (SILENT) genoemd.¹³⁹⁻¹⁴⁴ Dit syndroom is waarschijnlijk

het gevolg van demyelinisatie op verschillende plekken in het centraal zenuwstelsel. Symptomen kunnen zijn: nystagmus, choreatische bewegingen, visusvermindering en myopathie.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Ten slotte zijn ook hyperthermie, hypothermie en leukopenie beschreven.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Differentiaal diagnostisch moet naast cerebrale aandoeningen (infecties, trauma, bloeding, infarcering, epilepsie) gedacht worden aan het serotonerg syndroom, het maligne neuroleptica syndroom, ethanol- en benzodiazepine onttrekking, intoxicatie met andere middelen, hypoglykemie en hyper- of hypothyreoïdie.

De diagnose wordt gesteld door het vaststellen van een verhoogde lithiumspiegel en het uitsluiten van andere oorzaken. Men dient zich te realiseren dat de gemeten concentratie niet de topspiegel hoeft te representeren en dat deze ook eerder of later kan (zijn) op(ge)treden. Bij acute intoxicaties correleert de lithiumspiegel niet goed met de kliniek.^{151;152} Symptomen kunnen beginnen vanaf serumconcentraties van 1.5 mmol/L en ernstige symptomen zijn te verwachten bij serumspiegels boven 2.5 mmol/L. Spiegels boven 3.5 mmol/L kunnen levensbedreigend zijn.^{12;13} Dit geldt voor spiegels afgenomen 12 uur na inname van lithium. Geadviseerd wordt om de lithiumconcentratie in de acute fase elke 2-4 uur te controleren.

Gezien de mogelijke effecten van lithium op nierfunctie, elektrolythuishouding, schildklierfunctie, bijschildklierfunctie en cardiale geleiding wordt geadviseerd om bij opname ook bloedonderzoek te verrichten naar kreatinine, natrium, kalium, osmolaliteit, TSH, calcium en albumine, evenals een ECG te maken.

Behandeling

De eerste behandeling bestaat uit het hemodynamisch stabiliseren van de patiënt. Handreikingen hiervoor vallen buiten de scope van deze richtlijn. Bij insulsten zijn benzodiazepines eerste keus.

Adequate vochttoediening is niet alleen belangrijk voor de hemodynamische stabilisatie maar ook om de klaring van lithium te stimuleren en hypernatriëmisches ontregeling van de mogelijke lithiumgeïnduceerde renale diabetes insipidus te voorkomen. Na snelle normalisatie van de volumestatus wordt geadviseerd patiënten 2-3 L/24h infuus te geven ter voorkoming van ondervulling. Plasmaconcentraties van natrium, lithium en vochtbalans moeten à 2-4 uur vervolgd worden. Als basis kan gekozen worden voor NaCl 0.9% maar bij lithiumgeïnduceerde renale diabetes insipidus moet soms gekozen worden voor een hypotone infusie. Geforceerde diurese lijkt de klaring niet significant te verhogen en wel risico van elektrolytstoornissen te geven.^{12;18;153}

Macrogol / Elektrolyten (bv Klean-prep, Colofort) toediening (0.5-2 L/uur gedurende 5 uur via een maagsonde) verlaagt de opname van lithium.¹⁵⁴ Deze behandeling is te

overwegen bij asymptomatische patiënten die zich presenteren binnen 3 uur na inname of bij inname van een grote hoeveelheid ´slowrelease´preparaat.

Omdat lithium een ion is met een geringe eiwitbinding en een relatief klein verdelingsvolume kan het goed verwijderd worden door middel van hemodialyse. Omdat de redistributie van lithium uit de cellen naar de bloedbaan traag is, ontstaat een forse rebound na dialyse.^{155;156} Ook kan nog persisterende resorptie van lithium uit de darm bestaan.^{122;157} Door patiënten langdurig en eventueel herhaaldelijk te dialyseren tot een lithiumspiegel van 1 mmol/L kan het rebound effect geminimaliseerd worden.^{12;85;126;158;159} Negen uur dialyse verwijdert 60% van de totale hoeveelheid lithium in het lichaam.¹⁶⁰ Alternatief is hemodialyse gevolgd door continue venoveneuze hemofiltratie (CVVH).^{159;161} Langdurige of frequente dialyse kent haar eigen complicaties, zoals hypofosfatemie, waarvoor dan ook gewaakt moet worden.¹⁶² Wegens het rebound effect moet de lithiumspiegel 6 uur na dialyse gecontroleerd worden.

Omdat lithium ook goed renaal geklaard kan worden lijkt dialyse alleen geïndiceerd bij zeer hoge lithiumconcentraties (>4 mmol/L) of bij ernstige symptomen waarvoor snelle daling van de spiegel gewenst is. Bij patiënten met een lagere lithiumconcentratie (2,5-4 mmol/L) kan dialyse overwogen worden als er sprake is van ernstige symptomatologie of een verminderde nierfunctie. Ook bij patiënten bij wie snelle rehydratie gecontra-indiceerd is, bijvoorbeeld patiënten met hartfalen, kan dialyse overwogen worden.¹⁶³⁻¹⁶⁸ Bij normale nierfunctie is de lithiumklaring 10-40 ml/min.¹⁷ Met peritoneale dialyse bedraagt de klaring 9-15 ml/min en bij hemodialyse 70-170 ml/min.^{12;126;153;168-170} Hierbij is de klaring vrijwel evenredig met de plasmaflow. Door de trage redistributie van lithium uit de cellen bedraagt de intracellulaire klaring bij hemodialyse slechts 10-13 ml/min.¹⁶³

Er is geen rol voor actieve kool bij de behandeling van lithiumintoxicaties omdat dit geen significante adsorptie van lithium geeft.^{158;171;172} Tevens is er geen routinematige rol voor maagspoelen meer bij intoxicaties.¹⁷³ Orale inname van natriumpolystyrensulfonaat (Resonium) verlaagt de plasmaspiegel van lithium.¹⁷⁴⁻¹⁷⁹ Dit gebeurt door zowel verminderde absorptie als een versnelde eliminatie van lithium. Gezien het beperkte effect en bijwerkingenprofiel wordt natriumpolystyrensulfonaat niet aangeraden als therapie bij lithiumintoxicatie.¹⁶⁰

De prognose van een acute lithiumintoxicatie is in de meeste gevallen goed.¹² Persisterende neurologische symptomen worden beschreven in het kader van SILENT (zie boven).

Aanbevelingen (level 4)

- **Hemodynamische stabilisatie en normalisatie volumestatus**
- **Insulten behandelen met benzodiazepines**

- **Laboratorium controles:**
 - **Bij binnenkomst: natrium, kalium, osmolaliteit, lithium, calcium, albumine, kreatinine, TSH**
 - **Controles à 2-4 uur: lithium, natrium**
- **Aanvullend onderzoek: electrocardiogram, temperatuur, diurese**
- **Bij adequate nierfunctie 2,5 L/ 24 uur NaCl 0,9% infuus ter bevordering van lithiumuitscheiding. Samenstelling en volume van infuus aanpassen aan eventuele renale diabetes insipidus of verminderde nierfunctie (Level 4)**
- **Overweeg macrogol/elektrolyten via maagsonde (0,5-2L/uur gedurende 5 uur) bij asymptomatische patiënten die zich binnen 3 uur na inname lithium presenteren (Level 3)**

Indicaties Hemodialyse^{11;12}	
[Lithium]	
> 4.0 mmol/L	- Altijd
2.5-4.0 mmol/L	- Ernstige neurologische symptomen of - Nierinsufficiëntie of - Hemodynamische instabiliteit
1.5 – 2.5 mmol/L	- (Pre) terminale nierinsufficiëntie of - [Li] 30 uur na opname > 1 mmol/L en hoger dan de voor die patiënt geldende therapeutische spiegel

Referenties

1. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 217-222
2. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J *et al.* Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 385-395
3. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1805-1819
4. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD003013
5. Vestergaard P, Schou M. Lithium treatment in Aarhus. 1. Prevalence. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 99-100
6. Wilting I, Souverein PC, Nolen WA, Egberts AC, Heerdink ER. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005. *J Affect Disord* 2008; 111: 94-99
7. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs* 2009; 23: 397-418
8. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 721-728
9. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 2009; 23: 331-349
10. Nolen WA, Kupka RW, Schulte PFJ *et al.* Richtlijn Bipolaire stoornissen. Richtlijncommissie bipolaire stoornissen van de Commissie Kwaliteitszorg van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Tweede, herziene versie. 2008. Ref Type: Generic
11. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666-674
12. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. (Report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q J Med* 1978; 47: 123-144
13. Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 172-191
14. Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N *et al.* Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 325-330

15. Ehrlich BE, Diamond JM. Lithium, membranes, and manic-depressive illness. *J Membr Biol* 1980; 52: 187-200
16. Terhaag B, Scherber A, Schaps P, Winkler H. The distribution of lithium into cerebrospinal fluid, brain tissue and bile in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978; 16: 333-335
17. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging* 2000; 16: 165-177
18. Baldessarini RJ, Lipinski JF. Lithium salts: 1970-1975. *Ann Intern Med* 1975; 83: 527-533
19. Goodnick PJ, Fieve RR, Meltzer HL, Dunner DL. Lithium elimination half-life and duration of therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 47-50
20. Boer WH, Fransen R, Shirley DG, Walter SJ, Boer P, Koomans HA. Evaluation of the lithium clearance method: direct analysis of tubular lithium handling by micropuncture. *Kidney Int* 1995; 47: 1023-1030
21. Greger R. Possible sites of lithium transport in the nephron. *Kidney Int Suppl* 1990; 28: S26-S30
22. Thomsen K, Schou M. Renal lithium excretion in man. *Am J Physiol* 1968; 215: 823-827
23. Hayslett JP, Kashgarian M. A micropuncture study of the renal handling of lithium. *Pflugers Arch* 1979; 380: 159-163
24. Corman B, Roinel N, de RC. Dependence of water movement on sodium transport in kidney proximal tubule: a microperfusion study substituting lithium for sodium. *J Membr Biol* 1981; 62: 105-111
25. Thomsen K, Leyssac PP. Acute effects of various diuretics on lithium clearance. Studies in rats on medium and low sodium diet. *Ren Physiol* 1986; 9: 1-8
26. Thomsen K. The renal handling of lithium: relation between lithium clearance, sodium clearance and urine flow in rats with diabetes insipidus. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1977; 40: 491-496
27. Atherton JC, Doyle A, Gee A *et al.* Lithium clearance: modification by the loop of Henle in man. *J Physiol* 1991; 437: 377-391
28. Forrest JN, Jr., Cohen AD, Torretti J, Himmelhoch JM, Epstein FH. On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. *J Clin Invest* 1974; 53: 1115-1123
29. Kirchner KA. Lithium as a marker for proximal tubular delivery during low salt intake and diuretic infusion. *Am J Physiol* 1987; 253: F188-F196
30. Boer WH, Joles JA, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Decreased lithium clearance due to distal tubular lithium reabsorption in sodium-depleted dogs. *Ren Physiol* 1987; 10: 65-68

31. Boer WH, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Acute effects of thiazides, with and without carbonic anhydrase inhibiting activity, on lithium and free water clearance in man. *Clin Sci (Lond)* 1989; 76: 539-545
32. Wetzels JF, van Bergeijk JD, Hoitsma AJ, Huysmans FT, Koene RA. Triamterene increases lithium excretion in healthy subjects: evidence for lithium transport in the cortical collecting tubule. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 939-942
33. Kellenberger S, Gautschi I, Schild L. A single point mutation in the pore region of the epithelial Na⁺ channel changes ion selectivity by modifying molecular sieving. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 4170-4175
34. Birch NJ, Hullin RP. Lithium and the kidney. *Br Med J* 1980; 280: 1148-1149
35. Reiss RA, Haas CE, Karki SD, Gumbiner B, Welle SL, Carson SW. Lithium pharmacokinetics in the obese. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 392-398
36. Beutler JJ, Boer WH, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Comparative study of the effects of furosemide, ethacrynic acid and bumetanide on the lithium clearance and diluting segment reabsorption in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 768-772
37. Dunner DL. Drug interactions of lithium and other antimanic/mood-stabilizing medications. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 5: 38-43
38. Harvey NS, Merriman S. Review of clinically important drug interactions with lithium. *Drug Saf* 1994; 10: 455-463
39. Teitelbaum M. A significant increase in lithium levels after concomitant ACE inhibitor administration. *Psychosomatics* 1993; 34: 450-453
40. Sands JM, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 2006; 144: 186-194
41. Boton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 329-345
42. Presne C, Fakhouri F, Noel LH *et al.* Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585-592
43. Gitlin M. Lithium and the kidney: an updated review. *Drug Saf* 1999; 20: 231-243
44. Bendz H, Sjodin I, Aurell M. Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more. A controlled, prospective lithium-withdrawal study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 457-460
45. Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry* 2001; 16: 199-206
46. Knoers NV, Deen PM. Aquaporin molecular biology and clinical abnormalities of the water transport channels. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 428-434
47. Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: emerging new aspects. *Kidney Int* 1998; 54: 1041-1051

48. Kwon TH, Laursen UH, Marples D *et al.* Altered expression of renal AQPs and Na(+) transporters in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F552-F564
49. Rao R, Hao CM, Breyer MD. Hypertonic stress activates glycogen synthase kinase 3beta-mediated apoptosis of renal medullary interstitial cells, suppressing an NFkappaB-driven cyclooxygenase-2-dependent survival pathway. *J Biol Chem* 2004; 279: 3949-3955
50. Rao R, Zhang MZ, Zhao M *et al.* Lithium treatment inhibits renal GSK-3 activity and promotes cyclooxygenase 2-dependent polyuria. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F642-F649
51. Rao R, Patel S, Hao C, Woodgett J, Harris R. GSK3beta mediates renal response to vasopressin by modulating adenylate cyclase activity. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 428-437
52. Kuure S, Popsueva A, Jakobson M, Sainio K, Sariola H. Glycogen synthase kinase-3 inactivation and stabilization of beta-catenin induce nephron differentiation in isolated mouse and rat kidney mesenchymes. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1130-1139
53. Jackson BA, Edwards RM, Dousa TP. Lithium-induced polyuria: effect of lithium on adenylate cyclase and adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase in medullary ascending limb of Henle's loop and in medullary collecting tubules. *Endocrinology* 1980; 107: 1693-1698
54. Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PM. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylate cyclase activity. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1063-1072
55. Christensen BM, Kim YH, Kwon TH, Nielsen S. Lithium treatment induces a marked proliferation of primarily principal cells in rat kidney inner medullary collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F39-F48
56. Laursen UH, Pihakaski-Maunsbach K, Kwon TH, Ostergaard JE, Nielsen S, Maunsbach AB. Changes of rat kidney AQP2 and Na,K-ATPase mRNA expression in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 97: e1-16
57. Kim YH, Kwon TH, Christensen BM *et al.* Altered expression of renal acid-base transporters in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F1244-F1257
58. Christensen BM, Marples D, Kim YH, Wang W, Frokiaer J, Nielsen S. Changes in cellular composition of kidney collecting duct cells in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286: C952-C964
59. Christensen S, Kusano E, Yusufi AN, Murayama N, Dousa TP. Pathogenesis of nephrogenic diabetes insipidus due to chronic administration of lithium in rats. *J Clin Invest* 1985; 75: 1869-1879
60. Klein JD, Gunn RB, Roberts BR, Sands JM. Down-regulation of urea transporters in the renal inner medulla of lithium-fed rats. *Kidney Int* 2002; 61: 995-1002

61. Bendz H. Kidney function in a selected lithium population. A prospective, controlled, lithium-withdrawal study. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 451-463
62. Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 270-276
63. Kortenoeven ML, Li Y, Shaw S *et al.* Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* 2009; 76: 44-53
64. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. Fifth edition, 765-772. 2001. McGraw-Hill.
Ref Type: Generic
65. Bedford JJ, Leader JP, Jing R *et al.* Amiloride restores renal medullary osmolytes in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F812-F820
66. Battle DC, von Riotte AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 1985; 312: 408-414
67. Kosten TR, Forrest JN. Treatment of severe lithium-induced polyuria with amiloride. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 1563-1568
68. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G *et al.* Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1324-1331
69. Crawford JD, Kennedy GC, Hill LE. Clinical results of treatment of diabetes insipidus with drugs of the chlorothiazide series. *N Engl J Med* 1960; 262: 737-743
70. Earley LE, Orloff J. The mechanism of antidiuresis associated with the administration of hydrochlorothiazide to patients with vasopressin-resistant diabetes insipidus. *J Clin Invest* 1962; 41: 1988-1997
71. Magaldi AJ. New insights into the paradoxical effect of thiazides in diabetes insipidus therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1903-1905
72. van Gerven HA, Boer WH. [Polyuria and polydipsia due to renal diabetes insipidus during the use of lithium]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 1705-1709
73. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A. Hyponatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 1996; 124: 197-203
74. Wetzels JF, Kiemeneij LA, Swinkels DW, Willems HL, den HM. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* 2007; 72: 632-637
75. Lepkifker E, Sverdlik A, Iancu I, Ziv R, Segev S, Kotler M. Renal insufficiency in long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 850-856
76. Paul R, Minay J, Cardwell C, Fogarty D, Kelly C. Meta-analysis of the effects of lithium usage on serum creatinine levels. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1425-1431
77. Bendz H, Schon S, Attman PO, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 2010; 77: 219-224

78. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977; 12: 205-213
79. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1439-1448
80. Jorgensen F, Larsen S, Spanager B *et al.* Kidney function and quantitative histological changes in patients on long-term lithium therapy. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 455-462
81. Hetmar O, Brun C, Clemmesen L, Ladefoged J, Larsen S, Rafaelsen OJ. Lithium: long-term effects on the kidney--II. Structural changes. *J Psychiatr Res* 1987; 21: 279-288
82. Aurell M, Svalander C, Wallin L, Alling C. Renal function and biopsy findings in patients on long-term lithium treatment. *Kidney Int* 1981; 20: 663-670
83. Santella RN, Rimmer JM, MacPherson BR. Focal segmental glomerulosclerosis in patients receiving lithium carbonate. *Am J Med* 1988; 84: 951-954
84. Farres MT, Ronco P, Saadoun D *et al.* Chronic lithium nephropathy: MR imaging for diagnosis. *Radiology* 2003; 229: 570-574
85. Jacobsen NO, Olesen OV, Thomsen K, Ottosen PD, Olsen S. Early changes in renal distal convoluted tubules and collecting ducts of lithium-treated rats: light microscopy, enzyme histochemistry, and 3H-thymidine autoradiography. *Lab Invest* 1982; 46: 298-305
86. Walker RG, Escott M, Birchall I, Dowling JP, Kincaid-Smith P. Chronic progressive renal lesions induced by lithium. *Kidney Int* 1986; 29: 875-881
87. Levine S, Saltzman A, Katof B, Meister A, Cooper TB. Prevention of lithium nephrotoxicity in a novel one-hour model in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 138: 34-39
88. Walker RG, Davies BM, Holwill BJ, Dowling JP, Kincaid-Smith P. A clinico-pathological study of lithium nephrotoxicity. *J Chronic Dis* 1982; 35: 685-695
89. Burrows GD, Davies B, Kincaid-Smith P. Unique tubular lesion after lithium. *Lancet* 1978; 1: 1310
90. Raja M. Lithium and kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf* 2011; 6: 291-303
91. Tam VK, Green J, Schwieger J, Cohen AH. Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 715-720
92. Bosquet S, Descombes E, Gauthier T, Fellay G, Regamey C. Nephrotic syndrome during lithium therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2728-2731
93. Wood IK, Parmelee DX, Foreman JW. Lithium-induced nephrotic syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 84-87
94. Schreiner A, Waldherr R, Rohmeiss P, Hewer W. Focal segmental glomerulosclerosis and lithium treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 834

95. Di Salvo DN, Park J, Laing FC. Lithium nephropathy: unique sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2012; 31: 637-644
96. Rookmaaker MB, gerven HAJM, Goldschmeding R, Boer WH. Solid renal tumours of collecting duct origin in patients on chronic lithium therapy. *CKJ* 2012; 5: 412-415
97. Bendz H, Sjodin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996; 240: 357-365
98. McHenry CR, Lee K. Lithium therapy and disorders of the parathyroid glands. *Endocr Pract* 1996; 2: 103-109
99. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 317-323
100. Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG. Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg* 2009; 33: 2314-2323
101. Brown EM. Lithium induces abnormal calcium-regulated PTH release in dispersed bovine parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1046-1048
102. Riccardi D, Gamba G. The many roles of the calcium-sensing receptor in health and disease. *Arch Med Res* 1999; 30: 436-448
103. Hofer AM, Brown EM. Extracellular calcium sensing and signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 530-538
104. Lenox RH, Wang L. Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 135-144
105. Mak TW, Shek CC, Chow CC, Wing YK, Lee S. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3857-3859
106. Hendy GN, Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DE. Mutations of the calcium-sensing receptor (CASR) in familial hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat* 2000; 16: 281-296
107. Houweling BM, Twigt BA, Regeer EJ, Kupka RW, Valk GD, Vriens MR. [Lithium-induced hyperparathyroidism]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012; 156: A4091
108. Broome JT, Solorzano CC. Lithium use and primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2011; 17 Suppl 1: 31-35
109. Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? *J Affect Disord* 2013; 146: 151-157
110. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med* 2004; 115: 69-6
111. Perera N, Gluch L, Crawford BA. Misleading parathyroid sestamibi scan in lithium users. *Intern Med J* 2009; 39: 556-557

112. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011; 365: 2389-2397
113. Nordenstrom J, Elvius M, Bagedahl-Strindlund M, Zhao B, Topping O. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long-term with lithium. *Metabolism* 1994; 43: 1563-1567
114. Christiansen C, Baastrup PC, Transbol I. Development of 'primary' hyperparathyroidism during lithium therapy: longitudinal study. *Neuropsychobiology* 1980; 6: 280-283
115. Zamani A, Omrani GR, Nasab MM. Lithium's effect on bone mineral density. *Bone* 2009; 44: 331-334
116. Jarhult J, Ander S, Asking B *et al.* Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97: 1680-1685
117. Varhaug JE. Long-term results of surgery for lithium-associated hyperparathyroidism (Br J Surg 2010; 97:1680-1685). *Br J Surg* 2010; 97: 1685-1686
118. Marti JL, Yang CS, Carling T *et al.* Surgical approach and outcomes in patients with lithium-associated hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3465-3471
119. Sloand JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 832-837
120. Gregoor PS, de Jong GM. Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney Int* 2007; 71: 470
121. Ward ME, Musa MN, Bailey L. Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 280-285
122. Dupuis RE, Cooper AA, Rosamond LJ, Campbell-Bright S. Multiple delayed peak lithium concentrations following acute intoxication with an extended-release product. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 356-360
123. Waring WS. Management of lithium toxicity. *Toxicol Rev* 2006; 25: 221-230
124. Reisberg B, GERSHON S. Side effects associated with lithium therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 879-887
125. Offerman SR, Alsop JA, Lee J, Holmes JF. Hospitalized lithium overdose cases reported to the California Poison Control System. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 443-448
126. Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med* 1994; 97: 383-389
127. White B, Larry J, Kantharia BK. Protracted presyncope and profound bradycardia due to lithium toxicity. *Int J Cardiol* 2008; 125: e48-e50
128. Farag S, Watson RD, Honeybourne D. Symptomatic junctional bradycardia due to lithium intoxication in patient with previously normal electrocardiogram. *Lancet* 1994; 343: 1371

129. Hagman A, Arnman K, Ryden L. Syncope caused by lithium treatment. Report on two cases and a prospective investigation of the prevalence of lithium-induced sinus node dysfunction. *Acta Med Scand* 1979; 205: 467-471
130. Palileo EV, Coelho A, Westveer D, Dhingra R, Rosen KM. Persistent sinus node dysfunction secondary to lithium therapy. *Am Heart J* 1983; 106: 1443-1444
131. Demers RG, Heninger GR. Electrocardiographic T-wave changes during lithium carbonate treatment. *JAMA* 1971; 218: 381-386
132. Solomon K, Vickers R. Dysarthria resulting from lithium carbonate. A case report. *JAMA* 1975; 231: 280
133. Pamphlett RS, Mackenzie RA. Severe peripheral neuropathy due to lithium intoxication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 656
134. Brust JC, Hammer JS, Challenor Y, Heaton EB, Lesser RP. Acute generalized polyneuropathy accompanying lithium poisoning. *Ann Neurol* 1979; 6: 360-362
135. Julien J, Vallat JM, Laguëny A, Vital C. Myopathy and cerebellar syndrome during acute poisoning with lithium carbonate. *Muscle Nerve* 1979; 2: 240
136. Vacaflor L, Lehmann HE, Ban TA. Side effects and teratogenicity of lithium carbonate treatment. *J Clin Pharmacol J New Drugs* 1970; 10: 387-389
137. ROBERTS EL. A case of chronic mania treated with lithium citrate and terminating fatally. *Med J Aust* 1950; 2: 261-262
138. Demers R, Lukesh R, Prichard J. Convulsion during lithium therapy. *Lancet* 1970; 2: 315-316
139. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 38-49
140. Schou M. Long-lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 70: 594-602
141. Von HB, Hoenich NA, Leigh RJ *et al.* Permanent neurological sequelae despite haemodialysis for lithium intoxication. *Br Med J* 1972; 4: 757-759
142. Warick LH. Lithium poisoning. Report of a case with neurologic, cardiac and hepatic sequelae. *West J Med* 1979; 130: 259-263
143. Uchigata M, Tanabe H, Hasue I, Kurihara M. Peripheral neuropathy due to lithium intoxication. *Ann Neurol* 1981; 9: 414
144. Apte SN, Langston JW. Permanent neurological deficits due to lithium toxicity. *Ann Neurol* 1983; 13: 453-455
145. PETERS HA. Lithium intoxication producing chorea athetosis with recovery. *Wis Med J* 1949; 48: 1075
146. COATS DA, TRAUTNER EM, GERSHON S. The treatment of lithium poisoning. *Australas Ann Med* 1957; 6: 11-15

147. STERN RL. Severe lithium chloride poisoning with complete recovery; report of case. *J Am Med Assoc* 1949; 139: 710
148. Follezou JY, Bleibel JM. Reduction of temperature and lithium poisoning. *N Engl J Med* 1985; 313: 1609
149. Green ST, Dunn FG. Severe leucopenia in fatal lithium poisoning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 517
150. Granoff AL, Davis JM. Heal illness syndrome and lithium intoxication. *J Clin Psychiatry* 1978; 39: 103-107
151. Speirs J, Hirsch SR. Severe lithium toxicity with "normal" serum concentrations. *Br Med J* 1978; 1: 815-816
152. Amdisen A. Clinical features and management of lithium poisoning. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988; 3: 18-32
153. O'Connor J, Gleeson J. Acute lithium intoxication: peritoneal dialysis or forced diuresis? *N Z Med J* 1982; 95: 790-791
154. Smith SW, Ling LJ, Halstenson CE. Whole-bowel irrigation as a treatment for acute lithium overdose. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 536-539
155. Friedberg RC, Spyker DA, Herold DA. Massive overdoses with sustained-release lithium carbonate preparations: pharmacokinetic model based on two case studies. *Clin Chem* 1991; 37: 1205-1209
156. Bosinski T, Bailie GR, Eisele G. Massive and extended rebound of serum lithium concentrations following hemodialysis in two chronic overdose cases. *Am J Emerg Med* 1998; 16: 98-100
157. Goodman JW, Goldfarb DS. The role of continuous renal replacement therapy in the treatment of poisoning. *Semin Dial* 2006; 19: 402-407
158. Linakis JG, Lacouture PG, Eisenberg MS *et al.* Administration of activated charcoal or sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) as gastric decontamination for lithium intoxication: an animal model. *Pharmacol Toxicol* 1989; 65: 387-389
159. Beckmann U, Oakley PW, Dawson AH, Byth PL. Efficacy of continuous venovenous hemodialysis in the treatment of severe lithium toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 393-397
160. Scharman EJ. Methods used to decrease lithium absorption or enhance elimination. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 601-608
161. Meyer RJ, Flynn JT, Brophy PD *et al.* Hemodialysis followed by continuous hemofiltration for treatment of lithium intoxication in children. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1044-1047
162. Zabaneh RI, Ejaz AA, Khan AA, Nawab ZM, Leehey DJ, Ing TS. Use of a phosphorus-enriched dialysis solution to hemodialyze a patient with lithium intoxication. *Artif Organs* 1995; 19: 94-95

163. Clendeninn NJ, Pond SM, Kaysen G, Barraza JJ, Farrell T, Becker CE. Potential pitfalls in the evaluation of the usefulness of hemodialysis for the removal of lithium. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 341-352
164. Garella S. Extracorporeal techniques in the treatment of exogenous intoxications. *Kidney Int* 1988; 33: 735-754
165. Simard M, Gumbiner B, Lee A, Lewis H, Norman D. Lithium carbonate intoxication. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149: 36-46
166. DePaulo JR, Jr. Lithium. *Psychiatr Clin North Am* 1984; 7: 587-599
167. Hauger RL, O'Connor KA, Yudofsky S, Meltzer HL. Lithium toxicity: when is hemodialysis necessary? *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 515-517
168. Fennes AZ, Emmett M, White MG. Lithium intoxication associated with acute renal failure. *South Med J* 1984; 77: 1472-1474
169. Wilson JH, Donker AJ, van der Hem GK, Wientjes J. Peritoneal dialysis for lithium poisoning. *Br Med J* 1971; 2: 749-750
170. Clendeninn NJ, Pond SM, Kaysen G, Barraza JJ, Farrell T, Becker CE. Potential pitfalls in the evaluation of the usefulness of hemodialysis for the removal of lithium. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982; 19: 341-352
171. Linakis JG, Eisenberg MS, Lacouture PG *et al.* Multiple-dose sodium polystyrene sulfonate in lithium intoxication: an animal model. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 38-40
172. Favin FD, Klein-Schwartz W, Oderda GM, Rose SR. In vitro study of lithium carbonate adsorption by activated charcoal. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988; 26: 443-450
173. Vale JA, Kulig K. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42: 933-943
174. Ghannoum M, Lavergne V, Yue CS, Ayoub P, Perreault MM, Roy L. Successful treatment of lithium toxicity with sodium polystyrene sulfonate: a retrospective cohort study. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48: 34-41
175. Linakis JG, Hull KM, Lee CM, Maher TJ, Lewander WJ, Lacouture PG. Effect of delayed treatment with sodium polystyrene sulfonate on serum lithium concentrations in mice. *Acad Emerg Med* 1995; 2: 681-685
176. Linakis JG, Hull KM, Lacouture PG, Lockhart GR, Lewander WJ, Maher TJ. Sodium polystyrene sulfonate treatment for lithium toxicity: effects on serum potassium concentrations. *Acad Emerg Med* 1996; 3: 333-337
177. Belanger DR, Tierney MG, Dickinson G. Effect of sodium polystyrene sulfonate on lithium bioavailability. *Ann Emerg Med* 1992; 21: 1312-1315
178. Gehrke JC, Watling SM, Gehrke CW, Zumwalt R. In-vivo binding of lithium using the cation exchange resin sodium polystyrene sulfonate. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 37-38

179. Watling SM, Gehrke JC, Gehrke CW, Zumwalt R, Pribble J. In vitro binding of lithium using the cation exchange resin sodium polystyrene sulfonate. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 294-296