

Controles bij de behandeling met lithium: de richtlijn en de klinische praktijk

L.M. VAN DE BEEK, M.A. OUWENS, P.L. DE VRIES, J.W. HUMMELEN

ACHTERGROND Lithium kan bijwerkingen hebben op de schildklier en de nieren. Om dit te controleren dienen de spiegels van lithium, creatinine en thyroïdstimulerend hormoon (TSH) regelmatig gecontroleerd te worden.

DOEL Onderzoeken bij zowel psychiaters als huisartsen of zij de controles van lithiumspiegel, creatinine- en TSH-waarde twee keer per jaar verrichten conform de Richtlijn bipolaire stoornissen van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (2001).

METHODE Het onderzoek werd uitgevoerd op basis van de gegevens die het klinisch-chemisch laboratorium had over lithiumcontroles van 2004 in huisartsenpraktijken en de ggz in de regio Apeldoorn, een regio met ongeveer 250.000 inwoners.

RESULTATEN Ruim 11% van de psychiaters en bijna een kwart van de huisartsen controleerde de lithiumspiegels niet zo frequent als werd geadviseerd door de richtlijn uit 2001. De huisartsen controleerden significant minder vaak dan de psychiaters. Creatinine- en TSH-waarden werden zowel door de huisartsen als door de psychiaters minder vaak gecontroleerd dan de richtlijn aangeeft, creatinine respectievelijk bij 65,8 en 61,2% en TSH bij 68,3 en 58%.

CONCLUSIE Onze aanbeveling is om een waarschuwingssysteem in te stellen vanuit het laboratorium dat de arts informeert wanneer een patiënt een controle heeft gemist. Een andere overweging is om lithium alleen door psychiaters voor te laten schrijven en niet door huisartsen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)6, 367-373]

TREFWOORDEN bipolaire stoornissen, huisarts, lithium, richtlijn

Lithium wordt wereldwijd voorgeschreven voor bipolaire stoornissen en unipolaire depressies. In Nederland was tussen 1998 en 2005 de incidentie van lithiumgebruik 0,2 patiënten per 1000 personen per jaar (Wilting e.a. 2008). Het langdurig gebruik van lithium kan een negatieve invloed hebben op de schildklier en 5-35% van de patiënten krijgt hypothyreoïdie (Hirschfeld e.a. 2002; Johnston & Eagles 1999). Tevens kan het effecten hebben op de nierfunctie: ongeveer 20% van de patiënten heeft last van polyurie (Yatham e.a. 2005). Mogelijk kan het uiteindelijk zelfs leiden tot nierinsufficiëntie (Gitlin 1999). Een te hoge lithi-

umspiegel kan ernstige lichamelijke gevolgen hebben (De Vries 2001). Het is dan ook belangrijk dat de spiegels van lithium, net als die van creatinine en TSH, regelmatig gecontroleerd worden.

Meerdere landen hebben een richtlijn voor de behandeling van bipolaire stoornissen. Deze bevatten verschillende aanbevelingen over wat er in het bloed bepaald zou moeten worden en hoe vaak dit dient te gebeuren (zie tabel 1). Ondanks de verschillen in de richtlijnen is het minimumaantal controles voor lithium tweemaal per jaar en voor creatinine en TSH eenmaal per jaar. De Richtlijn bipolaire stoornissen van de Nederlandse Ver-

TABEL 1 Internationale aanbevelingen voor de jaarlijkse frequentie van bloedcontroles bij patiënten met bipolaire stoornissen die behandeld worden met lithium

	Aantal lithiumcontroles	Aantal creatininecontroles	Aantal TSH-controles
Nederland (Nolen e.a. 2001)	2	2	2
VS (Hirschfeld e.a. 2002)	2	1-2	1-2
Canada (Yatham e.a. 2005)	2-4	1	1
Groot-Brittannië (Goodwin 2003)	2-4	1	1
Duitsland (DGPPN 2007)	4	4	4
Denemarken (Licht e.a. 2003)	4	4	2

TSH = thyroïdstimulerend hormoon.

eniging voor Psychiatrie (Nolen e.a. 2001) adviseert lithium-, creatinine- en TSH-spiegel ten minste twee keer per jaar te controleren.

Richtlijn Recent is er een nieuwe Richtlijn bipolaire stoornissen verschenen (Nolen e.a. 2008). Ook hierin wordt aangegeven dat de lithiumspiegels, de nier- en de schildklierfunctie minimaal tweemaal per jaar gecontroleerd dienen te worden. Deze richtlijn geeft aan tevens in eenzelfde frequentie de elektrolyten te controleren. Ook zijn de geadviseerde bepalingen van de nier- en schildklierfunctie uitgebreider dan in de richtlijn van 2001.

De Richtlijn bipolaire stoornissen (2001) adviseert dat het voorschrijven van lithium alleen zou moeten gebeuren door een psychiater. In de praktijk is dit echter niet het geval. Een kleine groep patiënten krijgt lithium voorgeschreven door de huisarts. Onderzoek laat zien dat huisartsen over het algemeen minder vaak lithium-, creatinine- en TSH-waarden controleren (Kehoe & Mander 1992; Ryman 1997) dan psychiaters. Uit ander onderzoek blijkt dat er vaker verhoogde lithiumspiegels gevonden worden in een groep patiënten die door een huisarts werd gecontroleerd (Master-ton e.a. 1998).

Vraagstelling De vraagstelling van ons onderzoek was of de frequentie van de controles van de lithium-, creatinine- en TSH-spiegel door huisartsen en psychiaters in de klinische praktijk overeenkomt met de Richtlijn bipolaire stoornissen van de NVvP (2001). Aangezien de beschikbare gegevens inzake de uitgevoerde controles uit

2004 stammen, hebben wij de richtlijn uit 2001 als uitgangspunt bij de beantwoording van de vraagstelling genomen.

In onze ervaring met de behandeling van patiënten die eerder met lithium werden behandeld, wordt de frequentie van controles volgens de richtlijn regelmatig niet behaald. Dit leidde tot de hypothese dat de frequentie waarmee lithium-, creatinine- en TSH-spiegels in de klinische praktijk door psychiaters gecontroleerd worden, lager is dan de richtlijn aangeeft en dat dit nog vaker het geval is bij huisartsen. Verder verwachtten wij dat patiënten die door de huisartsen gecontroleerd worden, gemiddeld lagere lithiumwaarden hebben, omdat huisartsen vaker profylactisch lithium voorschrijven, terwijl psychiaters ook lithium voorschrijven tijdens de acute fases van de behandeling.

METHODE

Het onderzoek werd uitgevoerd op basis van de gegevens die het klinisch-chemisch laboratorium had over lithiumcontroles in huisartsenpraktijken en de ggz in de regio van Apeldoorn en omgeving. Deze regio telt ongeveer 250.000 mensen. Het aantal huisartsen in de regio ligt rond de 100; het aantal psychiaters dat bij het onderzoek betrokken was, bedroeg 37. Vrijwel alle biochemische bepalingen in de regio vinden in dit laboratorium plaats. De gegevens bevatten alle lithium-, TSH- en creatinebepalingen die in dit laboratorium waren gedaan in de periode van 1 januari 2003 tot 1 juli 2005. Het onderzoek richtte zich op de frequentie van lithium-, creatinine- en TSH-

controles in 2004 van patiënten die gedurende geheel 2004 werden behandeld met lithium.

Om een goed beeld te kunnen krijgen van de frequentie van de controles was het belangrijk dat het onderzoek patiënten betrof die op 1 januari 2004 reeds ingesteld waren op lithium. Er werd aangenomen dat het vier maanden duurt voordat een patiënt goed is ingesteld op lithium. Met dit uitgangspunt in gedachten werd een groep patiënten geselecteerd die ten minste één lithiumcontrole had tussen 1 januari 2003 en 1 september 2003. Om er zo zeker mogelijk van te zijn dat patiënten niet gestopt waren met het gebruik van lithium in 2004, moesten zij ook ten minste één controle gehad hebben tussen 1 januari 2005 en 1 juli 2005. Gegevens van patiënten (n = 9) die meer dan 10 keer waren onderzocht in 2004 werden geëxcludeerd. In deze gevallen ging het waarschijnlijk om patiënten die moeilijk in te stellen waren op lithium of bij wie de instelperiode voor stabiele spiegels langer duurde dan vier maanden. Het ging hier dus niet om reguliere, langdurige behandelingen, maar deze bepalingen zouden wel de resultaten kunnen vertekenen.

De eerste lithiumbepaling werd gebruikt om vast te stellen of een patiënt door de huisarts of door de psychiater werd gecontroleerd. Omdat de Richtlijn bipolaire stoornissen (2001) voorschrijft dat de spiegels van lithium, creatinine en TSH ten minste twee keer per jaar gecontroleerd dienen te worden, werden de controles in twee groepen ver-

deeld: een groep bestond uit patiënten die 0 of 1 controle hadden gehad (onvoldoende volgens de richtlijn) en een andere groep met patiënten die 2 of meer controles hadden ondergaan (voldoende volgens de richtlijn).

De frequentie van lithium-, creatinine- en TSH-bepalingen bij huisartsen en psychiaters werd vergeleken met behulp van χ^2 -toetsen. De gemiddelde lithium-, creatinine- en TSH-waarden bij huisartsen en psychiaters werden vergeleken met behulp van t-toetsen.

Tevens deden wij een eerste poging om meer zicht te krijgen op de redenen van het niet navolgen van de richtlijn bij de psychiaters. Dit werd exploratief onderzocht door de acht psychiaters met het hoogste aantal onvoldoende vaak verrichte creatinine- en TSH-controles te vragen wat hiervoor de mogelijke reden was.

RESULTATEN

De geselecteerde populatie bestond uit 285 patiënten. De gemiddelde leeftijd was 56,3 jaar (SD: 14,8). Van deze groep werden 219 (76,8%) patiënten gecontroleerd door een psychiater, 41 (14,4%) door een huisarts en 25 (8,8%) door andere artsen. De laatste groep werd verder buiten beschouwing gelaten. In totaal ging het om 35 huisartsen en 37 psychiaters. Het aantal patiënten gecategoriseerd naar de frequentie van controles op lithium, creatinine en TSH staat in tabel 2.

TABEL 2 Frequentie van lithium-, creatinine- en TSH-controles door huisartsen en psychiaters

	0 of 1 controle (%)	2 of meer controles (%)	χ^2	df	p-waarde
Lithium					
Huisartsen	10 (24,4)	31 (75,6)	4,99	1	0,025
Psychiaters	25 (11,4)	194 (88,6)			
Creatinine					
Huisartsen	27 (65,8)	14 (34,2)	0,32	1	0,57
Psychiaters	134 (61,2)	85 (38,8)			
TSH					
Huisartsen	28 (68,3)	13 (31,7)	1,52	1	0,22
Psychiaters	127 (58,0)	92 (42,0)			

TSH = thyroïdstimulerend hormoon.

Lithium Bij 24,4% van de patiënten die gecontroleerd werden door huisartsen en bij 11,4% van de patiënten die door psychiaters gecontroleerd werden, was de frequentie van de lithiumspiegelbepalingen onvoldoende volgens de richtlijn. De psychiaters controleerden significant vaker de lithiumspiegel volgens de richtlijn dan de huisartsen.

Bij nadere analyse bleek dat één psychiater verantwoordelijk was voor 52% van de gevallen waarin lithium onvoldoende gecontroleerd werd, terwijl deze niet meer patiënten had dan de andere psychiaters. De χ^2 -toets werd herhaald zonder de data van deze psychiater; nu bleken 12 van de 194 patiënten door de psychiaters onvoldoende frequent gecontroleerd te worden (6,2%). De psychiaters controleerden nog steeds significant vaker volgens de richtlijn, vergeleken met de huisartsen ($\chi^2 = 13,22$; $p < 0,000$). Bij de huisartsen kwam een dergelijke uitschieter niet voor.

Creatinine Bij 65,8% van de patiënten die gecontroleerd werden door huisartsen en bij 61,2% van de patiënten die gecontroleerd werden door psychiaters was de frequentie van de creatininecontroles niet voldoende volgens de richtlijn. Er was geen significant verschil tussen de twee groepen.

TSH Bij 68,3% van de patiënten die gecontroleerd werden door huisartsen en bij 58,0% van de patiënten die gecontroleerd werden door psychiaters was de frequentie onvoldoende volgens de richtlijn. Er was geen significant verschil tussen beide groepen.

Lithiumspiegel De gemiddelde lithiumspiegel bij patiënten die gecontroleerd werden door huisartsen was 0,74 mmol/l (SD: 0,21) en 0,63 mmol/l (SD: 0,18) bij patiënten die gecontroleerd werden door psychiaters. De t-toetsen lieten zien dat de spiegels significant hoger waren bij patiënten die gecontroleerd werden door huisartsen dan bij patiënten die gecontroleerd werden door psychiaters ($t = 3,35$; $df = 249$; $p < 0,001$).

De acht ondervraagde psychiaters zeiden dat ze wel hadden gevraagd aan de patiënten om naar het laboratorium te gaan, maar dat ze er te laat achterkwamen dat de patiënt niet geweest was.

DISCUSSIE

De richtlijn

Dit onderzoek laat zien dat de Nederlandse Richtlijn voor bipolaire stoornissen (2001) voor het controleren van de lithiumspiegel voor bijna 90% van de patiënten van de psychiaters werd behaald en voor 75% van de patiënten van de huisartsen. Dit kan zeker voor de psychiaters een redelijke score worden genoemd. De huisartsen behaalden met 75% een minder goede score wat betreft een adequate frequentie van de lithiumcontroles.

De gemiddelde lithiumspiegel was significant hoger bij patiënten die gecontroleerd werden door huisartsen dan bij degenen die gecontroleerd werden door psychiaters. Dit is het tegenovergestelde van wat wij verwacht hadden, namelijk dat huisartsen meer profylactische behandelingen zouden geven en psychiaters meer therapeutische behandelingen met dus hogere lithiumspiegels.

Met het minder frequent controleren van de lithiumspiegels door de huisartsen bestaat het risico dat bij hoge spiegels geen reductie van de dosis plaatsvindt. Een mogelijke verklaring kan zijn dat huisartsen te weinig rekening houden met het verschil tussen therapeutische en profylactische spiegels en bijgevolg te hoge spiegels nastreven. Dit kan versterkt worden doordat als referentiewaarde van het klinisch-chemisch laboratorium alleen de therapeutische waarden worden vermeld.

Het feit dat de huisartsen minder vaak lithiumspiegels controleerden en hun patiënten gemiddeld hogere lithiumspiegels hadden, zou deels verklaard kunnen worden doordat huisartsen over het algemeen weinig ervaring hebben met deze behandeling. In ons onderzoek zien ze gemiddeld 1,2 patiënt met lithiumgebruik per jaar.

Mocht er over de lithiumcontroles bij psychi-

aters nog een zekere tevredenheid kunnen bestaan, dit ligt beslist anders voor de frequenties van de creatinine- en TSH-controles. De psychiaters controleerden deze respectievelijk slechts in 39 en 42% van de gevallen voldoende vaak. Hieruit kunnen we concluderen dat deze controles niet conform de richtlijn plaatsvonden. De bevindingen voor de huisartsen weken hier niet veel van af.

Een mogelijke verklaring voor het feit dat psychiaters en huisartsen onvoldoende vaak creatinine- en TSH-waarden controleerden, zou kunnen zijn dat de compliance wat betreft bloedcontrole van de patiënten gering was. Dit is niet onderzocht, maar het feit dat lithium vaker is gecontroleerd dan creatinine en TSH spreekt dit tegen. Patiënten zijn wel naar het laboratorium gegaan, maar alleen de lithiumspiegel is gecontroleerd en niet die van creatinine of TSH. Het is aannemelijk dat de arts op het laboratoriumaanvraagformulier alleen het bepalen van de lithiumspiegel heeft aangekruist.

Een tweede verklaring is het onvoldoende navolgen van de richtlijn door de arts. De acht ondervraagde psychiaters verklaarden dat ze er te laat achterkwamen dat de patiënt niet geweest was. Aangezien, zoals bovenstaand is beschreven, de lithiumspiegels vaker zijn bepaald, kunnen we niet uitsluiten dat het hier om een sociaal wenselijk antwoord ging.

Beperkingen

Een belangrijke beperking van het onderzoek is dat er geen gegevens over de patiënten bekend waren, doordat we geen beschikking hadden over de dossiers. Daardoor is er niet naar de leeftijd of het geslacht van de patiënten gekeken en was er geen informatie over de diagnose of indicatie voor lithiumgebruik. Evenmin is het met zekerheid bekend of patiënten continu lithium gebruikten of dat ze gestopt waren en later weer gestart.

Ook is niet onderzocht hoeveel van de onvoldoende frequente controles toe te schrijven waren aan een bepaalde (kleine) groep psychiaters of huisartsen.

Overwegingen

Huisartsen blijken minder frequent zich aan de richtlijn te houden dan psychiaters. Onze aanbeveling is daarom dat de behandeling met lithium beter door de psychiater verricht kan worden dan door de huisarts. Dit is anders dan wat de recente Richtlijn bipolaire stoornissen (Nolen e.a. 2008) hierover aangeeft. Voorschrijven en controleren van lithium vormen een specialistische behandeling die specifieke kennis vraagt over de risico's van lithium en de problemen met de therapietrouw die gepaard gaan met psychiatrische ziekten zoals een bipolaire stoornis.

Een tweede aanbeveling is het toepassen van een systeem waarbij het laboratorium een signaal per e-mail of brief zendt naar de behandelaar, wanneer een patiënt een controle heeft gemist.

Een derde aanbeveling is dat het op het laboratoriumformulier standaard mogelijk moet zijn om een lithiumbepaling samen met een creatinine- en een TSH-bepaling aan te vragen. Deze aanbeveling is inmiddels overgenomen op het formulier van het klinisch-chemisch laboratorium van dit onderzoek. Behalve een lithiumbepaling, kan men hierop ook 'JCL' aankruisen; dit staat voor 'jaarlijkse controle lithiumtherapie': creatinine, TSH en lithium, minimaal twee keer per jaar.

De afgelopen jaren zijn er vele richtlijnen ontwikkeld, maar er lijkt relatief weinig aandacht te zijn voor de implementatie van deze richtlijnen. Deze studie laat zien dat de klinische praktijk kan verschillen met de aanwijzingen vanuit de richtlijn. Wij pleiten ervoor dat er niet alleen aandacht gaat naar het ontwikkelen van richtlijnen, maar ook naar hoe deze zo effectief mogelijk geïmplementeerd kunnen worden.

LITERATUUR

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN). *Behandlungsleitlinie Affektive Erkrankungen, Kurzversion*. <http://media.dgppn.de/mediadb/media/dgppn/pdf/leitlinien/leitliniebd5affektiveerkrankungen.pdf>.

- Gitlin, M.J. (1999). Lithium and the kidney, an updated review. *Drug Safety*, 20, 231-243.
- Goodwin, G.M. (2003). Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 17, 149-173.
- Hirschfeld, R.M., Bowden, C.L., Gitlin, M.J., e.a. (2002). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, second edition. *The American Journal of Psychiatry*, 159, (Suppl. 4), 1-5.
- Johnston, A.M., & Eagles, J.M. (1999). Lithium-associated clinical hypothyroidism – Prevalence and risk factors. *The British Journal of Psychiatry*, 175, 336-339.
- Kehoe, F., & Mander, A. (1992). Lithium treatment: prescribing and monitoring habits in hospital and general practice. *BMJ*, 304, 552-554.
- Licht, R.W., Vestergaard, P., Kessing, L.V., e.a. (2003). Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: Suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 108 (Suppl. 419), 1-22.
- Masterston, G., Warner, M., & Roxburgh, B. (1998). Supervising lithium: a comparison of a lithium clinic, psychiatric out-patient clinics and general practice. *The British Journal of Psychiatry*, 152, 535-538.
- Nolen, W.A., Knoppert-van der Klein, E.A.M., Honig A., e.a. (2001). *Richtlijn bipolaire stoornissen*. Amsterdam: Boom.
- Nolen, W.A., Kupka, R.W., Schulte, P.F.J., e.a. (2008). *Richtlijn bipolaire stoornissen*. Amsterdam: Boom.
- Ryman, A. (1997). Lithium monitoring in hospital and general practice. *Psychiatric Bulletin*, 21, 570-572.
- Vries, P.L. de (2001). Lithiumintoxicatie bij gelijktijdig gebruik van trimethoprim. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145, 539-549.
- Wiltink, I., Souverein, P.C., Nolen, W.A., e.a. (2008). Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005. *Journal of Affective Disorders*, 111, 94-99.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., O'Donovan, C., e.a. (2005). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disorders*, 7 (Suppl. 3), 5-69.

AUTEURS

L.M. VAN DE BEEK was ten tijde van het onderzoek arts in opleiding tot psychiater bij GGNet en zal vanaf 1 september werkzaam zijn als kinder- en jeugdpsychiater bij Altrecht, afdeling Wier.

M.A. OUWENS is universitair docent, afdeling Klinische Psychologie aan de Universiteit van Tilburg.

P.L. DE VRIES is psychiater bij GGNet, locatie Apeldoorn.

J.W. HUMMELEN is psychiater bij de forensische afdeling de Boog, GGNet, locatie Warnsveld en is tevens bijzonder hoogleraar Forensische Psychiatrie aan de Rijksuniversiteit Groningen.

Correspondentieadres: P.L. de Vries, GGNet, Postbus 2003, 7230 GC Warnsveld.

E-mail: n.vandebeek@gmail.com.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 26-10-2009.

SUMMARY

Lithium levels need to be monitored: discrepancies between guidelines and practice –
L.M. van de Beek, M.A. Ouwens, P.L. de Vries, J.W. Hummelen –

BACKGROUND Since lithium can affect the thyroid gland and the kidneys, it is important to perform regular checks on levels of lithium, creatinine and thyroid-stimulating hormone (TSH).

AIM To investigate whether psychiatrists and general practitioners (GPs) perform the required checks twice a year on the levels of lithium, creatinine and TSH in accordance with the Dutch guidelines on bipolar disorder as laid down in 2001.

METHOD The study was based on data that the clinical-chemical laboratory had regarding the lithium checks performed in 2004 in GPs' practices or by the mental health authority in Apeldoorn and the surrounding area. About 250,000 people live in this region.

RESULTS Some of the psychiatrists (11%) and GPs (about 25%) did not check lithium levels as frequently as recommended in the guidelines of 2001. The GPs checked significantly less frequently than the psychiatrists. Both the GPs and the psychiatrists monitored creatinine and TSH less frequently than recommended in the guidelines, creatinine was monitored in 65.8 and 61.2% and TSH in 68.3 and 58% respectively.

CONCLUSION We recommend that a warning system be installed in the laboratory which will alert the doctor when a patient has missed a check. Another suggestion is that lithium should be prescribed only by psychiatrists, and not by GPs.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)6, 367-373]

KEY WORDS bipolar disorder, general practitioner, guidelines, lithium