

LITIUMKOMPENDIUM

Psykiatri Sydväst



Psykiatri Sydväst
REGION STOCKHOLM

1	Bakgrund	4
2	Praktiskt handhavande	5
3	Riktlinjer för sköldkörtel	11
4	Riktlinjer för njurar	13
5	Riktlinjer vid hypercalcemi	16
6	Intoxikation	17
7	Läkemedelsinteraktioner	20
8	Bilagor	21
9	Referenser	26

Textbearbetning: Karolina Jagiello; ST-läkare

Handledare: Lina Martinsson; Överläkare

December 2019

Detta dokument beskriver vad litium är, hur behandling, uppföljning och hantering av komplikationer går till vid Affektiva mottagningen, Psykiatri Sydväst.

Det riktar sig till vårdpersonal som arbetar med litiumbehandling och syftar till att hjälpa till som ett verktyg i det kliniska arbetet med litiumbehandling. Kompendiet är en sammanställning av PM och checklistor från Affektiva mottagningen, Psykiatri Sydväst, med uppdaterad text, referenser och bilagor.

Kompendiet har tagits fram som ett kvalitetsarbete av ST-läkare Karolina Jagiello under handledning av Lina Martinsson november 2019 och kan komma att uppdateras i nya versioner vid ändrat kunskapsläge. Texten är indelad i underrubriker enligt innehållsförteckningen. I texten finns angivna vetenskapliga referenser som också återfinns listade sist i texten. Bilagor finns sist i dokumentet.

1 BAKGRUND

Litium är grundämne nr 3 och tillhör gruppen alkalimetaller. Litium upptäcktes i 1817 av Arfwedson på Utö i Stockholms skärgård. Psykiatern John Cade i Sidney i Australien utförde försök på marsvin och upptäckte litiums stämningsstabiliserande effekt. Han testade litium som behandling av maniska psykoser med framgång, vilket publicerades i en omtalad artikel 1949 (1). Sedan dess har användandet av litium utvecklats av Mogens Schou i Danmark och används i Sverige sedan 1960-talet mot affektiv sjukdom (2). Idag är litium det viktigaste läkemedlet i förebyggande syfte vid affektiva sjukdomar.

Hos människa förekommer litium endast som spårämne. Litiumjonen tar sig in i kroppens alla celltyper framförallt genom att ersätta Magnesiumjonen som har en viktig funktion i en stor del av kroppens processer. Litiumjonen är vattenlöslig och binder sig inte till plasmaproteiner. Inom 1–6 timmar efter intag absorberas den från övre gastrointestinalkanalen och utsöndras enbart genom njurarna helt utan metabolisering i levern. Halveringstiden är 10–36 timmar. Litium kan ackumuleras i vissa organ, t.ex. i skelett, tyreoidea, hypotalamus och pons (3).

2 PRAKTISKT HANDHAVANDE

Olika sorters litium

Litium som läkemedel finns för närvarande i tre former, litiumsulfat, litiumkarbonat och litiumcitrat. De två senare formerna finns enbart som licenspreparat i Sverige.

- **Lithionit (Litiumsulfat).** Är det enda registrerade litiumläkemedlet i Sverige och ingår därmed i det ordinarie läkemedelssortimentet på apoteket. Mängd litium per tablett är 6 mmol. Depottabletten kan inte delas och finns bara i en tablettstyrka; 42 mg.
- **Litiumkarbonat.** Licenspreparat med mindre risk för gastrointestinala biverkningar såsom diarré jämfört med Lithionit. Mängd litium per tablett är 8 mmol. Internationellt är detta en vanlig beredningsform. Med indikation bipolär sjukdom och hänvisning till besvärande gastrointestinala biverkningar av Lithionit är det enkelt att få enskild licens för den. Tabletten kan delas; 300 mg.
- **Litarex (Litiumcitrat).** Mängd litium per tablett är 6 mmol. Licenspreparat. Tabletten väger 42 mg och kan delas. Litiumcitrat kan även förskrivas i flytande form som extemporeberedning. 6mmol/10 ml motsvarar en tablett Litarex (eller Lithionit).

Litium har en förebyggande effekt mot återkommande perioder av onormal upprymdhet (mani) och depression (uttalad nedstämdhet), vid bipolär sjukdom och vid återkommande depressioner. Litium har nervskyddande effekt, men den exakta verkningsmekanismen är oklar. Sannolik mekanism är att

litium uppreglerar gener som kodar för cellskyddande proteiner och celltillväxt så att hjärncellerna blir fler, starkare och mer stabila (den neuroprotektiva hypotesen) (3). Ett behandlingsförsök med litiumprofylax bör som regel pågå minst 6–12 månader eftersom det är svårt att uttala sig om den förebyggande effekten dessförinnan. Den akuta antimaniska effekten av litium är relativt snabb; 6–10 dagar. Den antidepressiva effekten vid monoterapi med litium kan uppnås först efter 6–8 veckor. Abrupt avslutande av litiumbehandling eller en plötslig sänkning av s-koncentrationen ger återfall av symtom hos 60–80 % (4). Den exakta litiumdosen bestäms utifrån en koncentrationsbestämning som görs genom ett blodprov. Litium har ett linjärt dos-koncentrationssamband, d.v.s., dubbel dos ger dubbel koncentration. Målkoncentration vid rutinmässig litiuminställning: 0,5–0,7 mmol/l och kan behöva höjas till 0,8 vid dålig profylaktisk effekt och vid akut mani uppemot 1,0 mmol/l. Observera dock att det finns vissa laboratorier som använder referensintervallet: 0,5–1,2 (5–7).

Li-provtagning ska ske tidigast efter en veckas stabil dosering och 12 (+1) timmar efter senast intagen dos, d.v.s., på morgonen innan morgondosen tagits (5–7).

Fördelar med litiumbehandling

- Det enda läkemedlet med dokumenterad effekt på både den maniska (stark evidensgrad) och depressiva fasen (svagare evidensgrad) av den bipolära sjukdomen (8).
- Vetenskapligt stöd för anti-suicidal effekt (9, 10).
- Lång klinisk erfarenhet finns (11).
- Oftast få/lindriga biverkningar jämfört med andra stämningsstabiliserande, större vetenskapligt stöd avseende prevention av affektiva episoder under graviditet och postpartum inkl. postpartumpsykos (12–15).

Nackdelar med litiumbehandling

- Kräver monitorering (S-Li och TSH, f-T4 var 4:e månad och årligen dessutom: P-Kreatinin, P-Ca, P-Albumin, P-glukos, P-Cystatin C, blodtryck och vikt) (16).
- Kan ge biverkningar i form av hypotyreos, polyuri, acne, psoriasis, hyperparatyreoidism och vid höga koncentrationer under lång tid, i sällsynta fall, nedsatt filtrationskapacitet i njurarna (17). Diarré, tremor, törst, viktuppgång och i vissa fall kognitiv nedsättning (lindrig) (18).
- Är toxisk i höga koncentrationer orsakat av t.ex. uttorkning, njursjukdomar, feber, överdosering (6).
- Interagerar med antiflogistika, tiaziddiuretika och vissa hypertoniemediciner (19).
- Är känslig för försämrad njurfunktion (19).
- Tecken på sämre effekt vid affektiva blandtillstånd (mixed state).
- Tidigare studier har funnit association med ökad risk för medfödda hjärtmissbildningar hos foster vid exponering under första trimestern (17).
- I en nyare metaanalys från 2019 fann man dock ingen signifikant skillnad. Denna studie kontrollerade inte för samtidig exponering för andra läkemedel utöver litium. Baserad på senare års större studier är missbildningsrisken sannolikt svag. Denna risk måste dock vägas mot den ökade risken att återfalla i affektiva episoder och det krävs därför en individualiserad bedömning och planering helst inför en graviditet, se Affektiva mottagningens Graviditets-PM (20).
- Går över i bröstmjolk.
- Bör användas under graviditet och amning endast efter särskilt övervägande, helt beroende på indikation och svårighetsgrad av sjukdomen. Litiumbehandling under graviditet bör endast ske efter en individualiserad risk-nytto-analys där

risk för återfall vägs mot risker av behandling. Det kräver dessutom särskild uppföljning och planering. Amning kan i utvalda fall efter samråd med barnläkare gå bra, kräver dock särskilt planering (17, 21, 22).

- För mer detaljerad information, se Affektiva mottagningens Graviditets-PM. Se: www.psykiatrisydvast.se > vård hos oss > öppenvård > affektiva mottagningen > dokument

Inställning av litiumdos

Ansvarig läkare har till uppgift att utreda patienten, meddela diagnos samt ordinera och initiera behandlingen med litium. Detta innefattar:

- Psykiatrisk bedömning med indikation för litiumbehandlingen.
- Laboratoriescreening inför litiuminsättning enligt mottagningens rutiner.
- Kontroll av förekomst av komplicerande faktorer som t.ex. njursjukdom, tidigare biverkningar av litium, hjärtsjukdom eller pågående psykiatriskt tillstånd som kräver speciell handläggning som gör att litiuminställningen inte bör delegeras till sjuksköterska.

Om inga skäl talar emot delegation av litiuminställning till litium-sjuksköterska ska läkaren:

1. Meddela diagnos, motivera patienten för behandling och initiera behandling med Lithionit 42 mg, 1+0+1.
2. Tillse att S-Litium bestäms en vecka senare.
3. Vidtala specialutbildad sjuksköterska med litiumdelegation enligt klinikens rutiner som ordnar återbesökstid för patienten när provsvar på S-Litium har kommit.

Målkonzentration: 0,5–0,7 mmol/L (S-Litium upp till 0,8 kan godtas om patienten ej har biverkningar).

DOSÖKNINGSSCHEMA FÖR LITIAMPROFYLAX

1. Vid **första** återbesöket efter insättning när patienten tagit T. Lithionit 42 mg 1+0+1 i minst 7 dagar, efterfråga: *compliance (Hur har du tagit dina litiumtabletter?), eventuella obehag/ biverkningar?*
 - Om S-Litium är <0,21 höjs dosen Lithionit till 2+0+2.
Om S-Litium är 0,21–0,49 höjs dosen Lithionit till 2+0+1.
Om S-Litium 0,5-0,69 (upp till 0,8 kan tolereras) fortsätter man med dosen 1+0+1.
 - S-Litium tas en vecka senare och nytt återbesök bokas ca 3 dagar efter provtagningen (om S-Litium >0,7 tas S-Litium inom 3 dagar).
2. Vid **andra** återbesöket, efterfråga: *compliance, eventuella biverkningar?*
 - Om S-Litium är < 0,30 höjs dosen med ytterligare 2 tabletter/dygn (uppdelat morgon och kväll).
 - Om S-Litium är 0,30–0,49 höjs dosen med 1 tablett/dygn förutom om koncentration < 0,4 och dosen är 2+0+2 då dosen höjs med 2 tabletter/dygn (uppdelat morgon och kväll).
 - Om S-Litium > 0,8 eller om misstänkta biverkningar föreligger kontaktas läkaren för ställningstagande till dosjustering.
 - Nytt S-Litium tas efter en vecka och återbesök ca 3 dagar därefter.
3. Därefter höjs T. Lithionit 42 mg vid behov med 1 tablett per vecka om S-Litium ej uppnått målkoncentrationen. Gränsvärden bör diskuteras med ansvarig läkare innan dosjustering. Dostitreringen är avslutad när patienten haft S-Litium inom målkoncentrationen tre provtagningar i rad med cirka en veckas mellanrum. När målkoncentrationen uppnåtts ska patienten bokas för ett återbesök till ansvarig läkare för uppföljning och utvärdering av behov av ytterligare medicinska och pedagogiska/psykologiska behandlingsinsatser.

PROVTAGNINGSRUTINER FÖR LITIAM

Vid Affektiva mottagningen tas blodprov för litiuminsättning samt utgångsvärden för metabol monitorering. Det förenklar och avdramatiserar eventuell insättning av farmaka vid läkarbesöket om det gjort redan innan nybesöket.

1. **Före första läkarbesök eller före insättning av farmaka** (23, 24).

Inför litiumbehandling: P-Kreatinin med e-GFR-kvot, P-Ca, P-Albumin, P-Cystatin C, TSH, f-T3, f-T4, P-Glukos och urinsticka för att utesluta njursjukdom.

För metabol monitorering: längd, vikt, midjemått, blodtryck, lipidstatus (total kolesterol, HDL, LDL, triglycerider).

2. **Vid insättning av litium** (23, 24).

Vid misstanke om hjärt-, njur- eller hudsjukdom, överväg konsultation med specialist på respektive område innan insättning av litium.

Under inställningsfas: S-Li enligt dosökning för litiumprofylax, se ovan.

Efter 4 månader: S-Li, TSH, f-T4, P-Glukos, P-Kreatinin, P-Ca, P-Albumin.

Vid första årskontrollen, ca 6 månader: S-Li, TSH, f-T4, P-Kreatinin, P-Ca, P-Albumin, P-Glukos, P-Cystatin C, blodtryck och vikt.

Därefter: S-Li, TSH och f-T4 var 4:e månad och varje år dessutom: P-Kreatinin, P-Ca, P-Albumin, P-Glukos, P-Cystatin C, blodtryck och vikt.

För åtgärder vid tecken på njurpåverkan se kapitlet om njurar.

För åtgärder vid förhöjd P-Ca se kapitlet om hypercalcemi.

3 RIKTLINJER FÖR SKÖLDKÖRTEL

Bakgrund

Litium minskar produktion av T₃ och T₄ i tyroidea. Dessutom hämmar litium såväl omvandlingen av T₄ till T₃, som metaboliseringen av T₄ (cirka 34 % av T₄ omvandlas normalt sett till T₃, 45 % omvandlas till rT₃ och 21 % metaboliseras). TSH är mycket känslig för förändringar av halten av T₄ och T₃. Feedbackregleringen påverkar hypofysen och hypotalamus så att bildningen av tyreoid-eahormon snabbt justeras. Prevalensen för hypothyreos hos litium-behandlade personer är cirka 20 %. Prevalensen för struma är ännu högre, cirka 40 %. Riskfaktorer för hypothyreos: kvinnligt kön, ålder över 50 år, hereditet för hypothyreos och TPO-positivitet. I ovanliga fall kan litiumbehandling medföra hypertyreos. Vid kontroll av T₄ och T₃ rekommenderas kontroll av de fria formerna, d.v.s. f-T₄ och f-T₃. Det sker i så fast som en tyreoidit, där sköldkörtelhormoner läcker ut för att senare normaliseras, ibland sker också därefter en oftast temporär hypothyreos. Innan behandling med litium påbörjas bör alltid TSH, f-T₄ och f-T₃ tas. Somliga författare föreslår att man även ska ta TPO-antikroppar, för att kunna bedöma vilka patienter som har hög risk för hypothyreos. Deras rekommendation för att följa högriskpatienter är dock att kontrollera i samklang med Affektiva mottagningens rutinemässiga kontroller av alla patienter, oavsett risknivå (25), d.v.s. **TSH och f-T₄ var 4:e månad.**

Bedömning av tyreoideprover

- Subklinisk hypothyreos: TSH 5-10, f-T₄ och f-T₃ de senare inom normalgränsen (men sannolikt lägre än då behandlingen startades). Inga eller diskreta symtom.
- Mild hypothyreos: TSH > 10, f-T₄ börjar sjunka, f-T₃ normalt.

- Uttalad hypotyreos TSH: ordentligt förhöjt. Både f-T₄ och f-T₃ är låga (uttalad hypotyreos är inte särskilt vanligt).
- Det kan vara värt att tänka på att f-T₃ sjunker tidigare än vanligt vid litiumbehandling.
- Palpation av tyroidea. Vid mycket stor tyroidea eller förekomst av resistenser bör endokrinexpert konsulteras.

Behandling av hypotyreos

- Ge Levothyroxin, d.v.s. T₄ (Levaxin® eller Euthyrox®) startdos Levaxin 25 mikrogram/dag.
- Kontrollera TSH efter 6–8 veckor.
- Dosökning därefter vid behov. Försiktighet och långsammare upptrappning om hypotyreosen är uttalad eller om patienten är äldre eller har allvarliga kroppsliga sjukdomar. Alltför snabb upptrappning av Levaxin kan demaskera hjärtsjukdom. En ung frisk person skadas förmodligen inte av högre dos men riskerar att få onödiga biverkningar i form av hjärtklappning och oro (16, 26). Rekommendationen är att börja substituera med Levaxin redan då TSH stigit till 5–6, och att inte vänta längre än till nästa rutinkontroll med att inleda behandling. Detta skiljer sig mot tidigare praxis på många enheter för bipolär sjukdom, då något längre tid för att invänta utvecklingen av TSH-nivån ofta förekom. Vid TPO-positivitet inleds behandling mot förhöjt TSH och fortsätter med behandling trots tyreoidaprover normaliserats. Vid struma bör Levaxinbehandling inledas snabbare än annars, vid TSH kring 3. Även vid graviditet bör Levaxin sättas in snabbare än normalt, d.v.s. vid tendens till stegring av TSH. Målet är att normalisera TSH och patient ska vara kliniskt euthyroid. Om TSH sjunker under 1 bör Levaxindosen sänkas. I vissa fall kan olika Levaxindos olika dagar i veckan ges för att nå ett optimalt TSH-värde.

4 RIKTLINJER FÖR NJURAR

Litium filtreras fritt genom glomeruli och 80 % reabsorberas sedan i proximala tubuli. Mer distalt, i distala tubuli och samlingsrör ackumuleras litium genom upptag via en kanal avsedd för natrium. Denna ackumulering av litium leder i sin tur till nefrogen diabetes insipidus och resistens mot ADH (10, 21–24).

Omkring 20 % av litiumanvändare drabbas av polyuri (>3 l urinmängd per dygn). Detta är vanligen ofarligt men kan ibland vara besvärande för patienten, främst på grund av nocturi. Initialt är tillståndet reversibelt men kan möjligen bli irreversibelt efter mångårig litiumanvändning. Amilorid inhiberar natriumkanalen genom vilken litium tas upp. Om ackumuleringen inte pågått alltför länge kan amilorid på så sätt minska besvär med nefrogen diabetes insipidus.

Det är viktigt att överväga andra orsaker till polyuri, främst diabetes mellitus och psykiatrisk polydipsi. Njurarnas koncentrationsförmåga utreds endast om det finns anamnes på besvärande stora urinmängder (> 5 l per dygn) och/eller nocturi. Elektrolytrubbningar till följd av litiuminducerad polyuri är ovanligt.

Påverkan på njurarnas reningsförmåga, eller filtrationsförmåga (glomerular filtration ratio = GFR), på grund av litiumbehandling är mycket ovanligt vid normala litiumnivåer. Akuta litiumintoxikationer kan emellertid bli allvarliga och fordra dialys för avgiftning. Se information om litiumintoxikationer nedan. Litiumutsöndringen i njurarna har en övre gräns. När denna gräns nås kan litium snabbt ackumuleras med intoxikation som följd. GFR kan påverkas av en mängd andra vanliga sjukdomar

och förhållanden såsom diabetes, hypertoni, arterioskleros, rökning, annan medicinerings mm. Det enda helt säkra sättet att diagnostisera om litium är orsak till njursvikt är genom njurbiopsier vid vilka mikrocystor ses. Det är dock sällan som njurbiopsier görs på denna indikation i den kliniska vardagen.

En sänkning av GFR, oavsett orsak, minskar litiumutsöndringen. Det är alltså viktigt att följa GFR. P-Kreatinin och P-Cystatin C kan användas för att approximativt beräkna GFR. Man skall då beakta ålder, kön och kroppsvikt. Ett praktiskt nomogram för beräkning av GFR finns i Läkemedelsboken. P-Kreatinin fungerar tillräckligt bra för att följa GFR när patienten är sin egen kontroll, vilket innebär att man jämför med patientens eget utgångsvärde.

Monitorering

- Före litiuminsättning tas alltid: längd, vikt, blodtryck, P-Kreatinin med e-GFR-kvot, P-Glukos, TSH, Ca, Albumin, P-Cystatin C, urinsticka samt vid fynd av albumin på denna komplettering med urinalbumin/kreatinin index för att utesluta njursjukdom.
- P-Kreatinin med e-GFR-kvot efter 3–4 och 12 månader och sedan en gång per år. Anamnestisk uppföljning av eventuell besvärande polyuri och nocturi.

Riktlinjer för handläggning

1. Vid sänkt GFR (normalvärde 80–125 ml/min hos personer med ålder under 60) redan innan litiuminsättning eller vid en minskning efter litiuminsättning av GFR med >20 % jämfört med patientens eget utgångsvärde bör remiss/fråga till njurmedicin övervägas (om inte litiumbehandlingen riskfritt kan bytas mot annan behandling). Då GFR normalt sjunker med åldern kan ett GFR mellan 60–90 ml/min oftast betraktas som normalt vid ålder över 60.

2. Besvärande polyuri och/eller nocturi som uppstått efter litiuminsättande utreds med dygnsurinmängd, urinodling, U-Glukos och U-Albumin. Behandlingsförsök kan göras med en viss typ av diuretika: amilorid 5 mg 1x1 som paradoxalt nog minskar urin-mängderna vid litiumorsakad polyuri. S-Litium påverkas vanligen ej, men bör kontrolleras efter insättande av amilorid. Om problemen kvarstår kan remiss till njurmedicin övervägas. Urinvägsbesvär som ej beror på ökad urinmängd bör remitteras till husläkare.
3. Hypertoni eller förhöjda blodsockervärden föranleder remiss till husläkare.

Utarbetat av Affektiva mottagningen vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, i samarbete med Peter Stenvinkel professor, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och professor i Medicinska Njursjukdomar vid Karolinska Institutet (KI) och ämnesföreträdare.

5 RIKTLINJER VID HYPERCALCEMI

P.g.a. risken att utveckla hyperparatyreoidism vid långtidsbehandling med litium, tas rutinmässigt albumin korregerat calcium 1–2 gånger per år.

Förhöjda värden (**P-Calcium, albumin korregerat**) handlägges enligt följande:

- a. 2,20–2,70 mmol/L – ingen åtgärd, fortsatta kontroller
- b. 2,70 mmol/L – ta om provet + PTH
- c. 2,70 mmol/L + PTH > 30 ng/l – remiss för bentäthetsmätning med frågeställning; ”osteoporos”?

Efter svar: remiss till endokrinolog eller endokrinkirurg, alltefter lokala förhållanden. Frågeställning: ”litiumutlöst hyperparatyreoidism”? Svar på bentäthetsmätningen bifogas.

6 INTOXIKATION

Vaksamhet för litiumförgiftning vid nivåer över 1,3 mmol/l. 1,5–2,49 mmol/l ger lindrig – måttlig intoxikation med symtom av slöhet, tremor, yrsel, sluddrigt tal, diarré, muskelryckningar. Koncentrationer >2,5 mmol/l ger allvarlig intoxikation med risk för konfusion, agitation, njurskador, hallucinationer, kramper, koma och hjärtrytmrubbningar. För att undvika intoxikation ska alla patienter instrueras att tillfälligt sänka dosen eller utsätta litium under några dagar vid risk för intorkning eller minskad njurfunktion (d.v.s. hög feber, njursjukdom, svår diarré, upprepade kräkningar, vattenbrist). De ska instrueras att aldrig ta andra mediciner utan att fått dessa ordinerade av läkare som känner till att de tar litium (paracetamol går bra) (3–5).

Skillnaden mellan akut och kronisk litiumintoxikation

Vid kronisk intoxikation har kroppens vävnader mättats med litium. Vid akut intoxikation har inte detta skett och då kan en del av litiumjonerna bindas upp tillfälligt. Följaktligen blir symtomen lindrigare vid den akuta jämfört med vid en kronisk intoxikation där symtomen ofta är ofta allvarligare. Ännu större skillnad mellan s-koncentration och allvarlighetsgrad kan ses om en person som inte medicinerar med litium tar en överdos. Då denna individ inte har något litium i kroppen före intaget kan högre koncentrationer tolereras än hos den som regelbundet medicinerar. Ytterligare en anledning till att symtomprofilen kan se olika ut vid akut och kronisk intoxikation är att halveringstiden för litium i hjärnan är längre än i plasma. Det sker därför en gradvis ackumulering av litium i hjärnan. Allmänt kan sägas att litiumkoncentration och symtomgrad inte är särskilt väl korrelerade. Såväl utvecklingen av symtomen som regressen av dem kan vara förskjuten med flera dygn i förhållande till förändringen av S-Litium.

Risksituationer

- Intorkning vid t.ex. värmebölja, hög feber, vattenbrist och gastroenterit.
- Alla sorters allvarlig sjukdom, feber, njursjukdom, operationer, hjärtsvikt, leversvikt. Vid inläggning på sjukhus: följ S-Li, sänk eventuellt litiumdosen profylaktiskt.
- Ny medicinering: antiflogistika, blodtrycksmediciner, diuretika.

Litiumförgiftning – symtom

Tidigt: Darrning, diarré, ökad urinmängd, kognitiv påverkan. Därefter: Somnolens, neurologiska symtom, kramper, hjärn-ödem, coma, hjärtrytmrubbningar, skador på hjärna och njurar.

Lindrig/måttlig: 1,5–2,4 mmol/l

Allvarlig: 2,5–3,0 mmol/l

Livshotande: >3,0 mmol/l

Litiumförgiftning – handläggning

- 1,0–1,2 mmol/l: Ring patient. Kartlägg eventuell feldosering, felaktig provtagning, nyttillkommen sjukdom eller ny medicinering. Efterfråga nyttillkomna symtom.
- Om symtomfri – ta om prov.
- Om symtom – sänk dosen, eventuellt utsättning av litium 1–2 dagar. Ta nytt prov efter 5–7 dagar.
- 1,3–1,4 mmol/l: Sätt ut litium tillfälligt 1–2 dagar – ta om provet. Eventuell ny dosering.
- 1,5 och däröver: Alltid till sjukhus för bedömning.
- Dokumentera mängd, andra läkemedel.
- Ventrikeltömning om detta anses nödvändigt.
- Medicinskt kol – saknar dokumenterad effekt och binder ej litium. Dock förekommer ofta blandintoxer (Carbomix 25 g).

- Lab: Hb, LPK, TPK, elektrolytstatus inkl. Ca, leverstatus, PTK, CRP, B-Glukos, S-Paracetamol och ta alltid S-Litium, eventuellt blodgaser. Följ S-Litium i 2–3 dagar. Tänk på att relativt normalt prov trots allt kan innebära förgiftning hos äldre och vara i stigande vid en akut förgiftning.
- Hydrera patienten med natriumklorid. Använd inte diuretika. Diuretika ökar natriumutsöndringen i primärurinen och ökar reabsorptionen av litium i proximala tubuli. Hypokalemi, hyponatremi och metabol acidosis kan förekomma.
- Cirkulation skall övervakas med blodtrycksmätning och EKG. Risk för arytmier, hypotension och cirkulationskollaps.
- Dialys, i första hand hemodialys vid koncentrationer >3,0 mmol/l och/eller kramper, CNS-depression eller hjärnödeme.
- Respiratorbehandling vid hjärnödeme och cirkulationssvikt. Tänk på möjligheten till blandintoxikation - screena alltid för paracetamol och eventuellt etanol.
- Ring Giftinformationscentralen 08-736 03 84, 08-517 747 42, 010-456 67 19, <https://giftinformation.se/lakare/substanser/litium>

7 LÄKEMEDELS- INTERAKTIONER

Här listas vanliga interaktioner med litium som är viktiga att känna till och informera patienten om (19):

- NSAID och Acetylsalicylsyra. Förhöjning av S-Litium kan förväntas, med upp till 40 % (Olika mycket för olika preparat).
- Cox-2-hämmare/Coxiber kan enligt fallrapporter ge förhöjt S-Litium.
- Angiotensin II-antagonister kan ge förhöjt S-Litium.
- Tiaziddiuretika kan ge förhöjt S-Litium.
- Loopdiuretika kan ge förändrat S-Litium.
- Metronidazol/Flagyl kan ge förhöjt S-Litium.
- Aciclovir? Det finns en fallrapport där hög dos av Aciclovir medförde en fyrfaldig förhöjning av S-Litium, d.v.s. en mycket kraftig förhöjning.
- Teofyllin ger minskat S-Litium.
- Migränmediciner av typen selektiva serotonin (5HT₁) agonister kan i kombination med litium ge serotoninergt syndrom.
- Alla antidepressiva som påverkar serotonin kan ge serotoninergt syndrom i kombination med litium.

8 BILAGOR

CHECKLISTA FÖR LITIUMINFORMATION

- ☐ Skriftlig information, frågor?
- ☐ Indikation och förväntad effekt
- ☐ Dosering, dygnsfördelning, kom-i-håg rutiner
- ☐ Provtagningsrutiner, terapeutiskt fönster, monitorering, kallelser
- ☐ Biverkningar
- ☐ Sköldkörtel, bisköldkörtlar, njurar
- ☐ Resa till varma länder, feber, magsjuka
- ☐ Symtom på överdosering/förgiftning
- ☐ Risker vid avbrytande av behandling
- ☐ Interaktion (bl.a. NSAID, blodtrycksmedicin, laxantia), informera alltid all vårdpersonal även vid slutenvårdstillfällen
- ☐ Graviditet och amning
- ☐ Informera närstående om nödvändigt

PATIENTINFORMATION OM LITIAM: LITHIONIT, LITAREX, LITIAMKARBONAT

Litiam är ett grundämne som i olika saltformer används som stämningsstabiliserande läkemedel. Litiam påverkar hjärncellernas reaktioner på olika impulser så att de blir stabilare och tycks även skydda nervcellerna mot skador. Den exakta verkningsmekanismen är inte känd.

Litiam upptäcktes i Stockholms skärgård i början av 1800-talet och har använts i större omfattning som stämningsstabiliserande medicin sedan 1960-talet. Idag är det förstahandsbehandling vid bipolär sjukdom. Litiam fungerar utmärkt hos 1/3 av bipolära patienter och hos ytterligare 1/3 fungerar det med tillägg av annan medicin, men hos 1/3 fungerar det inte alls. Litiam förebygger återinsjuknande i mani och depression men kan också användas som akutbehandling vid mani. Litiam har också en unik skyddande effekt mot självmordsbenägenhet. Litiam tas i tablettform, ofta flera tabletter per dag uppdelade på morgon- och kvällsdoser. Det finns inga långtidsverkande tabletter och man kan inte ge läkemedlet som injektion. Tabletterna ska sväljas hela. Om de intas tillsammans med mat minskar risken för magbiverkningar. Innan man startar litiumbehandling kontrolleras funktionen i njurar, bisköldkörtel och sköldkörtel samt sockervärde genom blodprov. Dessa värden följs sedan under behandlingstiden tillsammans med blodtryck och vikt.

När man äter litiam är det viktigt att regelbundet kontrollera koncentrationen av läkemedlet i blodet. Koncentrationen mäts med ett blodprov som lämnas 12 timmar efter senaste dos (precis innan man tar nästa dos) och ska ligga mellan 0,5 och 0,9 mmol/l när behandlingen är förebyggande. Vid akutbehandling av mani

behöver koncentrationen tillfälligt vara något högre, cirka 1,0 mmol/l.

För låga koncentrationer innebär att medicinen inte skyddar mot återinsjuknande och för höga koncentrationer ökar risken för permanenta skador på olika organ i kroppen. Vid koncentration över 1,5 mmol/l uppstår ofta förgiftningssymtom i olika grad (sluddrigt tal, ostadighet, slöhet, muskelryckningar, magsymtom) och vid så hög litiumkoncentration rekommenderas alltid att man uppsöker en medicinsk akutmottagning för bedömning och ny provtagning. Vätskebalansen i kroppen bör därför om möjligt vara ungefär densamma under den fortsatta behandlingen som när man ställer in dosen. Vid diarré, kräkning, hög feber eller annan risk för uttorkning kan tvärtom nivån av litium bli alldeles för hög i kroppen varför litium då ska sättas ut tillfälligt eller minskas. Detta bör ske i samråd med läkare som har vana att hantera litium.

Om man får några biverkningar av litium och vilka biverkningar man i så fall får kan man inte säkert veta i förväg. Många biverkningar minskar med tiden och med rätt koncentration av litium i blodet.

Vanliga biverkningar är:

- Muskeltrötthet
- Darrighet
- Törst, ökad urinmängd, vätskeansamling
- Nedsatt koncentrations- och reaktionsförmåga
- Diarré, illamående, magont
- Acne, hudutslag
- Viktökning – kan ofta undvikas genom att avstå från kalori-haltiga drycker

Läkemedel kan påverka varandra varför du behöver berätta för din läkare vilka andra läkemedel du tar, även naturläkemedel. Var försiktig med alkohol när du äter medicin. Det är särskilt viktigt att berätta för alla dina läkare att du äter litium, så att de kan ta hänsyn till det när de ordinerar mediciner.

Vissa läkemedel bör man inte äta samtidigt som man behandlas med litium. Exempelvis kan så kallade NSAID (bland andra Ipren, Voltaren, Naproxen) öka litiumnivån i blodet. Läkare som är van att hantera litium bör då rådfrågas om dos och extra blodprov för aktuell litiumkoncentration.

*Vid tillfällig värk eller feber, välj receptfria läkemedel med **paracetamol** (Alvedon).*

Om du får besvär som du tror kan vara biverkningar bör du ta upp det med din läkare. Man ska sträva efter att hitta en optimal dos med så god effekt som möjligt och med så få biverkningar som möjligt. I vissa fall kan det vara av värde att byta till ett annat läkemedel. Vill du läsa mer om ditt läkemedel så läs på www.FASS.se.

INFORMATIONSBLAD OM RUTIN TILL ANDRA ENHETER VID KLINIKEN

Affektiva mottagningen har en service gentemot övriga mottagningar vid Psykiatri Sydväst och kan på begäran monitorera litium. Detta gäller endast för patienter med patientansvarig läkare inom Psykiatri Sydväst, ej för kontroller utanför kliniken.

- Affektiva mottagningen ansvarar endast för att skicka remisser till aktuell patient för provtagning enligt våra gällande rutiner vid litiumbehandling, som är S-Li, f-T4 och TSH var 4:e månad och P-Kreatinin, P-Calcium, P-Albumin, P-Glukos och P-Cystatin C, f-T4 (årligen).
- Affektiva mottagningen ansvarar ej för att kontrollera provsvaren eller att kontrollera att patienten verkligen tar sina prover.
- Patientansvarig läkare vid patientens ordinarie mottagning ansvarar för:
 - Information till patienten om litiumbehandling, biverkning, interaktion med andra läkemedel, åtgärd vid för högt eller lågt värde.
 - Kontroll och uppföljning av provsvar samt kontroll att patienten tar sina prover.
 - Ordination av litium och receptföreskrivning samt eventuell läkemedelslicens.
 - Att korrekt HSA-id till aktuell ansvarig läkare meddelas till Affektiva mottagningen och att ändring av denne meddelas. Om patienten avslutas vid kliniken måste detta meddelas Affektiva mottagningen.
 - Om uppgift om aktuell ansvarig läkare saknas kommer Affektiva mottagningen hänvisa provsvar till ordinarie mottagningens processenhetschef/funktionområdesschef.
 - Kontrollera blodtryck och vikt årligen enligt Affektiva mottagningens litium-PM.

Affektiva mottagningen monitorerar ej Leponex (Clozapin) åt andra mottagningar.

9 REFERENSER

1. Cade JF. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust.* 1949;2(10):349-52.
2. Schou M. Lithium treatment at 52. *J Affect Disord.* 2001;67(1-3):21-32.
3. Goodwin FK JK. Manic Depressive Illness; bipolar disorders and recurrent depression. Oxford: Oxford University Press; 2007.
4. Malhi GS, Adams D, Berk M. Is lithium in a class of its own? A brief profile of its clinical use. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(12):1096-104.
5. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg LCG, Gosselin S, Roberts DM. Lithium Poisoning. *J Intensive Care Med.* 2017;32(4):249-63.
6. Chen KP, Shen WW, Lu ML. Implication of serum concentration monitoring in patients with lithium intoxication. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2004;58(1):25-9.
7. MÉGarbane B, Hanak AS, Chevillard L. Lithium-related neurotoxicity despite serum concentrations in the therapeutic range: risk factors and diagnosis. *Shanghai Arch Psychiatry.* 262014. p. 243-4.
8. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord.* 2005;7 Suppl 3:5-69.
9. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Treating the suicidal patient with bipolar disorder. Reducing suicide risk with lithium. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;932:24-38; discussion 9-43.
10. Tondo L, Isacson G, Baldessarini R. Suicidal behaviour in bipolar disorder: risk and prevention. *CNS Drugs.* 2003;17(7):491-511.
11. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016;30(6):495-553.

12. Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord.* 2018;6(1):26.
13. Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J, Stowe Z, Whitfield T, Mogielnicki J, et al. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry.* 164. United States 2007. p. 342-5.
14. Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. Postpartum Psychosis: Madness, Mania, and Melancholia in Motherhood. *Am J Psychiatry.* 2016;173(12):1179-88.
15. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2016;173(2):117-27.
16. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9817):721-8.
17. Bschor T, Bauer M. [Side effects and risk profile of lithium: critical assessment of a systematic review and meta-analysis]. *Nervenarzt.* 2013;84(7):860-3.
18. Vestergaard P, Poulstrup I, Schou M. Prospective studies on a lithium cohort. 3. Tremor, weight gain, diarrhea, psychological complaints. *Acta Psychiatr Scand.* 1988;78(4):434-41.
19. Finley PR. Drug Interactions with Lithium: An Update. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(8):925-41.
20. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry.* 2018;5(8):644-52.
21. Föreningen SP. Bipolär sjukdom. Kliniska riktlinjer för utredning och behandling. In: Föreningen SP, editor. Stockholm: Gothia Fortbildning; 2018.

22. Reis M, Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(3):279-88.
23. D. G. Kliniska riktlinjer - att förebygga och handlägga metabol risk hos patienter med allvarlig psykisk sjukdom.
www.svenskpsykiatri.se: Svenska Psykiatriska Föreningen; 2010.
24. Excellence. NIfC. Bipolar disorder: assessment and management, Clinical guideline [CG185]. United KingdomPublished: September 2014 Last updated: April 2018.
25. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res.* 2013;6(1):3.
26. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):811-7.

Referensgrupp

- Mats Adler, MD, PhD, överläkare vid Psykiatri Sydväst
- Lena Backlund, PhD, överläkare på Affektiva mottagningen vid Psykiatri Sydväst
- Katrin Skogberg Wirén, överläkare på Affektiva mottagningen vid Psykiatri Sydväst
- Petra Jonsson Bygdevall, överläkare på Affektiva mottagningen vid Psykiatri Sydväst
- Marie Bendix, PhD, överläkare på Konsultenheten vid Psykiatri Sydväst
- Margareta Blomdahl Wetterholm, överläkare på Konsultenheten vid Psykiatri Sydväst
- Anneli Dalmau, överläkare på Utredningsenheten vid Psykiatri Sydväst
- Peter Stenvinkel, professor, överläkare vid Karolinska Universitets-sjukhuset och professor i Medicinska Njursjukdomar vid Karolinska Institutet (KI) och ämnesföreträdare
- Jan Calissendorff, MD, PhD, överläkare vid Karolinska Universitets-sjukhuset, PF Endokrinologi, PO Endokrinologi och njurmedicin, Tema Inflammation och infektion
- Helena Rydell, PhD, överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset, PO Endokrinologi och njurmedicin, Tema Inflammation och infektion
- Specialistsjuksköterskorna med litiumdelegation vid Affektiva mottagningen, Psykiatri Sydväst under samordning av Johanna Persdotter Axelsson

Stort tack till referensgruppen som varit till viktig hjälp vid uppdatering och sammanslagning av Affektiva mottagningens gamla dokument samt vid framtagande av nya kapitel till detta sammanhållna kompendium.

