

Ziekte van Parkinson: Lithium

Afkorting:

BI: betrouwbaarheidsinterval; HR: Hazard ratio; PD: Parkinson's disease; RCT: 'Randomized controlled trial'; RR: 'risk ratio'; UPDRS-III: 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III' (een meetinstrument om motorische en gedragsmatige aspecten van de ziekte van Parkinson in kaart te brengen, deel III kijkt naar een motorisch onderzoek).

Datum literatuursearch: 20-01-2022

CONCLUSIE

Bewaken. Hoewel er in de studie van Quinn et al (1986) wordt gesteld dat lithium een positief effect zou hebben op de on-off periodes bij de ziekte van Parkinson, zijn er verschillende studies gedaan waaruit blijkt dat lithium een negatief effect kan hebben op het ziektebeeld. Zo blijkt uit een aantal case reports dat lithium geneesmiddel-geïnduceerde parkinsonisme kan veroorzaken [Hermida, 2016; Lecamwasam, 1994] en dit blijkt ook uit de studie van Perényi et al (1983) waar bij de helft van de mensen die lithium gebruikten parkinsonachtige verschijnselen optraden (tremor en/of rigiditeit). De case-serie van Guttuso et al (2016) schets dan weer een beeld van beide kanten. Zo zorgt lithium namelijk bij een aantal patiënten voor toename van extrapiramidale verschijnselen (tremor) maar treedt daarnaast ook verbetering op van de 'off-time'.

Daarnaast is er indirect bewijs dat het ziektebeeld verslechtert of verslechterde op basis van retrospectieve cohortstudies waarbij is gevonden dat patiënten die lithium gebruikten een verhoogd risico hebben op het gebruik van Parkinson-medicatie [Marras, 2016; Brandt-Christensen, 2006].

Op basis van bovenstaande overwegingen en praktijkervaring moet lithium met voorzichtigheid toegepast worden bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Aangezien lithium een middel is wat niet gemakkelijk vervangen kan worden door een ander geneesmiddel, kan het toepassen hiervan (ook bij de ziekte van Parkinson) noodzakelijk zijn. De behandeling van een bipolaire stoornis heeft dan prioriteit boven de risico's van het middel. Wanneer er indicatie is voor het gebruik van lithium bij de ziekte van Parkinson moet de ernst van de symptomen (van Parkinson) zowel door de voorschrijver als de patiënt in de gaten gehouden worden.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Het mechanisme achter een lithium-geïnduceerde parkinsonisme is niet bekend. Op basis van het werkingsmechanisme van lithium zou lithium echter wel een positieve bijdrage kunnen leveren aan neurodegeneratieve aandoeningen. In verschillende *in vitro* en *in vivo* studies is aangetoond dat lithium effectief is bij het verminderen van oxidatieve stress en ontstekingen, het verhogen van autofagie, het remmen van apoptose en het verminderen van de accumulatie van alpha-synucleïne. De remming van GSK-3beta is het mechanisme wat het meest is bestudeerd. Andere werkingsmechanismen omvatten de regulatie van apoptotische eiwitten en een te hoog gehalte glutamaat en downregulatie van calpaïne. Om deze reden zou een lage dosering lithium in combinatie met bestaande therapie een goede aanpak zijn om symptomen en ziekteprogressie bij neurodegeneratieve ziekten te verminderen. [1] Er is echter nog klinische ervaring nodig voordat lithium op deze manier ingezet kan worden.

OPMERKINGEN EXPERTPANEL

In de praktijk wordt de combinatie van lithium en de ziekte van Parkinson weinig en ook steeds minder gezien. Psychiaters van Punt bij Parkinson zien de combinatie wel eens voorkomen maar hebben hier geen slechte ervaringen mee. De bijwerkingen van een tremor ten gevolge van lithium is bekend maar goed te onderscheiden van een tremor passend bij de ziekte van Parkinson. Wel wordt de spiegel van

deze patiënten gemonitord voor alle patiënten die lithium gebruiken. Uit ervaring van de psychiater blijkt zelfs dat er een gunstig aspect is aan de combinatie. Een bijwerking van lithium is namelijk diarree, waar obstipatie een symptoom van de ziekte van Parkinson is wat elkaar als het ware opheft. De neurologen binnen punt voor Parkinson zijn minder positief over de combinatie van lithium en de ziekte van Parkinson vanwege het risico op extrapiramidale bijwerkingen. Bij voorkeur zien zij de combinatie daarom liever niet. Indien er een indicatie is voor lithium bij patiënten met de ziekte van Parkinson kan lithium met voorzichtigheid worden gebruikt. De spiegel moet gemonitord worden en zowel de voorschrijver als de patiënt zouden (verslechtering van) de symptomen passend bij parkinsonisme in de gaten moeten houden. Waar in de studies van Coffey et al (1982) en Quinn et al (1986) wordt geconcludeerd dat lithium een positief effect heeft op het on-off fenomeen bij de ziekte van Parkinson, stelt een neuroloog van Punt bij Parkinson dat dit onjuist is. Uit zijn praktijkervaring blijkt dat lithium geen positief effect heeft op akinesie of dystonie bij patiënten met de ziekte van Parkinson, maar dat het juist vaak extrapiramidale bijwerkingen geeft. Op basis van deze praktijkervaring stelt hij dat lithium in het beste geval getolereerd wordt bij patiënten met de ziekte van Parkinson, maar dat dit altijd goed in de gaten gehouden moet worden.

[1] Lazzara CA, Kim YH. Potential application of lithium in Parkinson's and other neurodegenerative diseases. Front Neurosci. 2015 Oct 27;9:403

PICO

P(atient)	Ziekte van Parkinson
I(ntervention)	Lithium
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van Ziekte van Parkinson

Zoektermen:

PUBMED: (Parkinson OR Parkinson's disease OR parkinsonism) AND lithium

EMBASE: ('parkinson disease'/exp OR 'parkinson disease' OR 'parkinsonism'/exp OR 'parkinsonism') AND ('lithium'/exp OR 'lithium')

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er zijn geen studies gevonden die voldeden aan PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van lithium op het ontstaan van Parkinsonachtige symptomen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Quinn N, Marsden CD. Lithium for painful dystonia in Parkinson's disease. Lancet, 1986 Jun 14;1(8494):1377 Klinische trial (RCT)	Resultaten 7 patiënten met de ziekte van Parkinson (PD) en pijnlijke dystonische krampen in de ochtend of gedurende 'off-perioden' kregen lithium 600- 1400 mg/nacht (leidend tot bloedspiegels van 0,5-1,2 mmol/l) gedurende 3 maanden, gevolgd door een dubbelblinde crossoverstudie van lithium of placebo. - De pijnlijke dystonie verdween bij 57% van de patiënten en nam sterk af bij de resterende 43% gedurende de behandeling met lithium. 1-14 dagen na de overstap naar placebo was de pijnlijke dystonie weer op het oude niveau terug bij 86% van de patiënten. Bij de resterende patiënt nam de dystonie slechts licht toe op placebo. 1,5-21 maanden na herintroductie van lithium was dystonie afwezig of zeldzaam bij 57% van de patiënten, sterk afgenomen bij 29% en matig afgenomen bij 14%. Er was geen consistent effect op de duur van 'on-perioden'. Dyskinesie geassocieerd met de 'on-periode' nam toe bij 4 patiënten en af bij 2 patiënten.
Brandt-Christensen M, Kvist K, Nilsson FM, Andersen PK, Kessing LV.	Resultaten

Treatment with antidepressants and lithium is associated with increased risk of treatment with antiparkinson drugs: a pharmacoepidemiological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Jun;77(6):781-3. Retrospectieve cohortstudie	• Bij patiënten die behandeld werden met antidepressiva, lithium of antidiabetica werd het risico op starten van een behandeling met parkinsonmedicatie onderzocht. • Uit een Deense nationale voorschrijfdatabase zijn drie behandelcohorten (patiënten die antidepressiva (n=376780), lithium (n=12071) of antidiabetica (n=114121) voorgeschreven kregen) en een controlecohort (patiënten, n=790817, die niet zijn blootgesteld aan bovenstaande middelen) geselecteerd. • De 'risk ratio' (RR) voor het gebruik van parkinsonmedicatie door lithiumgebruik was 1.88 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 1.60 – 2.20). Opmerkingen auteurs • Omdat PD zeldzaam is op jonge leeftijd zijn alleen patiënten van 30 jaar en ouder geïnccludeerd. • Angst/depressie zou een voorteken kunnen zijn van de ziekte van Parkinson. • Patiënten die lithium gebruiken hebben een verhoogd risico op een krijgen van parkinsonmedicatie, wat de suggereert dat patiënten met angst- of affectieve stoornissen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van PD.
Marras C, Herrmann N, Fischer HD, Fung K, Gruneir A, Rochon PA, Rej S, Vigod S, Seitz D, Shulman KI. Lithium Use in Older Adults is Associated with Increased Prescribing of Parkinson Medications. Am J Geriatr Psychiatry. 2016 Apr;24(4):301-9 Retrospectieve cohort studie	Resultaten • Bij patiënten die behandeld werden met antidepressiva (n=285154), lithium (n=1749) of valproïnezuur (n=1787) werd de incidentie van een het starten van een behandeling met parkinsonmedicatie of krijgen van een PD diagnose onderzocht. • De patiëntendata is afkomstig uit een Canadese voorschrijfdatabase. • Alle patiënten waren 66 jaar of ouder en gebruikten het genoemde geneesmiddel als monotherapie voor ten minste 1 jaar. Patiënten met een voorgeschiedenis van parkinsonmedicatie en/of bij wie de diagnose PD is vastgesteld, zijn geëxcludeerd. • Er is gekeken naar de volgende uitkomstmaten: ◦ Start van dopaminerge medicatie (levodopa of dopamineagonisten) ◦ Start van parkinsonmedicatie (levodopa, dopamineagonisten, amantadine, anticholinerge medicatie, MAO-B remmers) ◦ Diagnostische (ICPC) code voor PD • Vanwege de mogelijke associatie tussen antipsychotica en PD is er gestratificeerd voor antipsychoticagebruik. • Vergeleken met de antidepressivagroep is lithium geassocieerd met een verhoogde incidentie van dopaminerg geneesmiddelgebruik (adjusted Hazard Ratio (HR): 1.87; 95%-BI: 1.06-3.30) en een verhoogde incidentie van gebruik van parkinsonmedicatie of verkrijgen van de diagnose PD (adjusted HR: 1.68; 95% BI: 1.13-2.48). Opmerkingen auteurs • Lithium verhoogt mogelijk het risico op (geneesmiddel geïnduceerde) PD.
Perényi A, Rihmer Z, Bánkai CM. Parkinsonian symptoms with lithium, lithium-neuroleptic, and lithium-antidepressant treatment. J Affects Disord. 1983 May;5(2):171-7	Resultaten • 81 patiënten (gemiddelde leeftijd 45.2±11.2 jaar) die ten minste 3 maanden waren behandeld met lithium (gemiddelde bloedspiegels 0.60±0.26 mmol/L) werden onderzocht op parkinsonachtige symptomen. • Patiënten kregen lithium (n= 24), lithium + antipsychoticum (n=30) of lithium + antidepressivum (n=27).

Prospectieve cohortstudie	• 12 van de 24 patiënten die alleen behandeld zijn met lithium waren vrij van parkinsonachtige symptomen; 6 hadden last van tremor, 1 van rigiditeit en 5 van tremor en rigiditeit. Van de 12 patiënten met tremor en/of rigiditeit hadden 2 tevens last van akinesie en 1 van ooglid-samentrekking. • De combinatie van lithium en antipsychotica verergerde de symptomen niet in vergelijking tot alleen lithium. De combinatie van lithium met een antidepressivum verhoogde significant de tremor in vergelijking met alleen lithium. Opmerkingen SHB Patiënten hadden geen parkinson in de voorgeschiedenis.
Ghadirian AM, Annable L, Bélanger MC, Chouinard G. A cross-sectional study of parkinsonism and tardive dyskinesia in lithium-treated affective disordered patients. J Clin Psychiatry. 1996 Jan;57(1):22-8 Cross-sectionele studie	Resultaten • 130 patiënten, waarvan 110 op lithium (bloedspiegels 0,14-2,31 mEq/l) (37 in combinatie met antidepressiva, 19 met neuroleptica en 40 met een geschiedenis van gebruik van neuroleptica in de laatste 6 maanden), werden onderzocht op extrapiramidale symptomen. • De prevalentie van tremor was 20,8%, van hypokinetisch parkinsonisme 7,7%, van tardieve dyskinesie 9,2%, van dystonie 3,8% en van akathisie 4,6%. Tremor en tardieve dyskinesie, maar niet hypokinesie, waren geassocieerd met gebruik van lithium. 14% van de patiënten die lithium gebruikten en geen geschiedenis hadden van gebruik van neuroleptica in de laatste 6 maanden, vertoonden symptomen van tardieve dyskinesie. Opmerking auteurs Lithium kan de kwetsbaarheid van patiënten met een affectieve stoornis voor dyskinesieën vergroten. Patiënten hadden geen parkinson in de voorgeschiedenis.
Guttuso T Jr. Low-dose lithium adjunct therapy associated with reduced off-time in Parkinson's disease: A case series. J Neurol Sci. 2016 Sep 15;368:221-2 Letter to the editor: Case-series	Resultaten • Betreft een korte beschrijving van volgende serie studies:: ○ Case report: Een 59-jarige man met PD en een bipolaire stoornis is gestart met lithium. Andere medicatie was: carbidopa/levodopa 25/100, 3 tabletten iedere 2.5 uur. ermelde. 5 maanden na start van lithium waren de 'off-time' periodes verdwenen. De dyskinesieën bleven onveranderd. ○ Placebogecontroleerde en gerandomiseerde crossover studie: 5 PD patiënten ontwikkelden na behandeling van lithium (gedurende 1-7 maanden) ernstige dyskinesieën (n=5) en visuele hallucinaties (n=2). ○ Gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT): 7 PD patiënten werden ingesteld op lithium (serum levels: 0.5-1.2 mmol/L); klachten van dystonie verbeterden, bij 4 patiënten namen dyskinesieën toe, bij 2 patiënten namen de dyskinesieën af. ○ Open-label trial: 9 PD patiënten die behandeld werden met levodopa en een 'off-time' of depressie ervaarden zijn gestart met een lage dosering lithium (2 dd 150mg). Lithium werd vervolgens gedoseerd op geleide van spiegel (target: 0,25 – 0,50 mmol/l). Het aantal dyskinesieën bleef onveranderd. • Vijf patiënten zijn gestopt met lithium vanwege de bijwerkingen. Twee hiervan hadden last van toegenomen tremor van de handen. Eén patiënt is na 5 maanden gestopt wegens hypothyreoïdie. Bij

	twee patiënten met dementie bij aanvang trad verslechtering op van hallucinaties en incontinentie respectievelijk. Van de 6 patiënten die bij aanvang >2 uur per dag 'off-time' rapporteerden en lithium continueerden voor >4 dagen was de afname in 'off-time' gemiddeld 75%. Deze afname begon 1-3 weken nadat de target lithiumspiegel bereikt was. • Twee patiënten zijn omlaaggegaan in dosering van dopaminerge medicatie. • Twee patiënten rapporteerden een toename van 'off-time' wanneer lithium werd gestopt of in dosering werd verlaagd. Opmerkingen auteurs • Een van de patiënten met toegenomen handtremor is na 4 dagen al gestopt met lithium. Deze patiënt is na 5 dagen ook gestopt met rasagiline aanvullende therapie, ook vanwege toegenomen handtrillingen, wat erop wijst dat dit een idiosyncratische bijwerking voor deze patiënt kan zijn. • Mogelijk zijn er placebo-effecten opgetreden. • Er zijn geen formele onderzoeksmethoden toegepast.
Hermida AP, Janjua AU, Glass OM, Vaughan CP, Goldstrein F, Trotti LM, Factor AS. A case of lithium-induced parkinsonism presenting with typical motor symptoms of Parkinson's disease in a bipolar patient. Int Psychogeriatr. 2016 Dec;28(12):2101-2104 Case-report	Resultaten • Een 65-jarige vrouw met de ziekte van Parkinson (PD), een bipolaire stoornis en cognitieve achteruitgang werd opgenomen met de volgende symptomen: maskergelaat, tremor, rigiditeit, bradykinesie, langzame manier van lopen met hapering en een gebogen houding en verminderde armzwaai. Haar huidige medicatie was: levodopa-carbidopa (5 dd 100/25 mg), lithium (2 dd 600 mg), donepezil (1 dd 10 mg) en memantine (2 dd 10 mg). • De 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III' (UPDRS-III) score was bij opname 52, waarop de dosering levodopa-carbidopa is verhoogd. Dit leidde vervolgens tot hallucinaties en toegenomen verwardheid. • Er is een DAT-scan uitgevoerd waarmee gekeken kan worden naar de presynaptische dopamine opname in de hersenen. Deze bleek normaal. Aan de hand van de beeldvorming ontstond de aanwijzing voor geneesmiddel-geïnduceerde parkinsonisme. • De dosering lithium is verlaagd naar 2 dd 300 mg en levodopa-carbidopa werd gestopt waarop de lithiumspiegel in serum daalden. Dit resulteerde in verbetering van de symptomen van Parkinson (UPDRS-III score 24). Opmerkingen auteurs • Het mechanisme achter lithium-geïnduceerde parkinsonisme is onbekend. Er bestaan verschillende hypothesen. • Bipolaire patiënten met chronisch gebruik van lithium zouden gemonitord moeten worden op lithium-geïnduceerde parkinsonisme.
Lecamwasam D, Synek B, Moyles K, Ghose K. Chronic lithium neurotoxicity presenting as Parkinson's disease. Int Clin Psychopharmacol. 1994 Summer;9(2):127-9 Case-report	Resultaten • Een 71-jarige man, die 9 jaar lithium gebruikte, ontwikkelde encefalopathische ziekte na verhoging van de lithiumdosering en toevoeging van neuroleptica, waardoor lithiumintoxicatie optrad (toename bloedspiegel van 0,5-0,7 mmol/l naar 3 mmol/l). 8 jaar na hervatting van lithiumbehandeling met zorgvuldige controle van bloedspiegels (0,5-0,8 mmol/l), ontwikkelde hij parkinsonsymptomen (problemen met slikken, slechte mobiliteit, lopen in gebogen houding, verslechtering van de spraak, tremor in rust, parkinsonachtige gezichtsuitdrukking). Post mortem onderzoek vertoonde neurologische gevolgen van chronische

	lithiumintoxicatie, maar geen bewijs van een degeneratieve aandoening als de ziekte van Parkinson. De man gebruikte geen comedicaatie zoals antidepressiva of antipsychotica.
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Multidisciplinaire richtlijn 'Ziekte van Parkinson' 2020	In het hoofdstuk 'Behandeling van depressie bij de ziekte van Parkinson' staat vermeld dat met lithium relatief weinig ervaring is bij parkinsonpatiënten. Vanwege de mogelijkheid op verergering van de tremor, risico op ernstige bijwerkingen en andere extrapiramidale symptomen is voorzichtigheid geboden. Indien behandeling met lithium gewenst is, wordt geadviseerd de lithiumspiegel te monitoren.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SmPC Camcolit 15-09-2022	4.8 Bijwerkingen Parkinsonisme, extrapiramidale symptomen, bevende handen, myoclonus.
SmPC Priadel 30-09-2022	4.8 Bijwerkingen - Bij therapeutische dosering: tremor van de handen, kortdurende spierschokjes in armen of benen, vaak 's nachts. - Bij serumspiegels 1.5-2.0 mmol/L: tremor van de handen - Onafhankelijk van de serumspiegel of relatie onbekend: extrapiramidale aandoeningen, vallen.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	27-10-2023