



## **Lithium en hyperparathyreoïdie**

Lithium werd in 1982 toegelaten op de Nederlandse markt met als indicatie de 'behandeling van de manische fase van een bipolaire stoornis, ter voorkoming van zowel de manische als de depressieve fase van een bipolaire stoornis en ter voorkoming van recidiverende unipolaire depressieve episoden.' Bij het gebruik van lithium is sprake van een smalle therapeutische breedte, reden waarom plasmaconcentraties regelmatig dienen te worden gecontroleerd. Veel voorkomende bijwerkingen zijn onder meer gewichtstoename, tremor van de handen en maagdarmklachten. Een zeldzame, maar potentieel gevaarlijke bijwerking is het ontstaan van hypercalciëmie en hyperparathyreoïdie.

### **Casus**

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving een patiëntmelding van deze bijwerking tijdens langdurig gebruik van lithium.

Bij een 75-jarige man werd, tijdens langdurig gebruik van lithium voor bipolaire stoornis, hypercalciëmie gediagnosticeerd. De patiënt was in 1984 begonnen met lithium, 17 jaar voordat de verhoogde calciumconcentraties voor het eerst werden gemeten. Uit de door de behandelend endocrinoloog verstrekte laboratoriumuitslagen bleek dat sinds 2001 verhoogde calcium- en parathormoonwaarden waren gemeten. De patiënt werd gediagnosticeerd met lichte hyperparathyreoïdie. Een botdichtheidsmeting was normaal. De patiënt continueerde het gebruik van lithium en werd daarbij regelmatig gecontroleerd. In het geval dat de serumcalciumconcentratie verder stijgt zal minimale invasieve therapie worden overwogen (subtotale parathyreoïdectomie).

### **Achtergrond**

In de literatuur werd in 1973 voor het eerst een verband verondersteld tussen langdurig lithiumgebruik en het ontstaan van hyperparathyreoïdie. Sindsdien zijn ongeveer 50 casus wereldwijd beschreven,<sup>1</sup> maar in ons land zijn slechts twee casus uit de literatuur bekend<sup>2 3</sup>.

Hypercalciëmie en hyperparathyreoïdie tijdens langdurig lithiumgebruik zou optreden bij 5-40% van de gebruikers.**1 4 5** In de meeste gevallen is lithium geïnduceerde hyperparathyreoïdie een relatief milde aandoening, waarbij een lichte, vaak asymptomatische verhoging van de calcium- en parathormoonconcentratie optreedt. Verhoogde calcium- en parathormoonconcentraties normaliseren meestal na staken van het gebruik van lithium, maar soms is chirurgische interventie aangewezen.**6** Interventie kan geïndiceerd zijn wanneer symptomen optreden, zoals hypertensie, osteopenie of osteoporose, achteruitgang van de nierfunctie of veranderingen in geestelijke gesteldheid.**5** Verminderde effectiviteit van lithium (en een verhoogde lithiumconcentratie) was in sommige gevallen de eerste indicatie voor lithium geassocieerde hyperparathyreoïdie.**2 7**

Er is geen duidelijk werkingsmechanisme bekend dat het ontstaan van hypercalciëmie en hyperparathyreoïdie kan verklaren. Verondersteld wordt dat langdurige lithiumtherapie het gehele parathyreoïde weefsel stimuleert, wat resulteert in hyperplasie van de bijnierschilddrievlees. Een alternatieve verklaring is de inductie van bijnierschilddrievleesadenomen door chronische lithiumtherapie, dat wordt aangetroffen bij ongeveer 70% van de gerapporteerde gevallen.**1 2 4** Sommige auteurs suggereren dat lithium niet daadwerkelijk de ziekte initieert, maar uitsluitend fungeert als een katalysator voor een, reeds latent aanwezige, hyperparathyreoïdie.**7** Lithium lijkt de calcium-parathormoon verhouding te beïnvloeden door twee effecten. Ten eerste door verandering van de drempelwaarde van de bijnierschilddrievlees, zodanig dat hogere calciumconcentraties nodig zijn om de secretie van parathormoon te remmen. Hierdoor ontstaan hogere concentraties van zowel calcium als parathormoon. Lithium heeft daarnaast ook een direct effect op de cellen van de bijnierschilddrievlees, waardoor meer parathormoon wordt geproduceerd, resulterend in verhoogde serumconcentratie van het parathormoon.**4 5** Ofschoon verschillende registratiehouders er in 2004 toe zijn overgaan om hyperparathyreoïdie op te nemen in de productinformatie van hun lithiumpreparaat, blijkt dat deze informatie niet gelijktijdig is ingevoerd in de bijbehorende patiëntenbijsluiters die op dezelfde datum zijn aangepast.**8-10**

### **Conclusie**

Behandelaars en patiënten dienen goed op de hoogte te zijn van de mogelijkheid dat lithiumgebruik aanleiding kan geven tot hyperparathyreoïdie, zodat karakteristieke symptomen tijdig herkend worden en adequate voorzorgsmaatregelen genomen kunnen worden, zoals regelmatige controle van calcium en parathormoonconcentraties.

1. Awad SS, et al. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg* 2003; 27: 486-488.
2. Collumbien ECA. Een geval van therapieresistente manie. Lithium en hyperparathyreoidie. *Tijdschr Psychiatrie* 2000; 42: 851-855.
3. Yo MSS, et al. Lithium, een potentieel gevaarlijk geneesmiddel. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 273-276.
4. Bilanakis N, et al. Lithium intoxication, hypercalcemia and 'accidentally' induced food and water aversion: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 201-203.
5. Kingsbury SJ, et al. Lithium's role in hyperparathyroidism and hypercalcemia. *Hosp Community Psychiatry* 1993; 44: 1047-1048.
6. Dukes MNG, et al. (eds.). *Meyler's side effects of drugs. Lithium.* 2000; 3: 89.
7. Brochier T, et al. Hyperparathyroidism with lithium. *Encephale* 1994; 20: 339-349.
8. Nederlandse productinformatie. Camcolit® (versie datum 2004) [www.cbg-meb.nl/IB-teksten/09012.pdf](http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/09012.pdf).
9. Nederlandse productinformatie Lithiumcarbonaat Gf®. (versie datum 25-11-2004) [www.cbg-meb.nl/IB-teksten/52503.pdf](http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/52503.pdf).
10. Nederlandse productinformatie Lithiumcarbonaat PCH®. (versie datum 28-1-2004) [www.cbg-meb.nl/IB-teksten/52076-55991-55992.pdf](http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/52076-55991-55992.pdf).