

# Beslisregel verbetert monitoring van patiënten die lithium gebruiken in algemeen ziekenhuis

F. van Gorp <sup>a\*</sup>, E. Kuck <sup>a</sup>, M. Sonnen <sup>b</sup>, G. Hugenholtz <sup>a</sup>, T. Egberts <sup>c</sup> en I. Wilting <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Apotheek, Diaconessenhuis, Utrecht.

<sup>b</sup> Consultatief psychiater, Diaconessenhuis/Altrecht, Utrecht.

<sup>c</sup> Afdeling Klinische Farmacie, UMC Utrecht.

\* Thans: Ziekenhuisapotheek, Franciscus Groep, locatie Vlietland, Schiedam. Correspondentie: f.gorp@franciscus.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van F. van Gorp.

Citeer als: van Gorp F, Kuck E, Sonnen M, Hugenholtz G, Egberts T, Wilting I. Beslisregel verbetert monitoring van patiënten die lithium gebruiken in algemeen ziekenhuis. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1622.

## Kernpunten

- Een somatische ziekenhuisopname is een potentieel risicovolle situatie voor patiënten die lithium gebruiken.
- Door een medisch-farmaceutische beslisregel (MFB) worden de ziekenhuisapotheeker en de ziekenhuispsychiater geattendeerd op deze potentieel risicovolle situatie.
- Na implementatie van deze MFB steeg het percentage patiënten bij wie de lithiumtherapie adequaat werd gemonitord. Ook vond meer contact plaats met de ambulante psychiater en volgde op lage lithiumspiegels vaker interpretatie en/of actie.

## Inleiding

Lithium is de best bewezen stemmingsstabilisator bij patiënten met bipolaire stoornissen en wordt daarnaast toegepast als additie bij therapieresistente depressie [1, 2]. Lithium heeft een smal therapeutisch venster, waardoor relatief snel subtherapeutische of toxische lithiumspiegels kunnen ontstaan, met als risico's psychiatrische terugval of ernstige, soms irreversibele (neuro)toxiciteit. Vele factoren beïnvloeden de lithiumklaring, zoals nierfunctie, water-/elektrolytenbalans en interagerende geneesmiddelen. Intensieve monitoring is daarom essentieel bij gebruik van lithium.

Veel aandacht gaat uit naar monitoring van lithium in de thuissituatie en tijdens opname in psychiatrische ziekenhuizen, maar veel minder naar monitoring tijdens opname in somatische ziekenhuizen. Vanwege de lage

## ABSTRACT

*Clinical rule improves monitoring of patients using lithium in a general hospital*

### OBJECTIVE

To investigate whether introduction of a clinical rule selecting patients using lithium improved adequateness of lithium monitoring. Admission to a general hospital increases the risk for supratherapeutic or subtherapeutic serum lithium levels in patients using lithium. This may result in either lithium toxicity or psychiatric deterioration.

### DESIGN

Retrospective charts review.

### METHODS

The clinical rule selected admitted patients currently using lithium for the clinical pharmacist and clinical psychiatrist. After selection the psychiatrist proactively suggested a psychiatric consultation to the treating physician. We compared the frequency of adequate monitoring of lithium before (control group) and after (intervention group) introduction of the clinical rule. Adequate monitoring was defined as a preventive psychiatric consultation and a serum lithium level determination within 48 hours after admission by an expert panel.

### RESULTS

107 patients before and 136 patients after implementation of the clinical rule were included. The frequency of adequate monitoring was higher in the intervention group (26% vs. 7%;  $P < 0.001$ ). This result was mainly driven by an increase in preventive psychiatric consultations (39% vs. 13%,  $P < 0.001$ ), there was no difference in serum lithium levels. Furthermore, there were significantly more contact moments with the ambulant psychiatrist during admission and more interpretation and actions following low serum lithium levels in the intervention group.

### CONCLUSION

This clinical rule is effective in improving adequate monitoring of patients using lithium during admission on a somatic ward. This intervention may improve patient safety in this vulnerable subgroup of patients during hospitalization in a general hospital.

prevalentie van lithiumgebruik in Nederland (ongeveer 0,2% [3]) komen somatische behandelaren weinig in aanraking met lithium. Een somatische ziekenhuis-

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

	Controlegroep (n = 107)	Interventiegroep (n = 136)	P
Vrouwelijk geslacht; aantal	71 (66%)	84 (62%)	0,46
Leeftijd in jaren; gemiddelde (SD)	65,0 (13,5)	64,7 (15,0)	0,85
Thuisituatie; aantal			0,51
• (psychiatrische) instelling	29 (27%)	42 (31%)	
• zelfstandig	75 (70%)	90 (66%)	
• onbekend	3 (3%)	4 (3%)	
Indicatie voor lithiumgebruik; aantal			0,54
• bipolaire of psycho-affectieve stoornis	72 (67%)	90 (66%)	
• depressie	31 (29%)	46 (34%)	
• onbekend	4 (4%)	0	
Aantal geneesmiddelen in gebruik; mediaan (IQR)	9 (7-12)	9 (7-12)	0,64
Aantal psychofarmaca in gebruik; mediaan (IQR)	3 (2-4)	2 (2-4)	0,94
Tijd tussen opname en voorschrift van lithium in uren; mediaan (IQR)	2,0 (0-5,7)	2,0 (0-5,1)	0,54
Medicatieverificatie door apothekersassistent; aantal	11 (10%)	15 (11%)	0,85
Type opname; aantal			0,68
• electief	26 (24%)	30 (22%)	
• spoed	81 (76%)	106 (78%)	
Moment van opname; aantal			0,64
• weekdag	80 (75%)	98 (72%)	
• weekend	27 (25%)	38 (28%)	
Type afdeling; aantal			0,45
• snijdend	40 (37%)	41 (30%)	
• beschouwend, niet geriatrisch	60 (56%)	83 (61%)	
• beschouwend, geriatrisch	7 (7%)	12 (9%)	
Opnameduur in dagen; mediaan (IQR)	5,9 (3,3-12,0)	4,6 (2,8-9,2)	0,05
Ziekenhuisopname in voorafgaand jaar; aantal	47 (44%)	63 (46%)	0,71
Psychiatrisch consult tijdens eerdere ziekenhuisopname; aantal	9 (8%)	42 (31%)	< 0,001*
Signaal van beslisregel verminderde nierfunctie; aantal	14 (13%)	35 (26%)	0,02*
Nieuw ontstaan delier tijdens opname; aantal	11 (10%)	20 (15%)	0,31

IQR: interkwartielafstand; SD: standaarddeviatie.

\* Significant.

opname is daarmee een potentieel risicovolle situatie voor patiënten die lithium gebruiken. Ziekenhuispsychiaters hebben ervaring met het borgen van een veilige behandeling met lithium. Zij worden echter niet automatisch betrokken bij patiënten op een somatische afdeling.

Medisch-farmaceutische beslisregels (MFB's of *clinical rules*) kunnen specifieke patiënten selecteren door integratie van geneesmiddelengebruik, laboratoriumbepalingen en andere gegevens. In het Diakonessenhuis in Utrecht is in augustus 2011 een MFB geïmplementeerd die iedere nacht alle nieuw opgenomen patiënten die lithium gebruiken selecteert (hierna: lithiumregel). Bij deze patiënten beoordeelt de ziekenhuisapotheker de aanwezigheid van somatische risicofactoren voor ontregeling van de lithiumbehandeling, zoals comedatie, laboratoriumgegevens en relevante klinische kenmerken. Vervolgens consulteert de ziekenhuisapotheker de

ziekenhuispsychiater om de patiënt in overleg met de hoofdbehandelaar psychiatrisch te vervolgen. Vóór augustus 2011 werd het meten van lithiumspiegels en het consulteren van de psychiater uitgevoerd naar inzicht van de hoofdbehandelaar.

Wij onderzochten of de introductie van de lithiumregel ertoe leidde dat meer patiënten adequaat werden gemonitord.

## Methoden

Het onderzoek betrof een retrospectief statusonderzoek in het Diakonessenhuis, een algemeen ziekenhuis met 510 bedden zonder psychiatrische afdeling, maar met een consultatieve ziekenhuispsychiater. Alle patiënten (minstens 18 jaar oud) met een voorschrift voor lithium bij ziekenhuisopname (opnameduur minstens 24 uur) tussen mei 2009 en oktober 2013 werden geïnccludeerd. Het onderzoek was niet WMO-plichtig.

**Tabel 2 Primaire en secundaire eindpunten voor en na implementatie van de lithiumregel**

	Controlegroep (n = 107)	Interventiegroep (n = 136)	P
<b>Primaire eindpunten</b>			
Lithiumspiegel én preventief psychiatrisch consult binnen 48 uur; aantal	8 (7%)	36 (26%)	< 0,001*
• lithiumspiegel gemeten binnen 48 uur; aantal	46 (43%)	62 (46%)	0,69
• preventief consult psychiater binnen 48 uur; aantal	14 (13%)	53 (39%)	< 0,001*
<b>Secundaire eindpunten</b>			
Niet-preventief psychiatrisch consult gedurende opname; aantal	18 (17%)	27 (20%)	0,55
Intercollegiaal overleg met ambulante psychiater tijdens opname; aantal	15 (14%)	38 (28%)	0,009*
Starten van nieuwe benzodiazepine; aantal	20 (19%)	18 (13%)	0,25
Dosering benzodiazepine verhoogd; aantal	3 (3%)	7 (5%)	0,36
Starten van nieuw antipsychoticum; aantal	15 (14%)	12 (9%)	0,20
Dosering antipsychoticum verhoogd; aantal	1 (1%)	2 (1%)	0,71
Beschrijving lithiumgebruik/-monitoring in ontslagbrief; aantal	36 (34%)	58 (43%)	0,15
Ontslagbrief verstuurd naar ambulante psychiater; aantal	5 (5%)	14 (10%)	0,11
Patiënten met toxische lithiumspiegel (> 1,2 mmol/L); aantal	6 (6%)	5 (4%)	0,70
Interpretatie/actie op toxische lithiumspiegel; aantal	6 (100%)	5 (100%)	NS
Patiënten met hoge lithiumspiegel (0,8-1,2 mmol/L); aantal	26 (24%)	36 (26%)	0,47
Interpretatie/actie op hoge lithiumspiegel; aantal	16 (62%)	21 (58%)	0,80
Patiënten met lage lithiumspiegel (< 0,4/0,6 mmol/L†); aantal	26 (24%)	31 (23%)	0,78
Interpretatie/actie op lage lithiumspiegel; aantal	10 (38%)	21 (68%)	0,03*

\* Significant.

† &lt; 0,4 mmol/L voor patiënten &gt; 65 jaar; &lt; 0,6 mmol/L voor patiënten &lt; 65 jaar.

Onderzocht werd of patiënten die lithium gebruikten na implementatie van de lithiumregel (augustus 2011-oktober 2013; interventiegroep) vaker adequaat werden gemonitord dan patiënten die lithium gebruikten en tussen mei 2009 en augustus 2011 werden opgenomen (controlegroep). Een expertteam, bestaande uit onafhankelijke psychiaters, ziekenhuisapothekers en een nefroloog, definieerde adequate monitoring als bepaling van een lithiumspiegel en een preventief psychiatrisch consult binnen 48 uur na opname.

De volgende secundaire eindpunten zijn meegenomen: niet-preventieve psychiatrische consulten, intercollegiaal overleg met ambulante psychiater, starten of wijzigen van dosering psychofarmaca, beschrijving lithiumgebruik/-monitoring in ontslagbrief en versturen van ontslagbrief naar ambulante psychiater. Daarnaast werd het voorkomen en handelen naar aanleiding van afwijkende lithiumspiegels vergeleken.

Patiëntkarakteristieken, primaire en secundaire uitkomsten in de interventie- en controlegroep werden vergeleken met behulp van *independent samples* t-toetsen, Mann-Whitney-U-toetsen en Pearson-chi-kwadraattoetsen. Variabelen die univariaat significant verschilden ( $P < 0,05$ ) werden meegenomen in een multivariaat model (Cox-regressie). Statistische analyses werden uitgevoerd met SPSS versie 23.

## Resultaten

243 patiënten werden geïncludeerd (107 in de controle-

groep, 136 in de interventiegroep). De groepen verschilden significant met betrekking tot een psychiatrisch consult bij een eerdere ziekenhuisopname en een signaal van een andere MFB, namelijk 'verminderde nierfunctie' ( $P < 0,001$  respectievelijk  $P = 0,02$ ) (tabel 1).

In tabel 2 zijn de primaire en secundaire uitkomstmaten weergegeven. Na implementatie van de lithiumregel was het percentage adequaat gemonitord patiënten die lithium gebruikten significant verhoogd (26 tegen 7%;  $P < 0,001$ ). Hiernaast werd bij de interventiegroep een hoger percentage overlegmomenten met de ambulante psychiater gezien. Ten slotte werd een lage lithiumspiegel vaker door een arts bekeken en werd de lithiumdosis indien nodig bijgesteld.

De multivariate Cox-regressie liet geen significante bijdrage zien van univariate statistisch significant verschildende *confounders* of de opnameduur. Introductie van de lithiumregel bleef significant geassocieerd met de uitkomst.

## Beschouwing

Implementatie van de lithiumregel leidde tot een toename in het aantal adequaat gemonitord patiënten met lithium in gebruik. Deze stijging is vooral terug te voeren op een toename van preventieve psychiatrische consulten binnen 48 uur; het percentage binnen 48 uur gemeten lithiumspiegels veranderde niet. Daarnaast werden een groter percentage intercollegiale contacten met de ambulante psychiater en

meer actief beleid bij subtherapeutische spiegels gezien.

Dit is het eerste onderzoek naar het effect van een beslisregel op monitoring van lithiumgebruik in een algemeen ziekenhuis. Een belangrijke beperking eraan is de retrospectieve opzet. Van de onderzochte variabelen bleken het psychiatrisch consult bij eerdere ziekenhuisopname en de MFB ‘verminderde nierfunctie’ significant verschillend tussen de controle- en de interventiegroep, maar bij multivariate Cox-regressie werd geen significante bijdrage van deze variabelen gevonden. Behalve door de onderzochte variabelen zouden de gegevens kunnen zijn beïnvloed door andere factoren, zoals implementatie van een elektronisch patiëntendossier en toenemende aandacht voor medicatieveiligheid. Een tweede beperking is de relatief kleine patiëntenpopulatie, waardoor analyse met *interrupted time series* onmogelijk was. Visuele analyse van de gegevens liet een gestage stijging zien in adequate monitoring van lithium, maar geen duidelijke omslag die toewijsbaar kan zijn aan een specifieke gebeurtenis, zoals introductie van een elektronisch patiëntendossier. Tot slot is de primaire uitkomstmaat geen klinisch eindpunt. Dat adequate monitoring leidt tot minder complicaties, is een aanname.

Bij visuele analyse van de gegevens over de tijd werd duidelijk dat het percentage patiënten bij wie het primaire eindpunt wordt behaald, al opliep voordat de lithiumregel werd geïmplementeerd. Dit zou verklaard kunnen worden doordat vanaf 2004 in het ziekenhuis een psychiater werd aangesteld met lithiumgebruik als expertisegebied. Deze factor kan, naast implementatie van de lithiumregel, monitoring van lithium hebben verbeterd.

Gegevens over monitoring van lithiumgebruik in de literatuur zijn schaars en richten zich meestal op patiënten in de thuissituatie [4] of tijdens opname in een psychiatrisch ziekenhuis [5]. De samenvatting van productkenmerken van lithium adviseert regelmatige monitoring bij instellen op lithium en wekelijks controle bij relevante wijzigingen in de situatie, zoals bij infectie, veranderde inname van zout of vloeistoffen of interagerende geneesmiddelen [2]. Een specifiek advies bij ziekenhuisopname wordt niet gegeven. Mehvar e.a. [6] onderzochten het verschil in lithiummonitoring in een algemeen en een psychiatrisch ziekenhuis en concludeerden dat in een psychiatrisch ziekenhuis vaker de lithiumspiegel, maar in een algemeen ziekenhuis vaker de nierfunctie werd gemeten. Aan de NICE-criteria [7] werd niet voldaan. Huysse e.a. [8] stelden naast andere aanbevelingen al in 2006 dat altijd psychiatrische consultatie moet plaatsvinden bij lithiumgebruik in de perioperatieve periode. In hoeverre deze aanbeveling in de klinische praktijk wordt gevolgd, is nooit onderzocht. De recente *Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen* [9] adviseert bij opnames voor electieve operaties onder andere de consultatieve psychiater in te schakelen en postoperatief de lithiumspiegel te bepalen. Er worden echter geen aanwijzingen gegeven voor verdere monitoring van lithium tijdens de opname in het somatisch ziekenhuis. Wij ervaren dit als een

gemis en geven de opstellers van de richtlijn in overweging hierover een aanvulling op te nemen.

Bij gebrek aan een richtlijn is een multidisciplinair expertteam samengesteld om adequate monitoring van lithiumgebruik in een somatisch ziekenhuis te definiëren. Hierbij zijn de beschikbaarheid van een lithiumspiegelbepaling en een preventief psychiatrisch consult als meest relevant benoemd. De lithiumspiegel kan sub- of supra-therapeutische behandeling in een vroeg stadium detecteren. Het voordeel van het vroegtijdig betrekken van de ziekenhuispsychiater is dat deze de lithiumspiegels ook kan duiden indien het geen 12-uursspiegels betreft. Daarnaast kan hij de lithiumspiegels relateren aan andere klinische gegevens zoals de psychiatrische toestand en individuele streefspiegels van een patiënt. Ten slotte blijkt uit dit onderzoek dat na implementatie van de lithiumregel meer subtherapeutische spiegels werden geduid en opgevolgd.

Het implementeren van een beslisregel en het faciliteren van laagdrempelige consultatie van de ziekenhuispsychiater is niet de enige manier om de risico's van lithiumgebruik in een somatisch ziekenhuis te verkleinen. Wel is het in onze optiek noodzakelijk dat ieder ziekenhuis een systematiek heeft om risicovol medicatiegebruik, zoals bij lithium, tijdig te onderkennen en hier op passende wijze op in te spelen. ■

## Literatuur

- Severus E, Taylor MJ, Sauer C, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord*. 2014 dec 20;2:15.
- Samenvatting van de productkenmerken Camcolit [internet]. Amsterdam: Norgine; 2012 jun 12 [geraadpleegd 2015 aug]. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h09013.pdf>.
- GIPdatabank [internet]. Diemen: Zorginstituut Nederland [geraadpleegd 2015 aug]. [www.gipdatabank.nl](http://www.gipdatabank.nl).
- Kehoe RF, Mander AJ. Lithium treatment: prescribing and monitoring habits in hospital and general practice. *BMJ*. 1992 feb 29;304(6826):552-4.
- Paton C, Adroer R, Barnes TR. Monitoring lithium therapy: the impact of a quality improvement programme in the UK. *Bipolar Disord*. 2013 dec;15(8):865-75.
- Mehvar M, Defilippi JL. Safe lithium use in a non-psychiatric versus a psychiatric inpatient veterans affairs hospital setting: a retrospective assessment. *Mil Med*. 2014 feb;179(2):126-32.
- Bipolar disorder: assessment and management. NICE guidelines [CG185] [internet]. London/Manchester: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 sep [geraadpleegd 2016 apr 21]. [www.nice.org.uk/guidance/cg185](http://www.nice.org.uk/guidance/cg185).
- Huysse FJ, Touw DJ, van Schijndel RS, de Lange JJ, Slaets JP. Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics*. 2006 jan-feb;47(1):8-22.
- Kupka R, Goossens P, van Bendegem M, et al. Multidisciplinaire richtlijn bipolaire stoornissen. Derde, herziene versie, 2015 [internet]. Utrecht: De Tijdstroom; 2015 [geraadpleegd 2015 sep]. [www.nvvp.net/stream/richtlijn-bipolaire-stoornissen-2015](http://www.nvvp.net/stream/richtlijn-bipolaire-stoornissen-2015).