

**Hans Bendz**, med dr, överläkare, psykiatriska öppenvårdsmottagningen, Verksamhetsområde psykiatri, Universitetssjukhuset i Lund (*hans.bendz@skane.se*)

**Mattias Aurell**, professor emeritus, njurmedicinska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

## Litiumbehandlings biverkningar och säkerhetsrutiner

II I samband med rekrytering av patienter till en multicenterstudie 1985–1987 inom ett antal definierade upptagningsområden i Syd- och Mellansverige [1] konstaterades en prevalens på cirka 135 patienter med litiumbehandling per 100 000 invånare, vilken är densamma som i Lund år 2003 [opubl data]; detta motsvarar ungefär 12 000 patienter med litiumbehandling i Sverige. Ett likvärdigt antal om ungefär 13 000 år 2002 kan deduceras från Apoteket ABs statistik på 4 892 244 försålda definierade dygnsdoser (=24 mmol Li<sup>+</sup>). En prevalensstudie med annan metodik i Aarhusområdet i Danmark gav cirka 150 litiumbehandlade patienter per 100 000 invånare [2].

Dels tycks alltså litiumbehandling vara ungefär lika vanlig idag som för 15 år sedan, dels torde bipolära tillstånd vara underbehandlade, eftersom de är minst tio gånger så vanliga som litiumbehandling.

En anledning till underbehandling kan vara överdriven respekt för litiumbehandlings biverkningar.

### Behandlingens historia

Litium identifierades 1817 av den svenske kemisten Johan August Arfwedson. Redan under 1800-talets andra hälft användes litiummedel mot depression. I början av 1900-talet kom det ur bruk på grund av sina toxiska egenskaper [3]. Den australiensiske psykiatern John Cade redovisade 1949 den första framgångsrika litiumbehandlingen av svåra, långvariga maniska sjukdomstillstånd [4]. Hans fynd bekräftades snart [5, 6]. Redan de första patienterna som med god effekt behandlats med litium rekommenderades att fortsätta tills vidare med en underhållsdos. Dessa tidiga observationer av litiums återfallsförebyggande effekt fick så småningom sin vetenskapliga bekräftelse genom arbeten av Baastrup, Schou och andra [7–10].

Litium är fortfarande förstahandsval vid långtidsbehandling av bipolära, affektiva tillstånd [11, 12]. Andrahandsalternativ bland anti epileptika är valproinsyra [13, 14], karbamazepin [15] och lamotrigin [16]. Huruvida andra generationens antipsykotika har någon större roll att spela i detta sammanhang får framtiden utvisa.

### Kinetik och fysiologiska renala effekter

Litium passerar med lätthet tunntarmens slemhinna men inte

### Sammanfattat



Artikeln bygger delvis på resultat från egna studier av litiumbehandlings effekt på njurar och paratyreoidea.

Vissa kontrollrutiner är nödvändiga vid litiumbehandling för att trygga att behandlingen blir så säker som möjligt utan att patienterna utsätts för onödiga åtgärder.

De allvarligaste biverkningarna utvecklas långsamt och kan upptäckas tidigt, vilket ger gott rådrum att pröva något behandlingsalternativ.

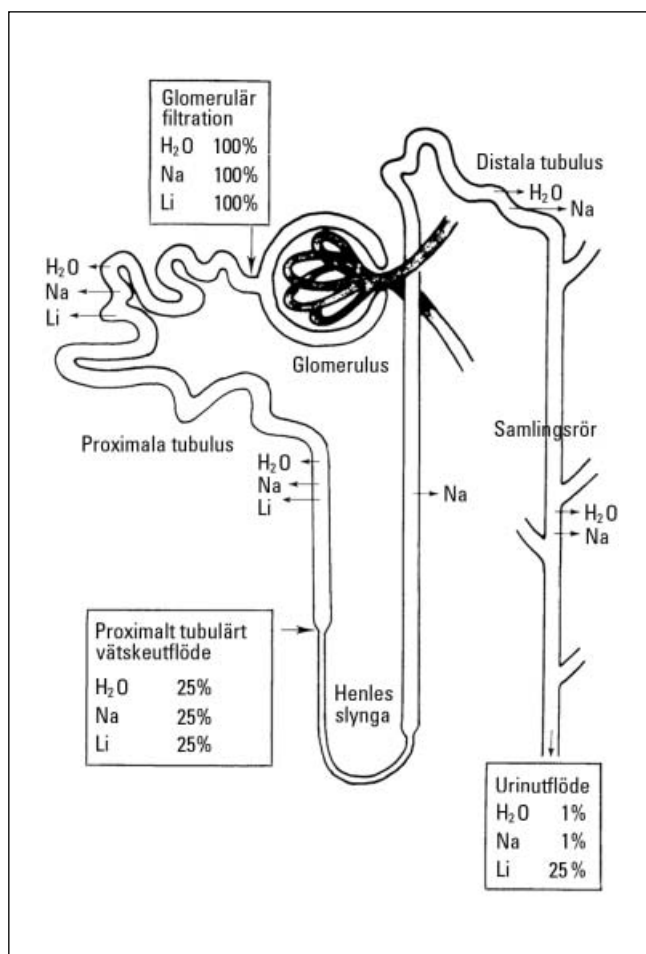
En välskött litiumbehandling är både effektiv och säker. Patientens kunskap om sin behandling och dess risker är till stor del avgörande för behandlingens säkerhet, likaså att litiummottagningen håller en god och kontinuerlig kontakt med patienten.

tjocktarmens. Praktiskt taget all utsöndring sker renalt. Efter att ha filtrerats genom glomerulus återresorberas litium i proximala tubulus parallellt med vatten och natrium (Figur 1). Förändringar i litiumresorptionen går parallellt med den proximala natriumresorptionen.

Detta förhållande har betydelse för litiums interaktion med andra läkemedel och för uppkomsten av litiumintoxikation. I distala tubulus tycks inte ske något ytterligare litiumupptag under normala förhållanden [17]. Där och i samlingsrören hämmar litiumjonen den vattenupptagande process som står under inflytande av det antidiuretiska hormonet vasopressin (AVP).

### Biverkningar och intoxikation

De kliniskt viktigaste biverkningarna berör njurar, tyreoida, paratyreoidea och foster (Fakta). Av intresse är också diarré,



**Figur 1.** Nefronet och dess olika segment. Figuren anger också hur stor andel av ultrafiltratets vatten, natrium och litium som når Henles slynga samt hur stor andel som utsöndras i urinen [18]. Bilden återges med tillstånd av S Karger AG, Basel.

tremer och viktökning. Biverkningar är i allmänhet relaterade till litiumnivån i plasma och till hur snabbt denna stiger [19, 20].

Litium har under normala förhållanden inga kliniskt betydelsefulla effekter på natrium- eller kaliumbalansen, men förändringar i natriumbalansen ger motsvarande förändringar i litiumbalansen.

Säkerhetsrutinerna avser i första hand att minska risken för intoxication som kan leda till döden [21] eller ge bestående hjärnskador [22]. Risken för oavsiktlig litiumintoxikation var tidigt känd [23]. Dess fullständiga kliniska beskrivning inklusive riskfaktorer gavs 1978 [24]. I en nyligen publicerad översikt av rapporterade intoxicationer i Storbritannien 1993–1999 låg litium på åttonde plats av 34 antidepressiva substanser [25].

Den viktigaste och vanligaste orsaken till oavsiktlig litiumintoxikation är rubbningar i natrium- eller vätskebalansen. Dessa rubbningar går ofta hand i hand. Deras orsak kan vara mag-tarminfektioner, radikala dietändringar eller oförmåga att dricka (medvetlöshet; postoperativt skede). Interaktion med farmaka som orsakar en negativ natriumbalans är en annan kliniskt viktig orsak. Följden kan bli sänkt glomerulär filtration (GFR). Toxiska litiumnivåer i plasma har i sig en negativ effekt på GFR. Därmed skapas en ond cirkel.

**Diabetes insipidus och glomerulär insufficiens.** Litium förorsakar nefrogen diabetes insipidus. Denna diuretiska förmåga,

## II Fakta

### Biverkningar av litiumbehandling

- Akne
- Diarré (kommenteras i texten)
- Fosterpåverkan (kommenteras i texten)
- Hyperkalcemi (kommenteras i texten)
- Hyperparatyroidism (kommenteras i texten)
- Hypotyroidism (kommenteras i texten)
- Hypertyroidism (kommenteras i texten)
- Interaktion (kommenteras i texten)
- Intoxikation (kommenteras i texten)
- Hårfall
- Kognitiva problem (kommenteras i texten)
- Leukocytos
- Nefropati (kommenteras i texten)
- Neurotoxicitet
- Psoriasis
- Struma (kommenteras i texten)
- Muskelsvaghet
- Övervikt (kommenteras i texten)
- Överledningsrubbning och hjärtarytmi

Förteckningen gör inte anspråk på fullständighet

som var känd redan på 1860-talet [3] och länge betraktades som godartad [26, 27], framstår idag som den viktigaste, potentiellt farligaste men kanske minst uppmärksammade av litiums biverkningar.

Diabetes insipidus karakteriseras av ökade urinnmängder, utspädda ända ner till serumosmolalitet, cirka 295 mosm/kg H<sub>2</sub>O. Svår diabetes insipidus är förenad med utsöndring av upp till 10 liter urin per dygn. Central diabetes insipidus orsakas av att hypofysen inte producerar tillräckligt med AVP. Serum-AVP är följaktligen lågt, men njurarna reagerar normalt på exogent AVP eller dess syntetiska analog dDAVP (desmopressin).

Vid nefrogen diabetes insipidus är serum-AVP högt och njurarna reagerar inte på exogent AVP – koncentrationsmekanismen är försatt ur spel.

Litiuminducerad nefrogen diabetes insipidus kan vara reversibel eller irreversibel. Den reversibla formen beror på att litium blockerar AVP-beroende mekanismer. Litiumbehandling ger därför alltid en ökad urinutsöndring. Polyuri (3 liter per dygn) blir vanligare med behandlingens längd. I två litiumpopulationer med i genomsnitt 6 och 19 års behandlingstid hade 16 respektive 40 procent av patienterna polyuri, 4 respektive 18 procent minst 5 liter urin per dygn [28].

Grunden till litiums njurskadande effekt tycks vara njurens koncentrationsmekanism, som ger en anrikning av litium till cytotoxiska halter i nefronets distala del. Den irreversibla formen av litiuminducerad nefrogen diabetes insipidus (litiumnefropati) har en histopatologisk bas, som beskrevs 1977 och senare har bekräftats [29–31]. Förändringarna är ospecifika. De består av tubulär dilatation och cystbildning, atrofi av distala tubulus samt interstitiell fibros. GFR är intakt, åtminstone på ett tidigt stadium. Efter decennier kan emellertid även den vara nedsatt. Risken för glomerulär insufficiens är ökad vid samtidig förekomst av hjärt-kärlsjukdom [1].

Litiumnefropatins prevalens i oselektade patientpopulationer är inte säkert känd. Vi fann 12 procent bland patienter

STORT VÄTSKEBEHOV RISK FÖR INTORKNING OCH LITIUMFÖRGIFTNING	
Personnummer.....	Namn .....
Jag behandlas med litium, som har orsakat att	
MITT VÄTSKEBEHOV PER DYGN ÄR cirka.....liter	
Om vätskeintaget blir för litet, riskerar jag intorkning och litiumförgiftning, vilket kan leda till allvarliga hjärmskador eller död.	
Min behandlande läkare är	
namn .....	
adress.....	
telefon .....	

Figur 2. Varningskort för patienter med polyuri att bära i plånbok eller väska.

med minst 15 års behandlingstid [1], vilket uppskattningsvis kan innebära från noll till några procent i oselekterade populationer. Uremi har hittills ansetts vara mycket sällsynt [32] men torde vara vanligare än så om än fortfarande sällsynt. I Sverige rör det sig kanske om 15–20 fall, men denna siffra är baserad på nefrologers kliniska erfarenhet. Patienter med litiumnefropati har inte albuminuri i tidiga stadier. I sällsynta fall tycks litium kunna inducera ett nefrotiskt syndrom [33].

Polyuri är en riskfaktor för intorkning, som i sin tur är en riskfaktor för litiumintoxikation.

Patienter med stora urinmängder bör bära ett varningskort, som innehåller upplysning om deras vätskebehov. Figur 2 visar ett av Hans Bendz uformat (i s k EU-format) kort, som accepterats av patienterna.

**Hypo- och hypertyreos.** Hypotyreos torde näst polyuri vara den vanligaste litiumbiverkan. Incidensen av litiumassocierad hypotyreos är cirka 2 fall per 100 litiumbehandlingssår [34]. Prevalensen ökar med tiden. I vårt eget material av långtidsbehandlade patienter [1] hade cirka 30 procent av patienterna substitutionsbehandling med tyroxin. Litium interfererar med tyreoidaefunktionen på flera sätt [35]. Viktigast är hämning av tyroxinfrisättningen. Obehandlad hypotyreos kan få allvarliga psykiska och somatiska konsekvenser, däribland påverkan på njurfunktionen [36]. Substitutionsbehandling med tyroxin är enkel. Litiumbehandling kan också vara förenad med hypertyreos [37]. Orsakssambandet är inte klarlagt.

**Hyperkalcemi och hyperparatyroidism.** Litiumbehandling orsakar förändringar i kalciummetabolismen, liknande dem vid familjär hypokalcemisk hyperparatyroidism. Detta faktum är inte alltid känt av endokrinologer, vilket kan leda till onödigt utredning. Prevalensen för hyperkalcemi och hyperparatyroidism blir olika om den baseras på totalkalcium eller joniserat kalcium eller om den inkluderar paratyreoidea-hormon. I ett stort oselekterat Stockholmsmaterial [38] fann man förhöjt totalkalcium hos 6 procent av patienterna, förhöjt joniserat kalcium hos 25 procent, förhöjt paratyreoidea-hormon hos 23 procent och biokemisk hyperparatyroidism hos 27 procent.

Litium försvårar för kalciumjonen att bindas till sin receptor på paratyreoideacellernas membran [39]. Cellen reagerar som om den extracellulära kalciumnivån hade sjunkit [40].

Litium tycks också ha en direkt stimulerande effekt på frisättningen av parathormon [41]. Litium kan tidigt i behandlingen demaskera en kliniskt oidentifierad hyperparatyroidism [42]. I andra fall debuterar den först efter flera år.

Orsakssambandet mellan långvarig litiumbehandling och hyperparatyroidism är omdiskuterat [43, 44]. Utredning och behandling är en medicinsk och kirurgisk endokrinologisk specialistuppgift.

**Teratogenes.** Texten i detta och följande avsnitt bygger delvis på databasen vid Läkemiddelsenheten vid Stockholms läns landsting <www.janusinfo.org>. En äldre uppfattning om litiums teratogena egenskaper härrörde från det sedermera nedlagda International Register of Lithium Babies. Eftersom dess data härrörde från frivilligt insända rapporter torde man ha fått en övervikt för graviditeter som slutade med allvarliga missbildningar [45]. Senare studier har medfört en nedgradering av risken för fosterskador [46].

Det är önskvärt, men inte alltid möjligt, att undvika litium åtminstone under första trimestern och de sista graviditetsveckorna.

Även behandlingsalternativen ger fosterskador. Det finns emellertid inga direkta jämförelser mellan å ena sidan de antikonvulsiva substanserna valproinsyra, karbamazepin och lamotrigin, å andra sidan litium. Handläggningen under graviditeten måste därför inriktas på att minimera fosterskaderisken, oavsett vilket preparat patienten använder. I riskbedömningen tas också hänsyn till att konsekvensen för fostret av den gravida kvinnans återfall i mani eller depression kan vara negativ.

Under amning är valproinsyra och karbamazepin att föredra framför litium, eftersom deras halt i bröstmjölken är relativt sett lägre [47,48].)

**Biverkningar hos foster eller nyfödd.** Litium återfinns i fostrets blod i samma halt som i moderns. Det har publicerats fallbeskrivningar av foster med diabetes insipidus som givit hydramnios [49] och av barn födda med kliniskt betydelsefull hypotyreos eller med struma [50, 51].

Litium utsöndras i modernsmjölken. Det diande barnets plasmahalt ligger i allmänhet kring 40–50 procent av moderns men kan vara högre eller lägre.

Det späda barnets mer lättstörda vätskebalans och relativt låga GFR ökar intoxicationsrisken. I allmänhet avråds från amning [52].

**Diarré.** Patienter har givit upp litiumbehandling på grund av diarré. Egna erfarenheter från kliniskt arbete (Hans Bendz) talar för att denna biverkan är ovanlig. Oss veterligen har fenomenets patofysiologi aldrig studerats. Dess förutsättning tycks emellertid vara att litiumjoner når kolon. På teoretiska grunder kan patogenesen förmodas motsvara polyurins, dvs interferens med vattenresorberande mekanismer. Byte från litiumsulfat med långsam frisättning till litiumkarbonatkapslar, som snabbare faller sönder i tarmen, reducerar eller eliminerar problemet [19].

**Tremor.** En finvågig tremor kan förekomma hos bortåt hälften av patienterna [53]. Risken är ökad vid kombinationsbehandling med antipsykotika, antidepressiva eller anti epileptika. Den oselektiva betablockeraren propranolol reducerar tremorn.

**Viktökning.** Uppemot 30 procent av patienter som behandlas med litium kan drabbas av viktuppgång [54], vilken kan uppgå till 10 kg eller mer [53]. Överkonsumtion av kalorihaltiga drycker samt hypotyreos måste uteslutas som en orsak till viktökningen.

Vätskeretention kan ibland misstänkas på kliniska grunder (ödem, snabb vikt förändring). I övrigt är mekanismen okänd, liksom för andra psykofarmaka. Åtgärderna riktar sig mot

**ANNONS**

**ANNONS**

**Tabell I.** Säkerhetsrutiner inom Verksamhetsområde psykiatri i Lund vid långtidslitiumbehandling.

Kontroll av	Var 4:e–6:e månad <sup>1</sup>	Före litium och var 12:e månad <sup>1</sup>	På klinisk indikation men alltid efter 5 år
Litiumnivå	P-Li		
Njurfunktion	P-kreatinin, utsöndringskvot <sup>2</sup>	24h vätskeintag och/eller urinvolym	Desmopressintest, iohexolclearance eller motsvarande
Kroppsvikt		Balansvåg att föredra	
Tyreoida		Palpation, TSH, T4, T3	
Paratyreoidea		P-kalcium, albumin	
Glukosmetabolism		B-glukos	
Hjärt-kärlstatus		Blodtryck	

<sup>1</sup> Det kan i enskilda fall finnas kliniska skäl för mer frekventa kontroller.

<sup>2</sup> Utsöndringskvot (l/24 h) = dygnsdos litium (mmol/24 h) dividerad med P-Li (mmol/l).

förmodad etiologi. Från bantning avråds, medan en ändrad livsföring ofta är tillrådlig.

**Emotionella och kognitiva problem.** En emotionell utslätning, »grävaderskänsla«, är en kliniskt välkänd realitet, som inte är direkt studerad såvitt vi vet. Av klinisk erfarenhet att döma (Hans Bendz) leder den sällan till att patienter avbryter behandlingen. Litium kan ge psykomotorisk förlångsamning och försämra det verbala minnet [55].

**Diabetes mellitus.** Litium orsakar inte diabetes mellitus [56]. Likväl kontrolleras B-glukos årligen, ty debuterande diabetes mellitus med osmolär polyuri kan oväntat försämra vätskebalansen och öka risken för litiumintoxikation. En av oss har själv missat denna kombination och lärde sig då att anamnesen inte ger tillräcklig upplysning om urinmängden, även när den är massiv [57]. Vätskeintaget eller urinvolymen måste mätas.

### Litiumdosering

Marknadens enda litiumpreparat, Lithionit (litiumsulfat), har styrkan 6 mmol Li-jon. Litiumkarbonat kan skrivas ut ex tempore, lämpligen med kapselstyrkan angiven i mmol Li<sup>+</sup>. Även dygnsdosen uttrycks bäst i mmol Li-jon och rättas efter plasmanivån på morgonen 12±0,5 timmar efter kvälldosen. 12-timmarsregeln är vald utifrån litiums kinetik och har ingen specifik biologisk innebörd [58]. 12-timmarsvärdet är inte enkelt relaterat till behandlingseffekten, som får sökas genom trial-and-error. Något »terapeutiskt intervall« för P-litium existerar därför egentligen inte.

Dygnsdosen kan ges antingen som engångsdos på kvällen (för att 12-timmarsregeln för P-Li skall upprätthållas) eller fördelad på morgon och kväll. Plasmanivån skall justeras individuellt till lägsta effektiva. Intervallet 4 månader för P-litiumkontrollerna (Tabell I) är godtyckligt (liksom det hittills vanliga 3 månadersintervallet); 6-månadersintervall är säkerligen tillräckligt för välfungerande patienter. Individualiserad dos bör av säkerhetsskäl inte överstiga 0,6 mmol/l, där så är möjligt [59–61], men alltid vara så låg som möjligt inom intervallet 0,3–0,9 mmol/l. Enligt klinisk erfarenhet (Hans Bendz) kan 1,0 mmol/l vara toxiskt för enstaka individer. Dosering varannan dag med oförändrad 12-timmarsregel för P-Li ger ingen garanti för bibehållen effekt eller ens minskade biverkningar [62, 63].

Under graviditet måste P-Li kontrolleras tillräckligt ofta för att med dosökning kunna motverka den sjunkande plasmanivån, en följd av ökad GFR. Omedelbart efter partus gäller motsatsen.

### Säkerhetsrutiner

Baserade på våra egna studier och på den internationella litteraturen har vi utarbetat följande säkerhetsrutiner för Verk-

samhetsområde psykiatri i Lund (Tabell I). Vi publicerar dem här i förhoppning att de kan vara av intresse för litiummottagningar på andra håll i landet. Våra rutiner är mycket enklare än dem som var i bruk när oron för njurskador var som störst. Lägga märke till den årliga kontrollen av dygnsmängd urin eller vätska och att vi anser att en psykiater som ordinerar litium bör kunna palpera tyreoida. På Svenska psykiatriska föreningens webbplats <[www.svls.se/sektioner/ps/lithium.htm](http://www.svls.se/sektioner/ps/lithium.htm)> finns utförliga anvisningar och en del blanketter. Lägga också märke till att våra rutiner är mindre omfattande än de som Svenska psykiatriska föreningen rekommenderar [64].

**Initialt och efter fem år.** Utredning före behandlingens början är identisk med 12-månaderskontrollen. Resultaten avgör om utredningen skall fördjupas, eventuellt i samråd med njurmedicinare eller endokrinolog. I fråga om njurfunktion kan detta innebära att bestämma även GFR och urinkoncentrationsförmåga med någon lämplig metod (såsom iohexol- eller 51Cr EDTA-clearance respektive desmopressintest). Eljest görs dessa båda undersökningar efter 5 års behandling. Tidpunkten är tämligen subjektivt vald. Den bygger emellertid dels på vetskapen att det årliga bortfallet som i början av behandlingen är mycket stort avtar efter 4–5 år [65, 66], dels på att inga nämnvärda förändringar i njurfunktion är att vänta under de första 5–6 åren [67].

Utsöndringskvoten (Tabell I, fotnot) har enheten l/24h och är proportionell mot litiumclearance. Det är förändringen över tid som intresserar, inte det absoluta värdet. Sjunkande värde indikerar sjunkande GFR och är känsligare än P-kreatinin, förutsatt att tablettintag och provtagning alltid följer samma mall. Kvoten eliminerar risken att sjunkande litiumclearance förbises när dosjusteringar har hållit P-Li konstant. Den ger dessutom direkt upplysning om oregelbundenheter i tablettintag eller provtagningsrutiner.

**Kunskapskontroll.** Behandlingens säkerhet är i mycket avhängig patientens kunskap om sin behandling och dess risker och av litiummottagningens energiska vidmakthållande av kontakten med patienten. Vid behandlingens början får patienten en broschyr att läsa. Vid varje provtagning bokas tid för nästa. Ingen möda sparas för att återupprätta kontakt med patient som uteblir från provtagning. Resultaten av varje 4-månaderskontroll skickas hem till patienten med doktors (Hans Bendz) handskrivna kommentar, som ibland kompletteras med telefonsamtal.

I anslutning till helårskontrollen görs en kunskapskontroll med hjälp av ett (av Hans Bendz) konstruerat flervalsfrågeformulär <[www.svls.se/sektioner/ps/lithium.htm](http://www.svls.se/sektioner/ps/lithium.htm)>. Formuläret täcker det viktigaste av det som patienten bör veta för att undvika biverkningar, fosterpåverkan och litiumintoxikation. Det innebär en möjlighet för en mer personlig kontakt

**ANNONS**

**ANNONS**

med patienten, som returnerar det ifyllda formuläret och i sin tur återfår det i rättat skick med kommentarer som betonar behandlingens viktigaste säkerhetsaspekter. Ibland bifogas en informationsbroschyr.

Dessa och övriga säkerhetsrutiner vidmakthåller patienternas motivation och har tillåtit att välfungerande och i sin behandling välutbildade patienter inte behövt komma till oss för kontroll mer än vartannat år. Även då ingår muntlig kunskapskontroll och uppmaning att repetera lämplig broschyr.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Hans Bendz är huvudprövare i Sverige för en jämförande läkemedelsstudie av litium och lamotrigin, som utgår från Aarhus, Danmark (DUAG 6). Den erhåller praktiskt taget villkorslöst ekonomiskt stöd samt viss monitorering av lamotrigintillverkaren GlaxoSmithKline. Mattias Aurell: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathé AA, Sjödin I. Kidney damage in long-term lithium patients: A cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 11:457-60.
4. Cade FJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949;2:349-52.
9. Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: Double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet* 1970;ii:326-30.
12. Bauer MS, Mitchner L. What is a »mood« stabilizer? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004;161:3-18.
13. Lambert PA, Venaud G. Étude comparative du valpromide versus lithium dans la prophylaxie des troubles thymiques. *Nervure* 1992;5:57-65.
14. Bowden CL. Valproate. *Bipolar Disord* 2003;5:189-202.
15. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schochlin S, Schmidt S, Engel RR, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomised study. *J Affect Disord* 1997;43:151-61.
16. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigin. A review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003;63:2029-50.
21. Anonym. Dåligt känd biverkan vid operation orsakade kvinnas död. *Läkartidningen* 1995;92:3924.
24. Hansen HE, Amdisen A. Lithium intoxication. *Quarterly Journal of Medicine New Series* 1978;XLVII(186):123-44.
29. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. *Kidney Int* 1977;12:205-13.
30. Aurell M, Svalander C, Wallin L, Alling C. Renal function and biopsy findings in patients on long-term lithium-treatment. *Kidney Int* 1981;20:663-70.
31. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: A progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1439-48.
35. Kushner JP, Wartofsky L. Lithium-thyroid interactions. An overview. In: Johnson FN, editor. *Lithium and the endocrine system*. Basel: S Karger AG; 1988. p. 74-98.
37. Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. *Clin Endocrinol* 1994;40:759-64.
44. Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy – a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1996;240:357-65.
46. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271:146-50.
55. Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 2003;170:225-34.
60. Solomon DA, Ristow WR, Keller MB, Kane JM, Gelenberg AJ, Rosenbaum JF, et al. Serum lithium levels and psychosocial function in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153: 1301-7.
61. Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, Otto MW, Faraone SV, Kane JM, et

al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry* 2002;159:1155-9.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

Successful lithium treatment of manic disorders was reported in 1949 by John Cade. This marked the beginning of the pharmacological era in psychiatry. In spite of the emergence of alternative drugs with antimanic and moodstabilising properties, lithium remains the primary long-term treatment for preventing relapse of bipolar disorders. Among the adverse effects of lithium treatment are unintentional lithium intoxication, nephropathy, hypothyroidism, hypercalcemia, hyperparathyroidism, diarrhoea, tremor, weight gain, and effects on the fetus and the newborn child. Early detection or prevention of adverse effects, particularly lithium intoxication, is vital for safety. Therefore, P-lithium and P-creatinine are assessed every 4 months (and pre-lithium) while thyroid and parathyroid function, weight, 24h consumption of liquids (or 24h urinary output), B-glucose, and blood pressure are assessed annually (and pre-lithium). Urinary concentrating capacity and glomerular filtration rate are always measured after 5 years of lithium treatment, and always when clinically indicated. Patient education and annual reinforcement of his/her knowledge of pertinent aspects of the treatment and of risk factors for lithium intoxication are important aspects for ensuring safety.

**Hans Bendz, Mattias Aurell**  
*Läkartidningen* 2004;101:1902-8

Correspondence: Hans Bendz, psykiatriska öppenvårdsmottagningen, Annedalsvägen 9, SE-227 64 Lund, Sweden  
 (hans.bendz@skane.se)