

Gäller för: Verksamhet Psykiatri Psykos, Verksamhet Psykiatri Affektiva,
Verksamhet Neuropsykiatri
Innehållsansvar: Robert Sigström, (robsi1), Specialistläkare
Granskad av: Thérèse Ymerson, (thrym1), Sektionschef
Godkänd av: Anna Sveide Antonelli, (annsv59), Verksamhetschef

Giltig från: 2024-05-27

Giltig till: 2026-05-27

Litiumbehandling av äldre

Syfte

Att främja säker och effektiv behandling med litium hos patienter äldre än 70 år inom Verksamhet Neuropsykiatri, Psykiatri affektiva och Psykiatri psykos samt att utgöra ett stöd för andra verksamheter angående äldre patienter med pågående litiumbehandling.

Förändringar sedan föregående version

Inkludering av fler verksamheter, namnändringar på verksamhet

Arbetsbeskrivning

Innehåll

[Indikationer och kontraindikationer](#)

[Insättning och monitorering av litiumbehandling](#)

[Komplikationer och biverkningar](#)

[Interaktioner med andra läkemedel och förslag på hantering](#)

[Litiumintoxikation och handläggning vid förhöjt litiumvärde](#)

[Litium och ECT](#)

[Patientinformation](#)

[Kunskapsöversikt](#)

Indikationer och kontraindikationer

Ansvarig läkare fastställer indikation för behandling och ansvarar för att informera patienten om förväntade effekter, biverkningar, risker och förhållningsregler (se Patientinformation). I förekommande fall ges denna information även till andra, t ex hemsjukvård eller anhöriga som administrerar behandlingen.

För ytterligare info om indikationer och behandlingsutvärdering, se

[Kunskapsöversikt](#).

Kontraindikationer: Litium ska inte nyinsättas vid akut njursvikt eller akut hjärtinfarkt. I övrigt saknas absoluta kontraindikationer men iaktta stor försiktighet i hos patient med akuta och kroniska sjukdomar som kan påverkas av litiumbehandling, eller göra dosen mer svårinställd. Insättning av litium förutsätter att patienten medverkar till blodprovstagning och att förskrivande läkare kan säkerställa att patient, anhörig och/eller vårdare förstår risker med behandlingen, särskilt vad gäller läkemedelsinteraktioner och förfarande vid akut kroppslig sjukdom.

Insättning och monitorering av litiumbehandling

För info om preparatval, se [Kunskapsöversikt](#)

Initial dosering och målvärde

Enligt FASS kan behandling inledas med 1 tablett morgon och kväll.

Vid nedsatt njurfunktion eller interagerande läkemedel: 1 tablett Lithionit® till kvällen eller ½ tablett Litarex® morgon och kväll.

Om njurfunktionen är kraftigt nedsatt kan ännu lägre och glesare dosering vara aktuellt.

Målvärde för S-Li vid profylax bör hos äldre ligga inom intervallet 0,4-0,6 mmol/L och gärna närmare 0,4 än 0,6 mmol/L. En individuell bedömning utifrån historik, aktuell effekt och biverkningar bör göras och kan resultera i målvärden såväl under som över detta intervall.

Provtagning

Provtagning av S-Li ska alltid ske 12 timmar efter senast intagna dos, förutom vid misstanke om intoxication, då provet tas akut.

Litiumkoncentration varierar över dygnet. Vid dosering med depottabletter morgon och kväll kan maxkoncentration (cirka 2-4 timmar efter tablettintag) vara ungefär 1/3 högre än 12 timmar efter senaste dos. Vid dosering en gång per dygn är skillnaden mellan minimum och maximum betydligt större. Tolv timmar efter senaste dos är koncentrationen dock ungefär lika oavsett doseringsregim.

Provtagning under dostitrering

Första serumlitiumkoncentration (S-Li) tas när steady state förväntas ha uppnåtts, 5-10 dagar efter påbörjad behandling. För faktorer som

påverkar tid till steady state, se [kunskapsöversikt](#). Dosjustering sker med utgångspunkt från detta första prov enligt nedan.

Litium har en linjär farmakokinetik där koncentrationen är helt proportionerlig mot dosen. Exempel: Om S-Li efter uppnått steady state är 0,3 mmol/L på 1 tabl Lithionit® x 2 förväntas dubblad dos till 2 tabl x 2 resultera i dubbling av S-Li (dvs. 0,6 mmol/L).

Vid komplicerande faktorer (t ex nedsatt njurfunktion, interagerande läkemedel) med längre förväntad tid till steady state kan en vägledande provtagning av S-Li tas innan förväntat steady state, dvs. efter tre-fyra dagars behandling.

Fortsatta S-Li-kontroller sker därefter med samma intervall tills man har haft tre på varandra efterföljande värden på målkoncentration vid samma dosering. Detta gäller även vid återinsättning om litium varit tillfälligt utsatt, vid dosförändringar av litium samt vid insättning eller annan förändring av behandling med läkemedel som kan påverka S-Li.

Vid varannan av dessa provtagningar kontrolleras även elstatus. Vid nyinsättning av litium kontrolleras då även TSH och fritt T4.

Rutinmässiga blodprovkontroller inför och under litiumbehandling

Blodprov	Inför insättning	Under dosinställning/dosförändring	Var 3:e månad	Årligen
Litium	Ja	Ja	Ja	Ja
Natrium	Ja	Ja	Ja	Ja
Kalium	Ja	Ja	Ja	Ja
Calcium	Ja	Ja	Ja	Ja
Albumin	Ja	Ja	Ja	Ja
Kreatinin	Ja	Ja	Ja	Ja
CystatinC	Ja	Ja	Ja	Ja
TSH	Ja	Ja*	Ja**	Ja
fT4	Ja	Ja*	Ja**	Ja
Joniserat calcium	Ja	Nej	Nej	Ja
faste-Glukos	Ja	Nej	Nej	Ja
EKG	Ja	Nej	Nej	Ja
Längd	Ja	Nej	Nej	Ja
Vikt	Ja	Nej	Nej	Ja
Blodtryck	Ja	Nej	Nej	Nej
Osmolalitet (serum, urin)	Nej***	Nej***	Nej***	Nej***
*Tas efter 2 och 4 veckor samtidigt som övriga prover				
**Tas enbart vid första tremånaderskontrollen, därefter årligen				
***Tas på klinisk indikation vid påtagligt ökad törst/ökade urinmängder				

Ha i åtanke att avvikande labprover, exempelvis hyperkalcemi, inte utan vidare kan skyllas på litiumbehandling utan kan orsakas av annan, allvarlig sjukdom.

Extra provtagning S-Li bör tas vid:

Vid klinisk försämring i grundsjukdom.

Vid misstanke om [litiumintoxikation](#), i praktiken alla situationer med nedsatt hälsotillstånd.

Vid misstanke om bristande följsamhet till behandling.

Vid förändring i behandling med interagerande läkemedel (se [Interaktioner med andra läkemedel](#)).

Avslutande av litiumbehandling

Om behandlingen inte utsätts tillfälligt eller definitivt av akuta skäl (såsom vid intoxikation) bör den trappas ut under minst fyra veckor. Tvärt utsättning ökar risk för nytt affektivt skov.

Komplikationer och biverkningar

Litiums biverkningsprofil är väl kartlagd i omfattande studier (1-5). Biverkningar av litium är generellt beroende av dos, behandlingens duration och ibland beredningsform. Trötthet, tremor och gastrointestinala symtom är vanliga i början av behandlingen och är ofta övergående på några veckor. Viss viktuppgång förekommer. Vid ökad törst, drick vatten!

Organspecifika biverkningar

Organ	Biverkning	Tid från insättning tills biverkning visar sig	Åtgärd om litium inte ska sättas ut.
Tyroid -ea	Hypotyreos	Dagar-månader	Substitution
Hjärta *	Sinusbradykardi, T-vågsförändringar	Dagar-veckor	Oftast ingen. Överväg annan orsak. Vid tveksamhet, kardiologremiss.
Njurar	Nedsatt filtrationsförmåga	År-decennier	Se kunskapsöversikt. Lägsta effektiva dos. Eftersträva god kontroll av hypertoni och diabetes.
Njurar	Nedsatt förmåga koncentrera urin (diabetes insipidus)	Dagar-veckor	Se kunskapsöversikt. Drick extra vatten. Behandlingspaus vid dehydrering.
Paratyroidea	Primär hyperparatyroidism (PHPT, ger hypercalcemi)	År-decennier	Se kunskapsöversikt. Kontrollera PTH vid hypercalcemi.
Blod	Mild leukocytos	Veckor-månader	Ingen. Vid hematologisk malignitet, diskutera med hematolog.
CNS*	Tremor	Dagar-veckor	Dosreduktion. Betablockad kan provas.
Hud	Nydebuterad eller förvärrad psoriasis	Veckor-månader	Behandling av psoriasis.

*Se även avsnitt om [litiumintoxikation](#)

För fördjupad beskrivning av organspecifika biverkningar, se [kunskapsöversikt](#).

Interaktioner med andra läkemedel och förslag på hantering

De flesta interagerande läkemedel påverkar absorption eller elimination av litium (farmakokinetisk interaktion). För preparat som ökar S-Li innebär det risk för intoxication framför allt när dessa läkemedel sätts in eller dosen ökas. Omvänt kan S-Li sjunka när dessa läkemedel dosminskas eller sätts ut, med risk för terapivikt och i värsta fall återinsjuknande som följd. Noggrannare monitorering än normalt är därför nödvändigt vid alla medicinjusteringar. Det omvända gäller för preparat som minskar S-Li. Insättning medför risk för terapivikt, medan utsättning medför risk för intoxication.

För läkemedel som kräver provtagning vid insättning och dosförändring, ska sådan utföras på samma vis som vid insättning av litium, dvs. man ska ha tre på varandra följande prover med samma värde på S-Li med samma dos av litium och interagerande läkemedel.

Lista över de vanligaste och viktigaste läkemedelsinteraktionerna vid litiumbehandling

Interaktionsklass	Preparat	Konsekvens	Hantering
D	Saknas	-	-
C	ACE-hämmare* (t ex Ramipril, Enalapril)	S-Li↑	Provtagning vid dosförändringar/Överväg alternativ behandling
	AR-blockerare* (t ex Losartan, Candesartan)	S-Li↑	Provtagning vid dosförändringar/Överväg alternativ behandling
	Tiaziddiuretika* (t ex Esidrex, Salures)	S-Li↑	Provtagning vid dosförändringar/Överväg alternativ behandling
	Loopdiuretika* (t ex Furix)	S-Li↑	Provtagning vid dosförändringar/Överväg alternativ behandling
	Antidepressiva med serotonerg effekt*	Serotonergt syndrom	Försiktighet med höga doser, observans på symtom
	NSAID*	S-Li↑	Undvik annat än enstaka tablett/dos
	Fludrokortison* (Florinef)	↓Effekt av fludrokortison	Samråd med läkare ansvarig för fluodrokortisonbehandling
	Natriumvätebikarbonat (t ex Movicol, Laxabon)*	S-Li↓	Provtagning vid dosförändringar/Överväg alternativ regelbunden behandling
B	Acetylsalicylsyra	(S-Li↑)	Oftast inget behov av åtgärd
	Natriumpolystyrensulfonat (Resonium)	(S-Li↓)	Oftast inget behov av åtgärd.
	Alla antipsykotiska läkemedel	↑Risk för neurotoxicitet	Försiktighet med höga doser
	Metronidazol	(S-Li↑)	Monitorera S-Li vid samtidig behandling
	Tetracykliner (t ex doxycyklin)	(S-Li↑)	Monitorera S-Li vid samtidig behandling
A	Quetiapin	(S-Li↑)	Oftast inget behov av åtgärd.

Listan är inte komplett och baseras på janusinfo.se. Konsekvenser inom parentes indikerar mindre tydligt eller sämre underbyggt samband. En god regel är att alltid kontrollera interaktioner vid annan läkemedelsbehandling hos patient med litiumbehandling.

*Fördjupad information finns i [kunskapsöversikt](#)

Litiumintoxikation och handläggning vid förhöjt litiumvärde

Litiumintoxikation är oftast oavsiktlig. Om 100 patienter behandlas i ett år kommer 1-2 drabbas av intoxication som kräver behandling på sjukhus (för referens och fördjupning, se [Kunskapsöversikt](#)). Tröskeln för misstanke bör vara låg. I praktiken bör intoxication misstänkas i alla situationer med nedsatt hälsotillstånd, eller där det finns andra skäl att misstänka förhöjd litiumkoncentration (t ex ny läkemedelsbehandling, akut somatisk sjukdom).

Enligt Svenska psykiatriska föreningen (6) definieras litiumintoxikation som:

Lindring-måttlig: S-Li >1.5 mmol/L

Svår: S-Li 2.5-3.0 mmol/L

Livshotande: S-Li >3.0 mmol/L

Dessa kan endast ses som riktvärden. Korrelationen mellan symptomatisk och labmässig svårighetsgrad är låg. En person med labmässigt livshotande intoxication kan vara i det närmaste symtomfri. Äldre patienter är mer känsliga för biverkningar och kan få uttalade intoxicationssymtom av värden under 1.5 mmol/L. Då kronisk intoxication kan utvecklas under en längre period kan förhöjda värden under 1.5 mmol/L tänkas förebåda en mer allvarlig utveckling.

Symtom på litiumintoxikation: mycket stort spann av svårighetsgrad. Slöhet, yrsel, ataxi, sluddrigt tal, nystagmus, darrningar, muskelspänningar, diarré, illamående, magont, stark oro, delirium, hallucinationer, snabba ofrivilliga muskelryckningar, EKG-förändringar (med risk för bl. a livshotande arytmier och AV-block), epileptiska anfall, medvetslöshet och förhöjd kroppstemperatur.

Risikfaktorer är insättning av interagerande läkemedel (se [Interaktioner med andra läkemedel](#)) och tillstånd med ökade vattenförluster och försämrad njurfunktion (akut sjukdom, uttorkning pga värme etc).

För att undvika intoxication ska patienten instrueras att omedelbart pausa litiumbehandling och kontakta mottagningen vid risk för dehydrering eller nedsatt njurfunktion (det vill säga vid hög feber, infektioner med allmänpåverkan, svår diarré, kräkningar, extensiva svettningar, mycket varmt väder, vattenbrist). De skall också instrueras att aldrig ta andra läkemedel utan att ha fått dessa ordinerade av läkare som känner till att de tar litium.

Handläggning vid akut litiumintoxikation

Litiumintoxikation är ett akutmedicinskt tillstånd med behov av övervakning och behandling på medicinavdelning eller IVA. Vid klinisk misstanke om intoxication hos öppenvårdspatient som befinner sig utanför sjukhus (t ex i hemmet):

- ✓ Patienten bör föras till akutmottagning utan dröjsmål. I enstaka fall, t ex om den kliniska misstanken är låg eller patienten befinner sig på mottagningen, kan det vara möjligt att till att börja med ordna akut provtagning. I sådana fall avbryts behandling tills provsvar föreligger.
- ✓ Vid S-Li ≥ 1.5 mmol/L bör patienten komma till akutmottagning oavsett symtombild.
- ✓ Vid S-Li < 1.5 mmol/L sker individuell bedömning.

Handläggning vid kronisk litiumintoxikation/förhöjt värde vid rutinkontroll

Om litiumkoncentrationen stiger långsamt under veckor-månader kan kronisk intoxication uppstå. Symtombilden kan inte säkert skiljas från akut intoxication. Detta kan ske t ex sommartid när vädret är varmare, pga. insatta interagerande läkemedel eller försämring av njurfunktion. Upptäcks ofta vid rutinkontroll av S-Li.

Åtgärder bör vidtas när rutinprov:

1. Är tydligt förhöjt jämfört med patientens historiska S-Li-koncentrationer (t ex patient med målvärde 0,4 mmol/L har nu nytillkommet 0,6 mmol/L)

2. Där det ses en tydlig stegring över flera mätningar (t ex stegring från 0,4 till 0,6 mmol/L under sista halvåret-året).

Läkare som signerar S-Li-provsvar bör alltså jämföra aktuellt värde med historiska värden oavsett om svaret är inom referensintervall. Läkare som signerar provsvaret ansvarar för att åtgärder vidtas eller att ordinarie läkare meddelas. Om ordinarie läkare inte är i tjänst rådgörs med specialistläkare på Äldrepsykiatrisk mottagning.

Vid avvikande prov bör generellt följande åtgärder vidtas. Någon exakt riktlinje för hur detta ska ske och hur fort kan inte ges utan kräver individuell bedömning.

Patient eller företrädare ska kontaktas och följande frågor besvaras:

- Har provtagning genomförts korrekt (cirka 12 timmar efter senaste intag)? Beakta att detta generellt inte har någon stor effekt på S-Li (se [Provtagning](#)).
 - Har behandling med interagerande läkemedel förändrats, påbörjats eller avslutats?
 - Hur är aktuellt hälsotillstånd? Efterfråga intoxikationssymptom. Fråga om uttorkning (diarrésjukdom, värmebölja).
- Var liberal med att ordna akut mottagningsbesök för klinisk bedömning vid osäkerhet om det finns intoxikationssymtom.
 - Remiss till akutmottagning enligt samma principer som vid akut intoxikation.
 - Vid värden <1.5 mmol/L sker individuell bedömning.
 - Är S-Li >0.9 mmol/L men <1.5 mmol/L är det i de flesta fall motiverat att pausa behandlingen i minst två dygn. Hos särskilt sköra patienter kan detta alternativ vara lämpligt även vid värden <0.9 mmol/L.
 - Vidare åtgärder får bedömas från fall till fall beroende på hur uttalad förändring i S-Li är, om det finns misstänkta intoxikationssymtom och vad som bedöms vara utlösande orsak. Samråd vid behov med mer erfaren kollega. Tvärt utsättning av litium medför risk för nytt affektivt skov. Det är därför viktigt att snart ta ställning till återinsättning av litium, eventuellt i reducerad dos, så snart det är möjligt med [provtagning som vid nyinsättning](#). Vid beslut att avsluta litiumbehandling är det alltid bäst med långsam uttrappning om det är möjligt.
 - Vid avsaknad av tydlig utlösande faktor och utan symtom på intoxikation kan man ta nytt prov för S-Li samt elstatus med kreatinin och cystatin C efter fem halveringstider. Vid

kvarstående förhöjt värde bör dosen reduceras i enlighet med [principen](#) om linjärt samband mellan dos och S-Li.

Litium och ECT

Det finns ett flertal fallbeskrivningar av konfusion vid litiumbehandling under ECT. Mekanismen är inte klarlagd. Den rådande teorin är att kombinationen kan orsaka ett serotonergt syndrom. En bidragande orsak skulle kunna vara att ECT påverkar blod-hjärn-barriären så att intracerebrala halter av litium ökar i samband med ECT trots oförändrad serumkoncentration. Med stöd av bl. a Svenska psykiatriska föreningens riktlinjer för ECT-behandling (7) gäller följande ang. ECT och litium:

- Nyinsättning av litium ska inte ske under pågående ECT-behandling utan efter avslutad serie.
- Om pågående litiumbehandling ska fortsätta efter ECT, bör man inte helt sätta ut litium under serien, då utsättning skapar en onödig risk att man glömmer att sätta in litium igen efter avslutad ECT.
- S-Li ska alltid vara känt innan ECT påbörjas.
- S-Li bör genom dossänkning hållas på lägsta möjliga terapeutiska nivå under ECT-behandling, dvs. runt 0.4 mmol/L eller i vissa fall ännu lägre. En tumregel kan vara att halvera litiumdosen. Följ S-Li regelbundet (ca 1 gång per vecka) under ECT-serien.
- Efter avslutad ECT kan patienten återgå till tidigare litiumdos. S-Li kontrolleras ånyo efter fem halveringstider.

Patientinformation

Skriftlig information om litiumbehandling ska ges till alla patienter som sätts in på litium eller som redan står på läkemedlet när kontakt med kliniken etableras. Material finns bland annat på äldrepsykiatriskt team på Psykiatri affektiva.

Referenser och relaterade dokument

Kunskapsöversikt

Indikationer för litiumbehandling

Det vetenskapliga underlaget för litiumbehandling specifikt för äldre patienter är begränsat (8, 9), men den kliniska erfarenheten är stor och god, framför allt vid profylax.

Allmänna indikationer för litiumbehandling oavsett ålder:

Enligt FASS:

- Profylax av maniska och depressiva skov vid bipolärt syndrom.
- Akut behandling av mani.
- Övriga indikationer (off label) där enighet råder om effekt:
- Profylax av skov vid recidiverande depressioner.
- Profylax av skov vid schizoaffektivt syndrom och cykloid psykos.
- Profylax av återinsjuknande i depression som framgångsrikt behandlats med ECT.
- Litium har visat sig minska risken för fullbordat suicid, dock inte för suicidförsök (10).

Ungefär 30-40% av litiumbehandlade patienter med bipolärt syndrom blir fria från skov och ytterligare ca 40% blir klart förbättrade. Litium har bättre effekt ju mer prototypisk det bipolära syndromet är (euforiska manier, avgränsade affektiva skov med symtomfria intervall) samt vid hereditet för god litiumrespons. Personer med god litiumrespons svarar oftast inte lika bra på andra stämningsstabiliserande läkemedel, vilket bör beaktas om utsättning av litium övervägs. Om litiumbehandling fungerat väl under många år behandlingen prioriteras även vid komplikationer. Komplikationer som njursvikt och primär hyperparatyroidism kan betraktas som irreversibla även om litium sätts ut. Alternativa stämningsstabiliserande läkemedel (andra generationens antipsykotika, antiepileptika) har begränsat vetenskapligt underlag och potentiellt allvarliga biverkningar hos äldre. I de fall där en äldre patient bedöms i behov av stämningsstabiliserande läkemedelsbehandling finns exempelvis inget som tyder på att litium medför större konfusionsrisk än valproat (11).

Utvärdering av behandling

När litium används i profylaktiskt syfte kan utvärdering av behandlingseffekt göras tidigast ett år efter insättning.

Vid värdering av (fortsatt) indikation kan följande finnas i åtanke:

- diagnos (långvarig frihet från skov talar inte emot allvarlig sjukdom, men kan tala för god effekt, särskilt som profylax mot manier).
- historiskt behandlingssvar på litium (även hos nära släktingar om aktuellt) och andra preparat
- samsjuklighet med somatisk sjukdom där läkemedelsbehandling är nödvändig.
- biverkningar och tecken på komplikationer till behandlingen (framför allt renala biverkningar och rubbningar i kalkomsättningen).

Nedsatt njurfunktion är inte en absolut kontraindikation. Individuell bedömning av risk och nytta. Samråd med njurmedicinare.

Hjärtsjukdom: Litiumbehandling kan medföra EKG-förändringar, exempelvis T-vågspåverkan och retledningshinder, oftast godartade. Vid känd hjärtsjukdom eller där EKG inför insättning visar avvikelser, bör kardiolog konsulteras.

Preparatval

Lithionit® (litiumsulfat) är den enda beredningsform som kan förskrivas utan licens och är därför förstahandsval. Medicinska skäl för alternativ beredningsform är (i) behov av mer exakt dosinställning eller (ii) biverkningar (framför allt gastrointestinala). I licensmotivering anges att *Lithionit*® prövats och av vilket skäl annat preparat behövs. Ett annat skäl för alternativ beredningsform är restnotering av *Lithionit*®.

Litarex® (litiumcitrat, licenspreparat) innehåller lika mycket litium per tablett som *Lithionit*® men är delbar, vilket möjliggör noggrannare inställning av dosen. Det kan vara särskilt viktigt vid behandling av äldre patienter. Kan också prövas vid gastrointestinala biverkningar av *Lithionit*®.

Litiumkarbonat (licenspreparat) prövas framför allt vid besvärande gastrointestinala biverkningar av de andra preparaten.

Litiumsulfat (ex tempore-beredning) kan förskrivas vid behov av än mer noggrann dosering än vad delning av *Litarex*® medger. Man förskriver 1000 ml i koncentrationen 6 mmol/10ml (dvs 0,6 mmol/ml). 10 ml

litiumsulfat motsvarar då 1 tablett Lithionit® eller Litarex® men patienten kan exempelvis ta 6 ml x 2 för att få samma dos som $\frac{6}{10}$ tablett Lithionit® x 2.

Farmakokinetik

Patienter i 70-årsåldern behöver i genomsnitt ungefär en tredjedel lägre dosering för att uppnå samma serumkoncentration av litium som patienter i 30-årsåldern (12). Det beror dels på mindre distributionsvolym (med åldern minskar andelen vatten i kroppen), dels på sämre elimination via njurarna.

Halveringstiden av litium anges till mellan 18 och 36 timmar. Steady state uppnås efter ~ 5 halveringstider. Halveringstiden är beroende av njurfunktion och anses vara längre hos äldre, upp till 72 timmar, varför tid till steady state kan ha ett långt spann, från fem dygn till uppemot två veckor. Vid behandling med depotpreparat är fluktuationerna av S-Li över dygnet små om dosering sker morgon och kväll (13).

Målkoncentration

Det råder konsensus om att S-Li ska vara lägre hos äldre än hos yngre patienter pga. ökad biverkningskänslighet. Konsensus saknas om exakt intervall. Grundregeln är att S-Li vid profylax bör ligga inom intervallet 0,4-0,6 mmol/L och gärna närmare 0,4 än 0,6 mmol/L. En individuell bedömning utifrån historik, aktuell effekt och biverkningar bör göras och kan resultera i målvärden såväl under som över detta intervall. Såväl kortsiktiga som långsiktiga biverkningar av litium är dosberoende.

Organspecifika komplikationer och biverkningar

Hypotyreos

Det finns ett klarlagt samband mellan litiumbehandling och stegrat TSH. Kliniskt relevant TSH-stegring är mycket starkt kopplad till känd eller latent hypotyreos (t ex förekomst av TPO-antikroppar utan tydligt avvikande TSH). Stegringen av TSH visar sig då ofta tidigt under behandlingen. Regelmässig kontroll av anti-TPO behövs inte utan sådan utredning görs på sedvanligt sätt om TSH stiger under behandling. Ökningen åtföljs inte alltid av symtom tydande på hypotyreos. Även hos patienter utan sköldkörtelsjukdom kan TSH stiga lätt efter insatt litium, dock blir stegringen sällan uttalad. Vid förhöjt TSH och misstänkta symtom kan behandling med Levaxin prövas enligt riktlinjer för behandling av hypotyreos (alt. remiss till primärvård).

Hyperparatyroidism

Det finns ett klarlagt samband mellan litiumbehandling och primär hyperparatyroidism, vilket antas bero på att litium stimulerar frisättning av PTH i paratyroidea. Hypercalcemi som upptäcks genom rutinprovtagning bör utredas på sedvanligt vis för att utesluta annan orsak. Vid fastställd primär hyperparatyroidism av misstänkt klinisk relevans, remiss till endokrinkirurg med fråga om behandlingsindikation (kirurgisk, medicinsk). Avseende labvärden har tumregeln föreslagits att joniserat kalcium <1.45 mmol/L hos njurfriska kan följas enligt rutin alternativt med prover för kalcium och PTH-prover var sjätte månad, medan ett värde >1.60 mmol/L alltid bör föranleda bedömning hos endokrinkirurg (14). I intervallet däremellan får individuell bedömning ske. Symtom på hypercalcemi kan påminna om depression, kognitiv svikt och litiumintoxikation. Tillståndet persisterar antagligen nästan alltid trots utsättning av litium.

Renala biverkningar

Litium påverkar dels njurarnas allmänna funktion mätt genom glomerulär filtrationshastighet (GFR), dels njurarnas förmåga att koncentrera urin.

Nedsatt njurfunktion

Det är klarlagt att långvarig litiumbehandling bidrar till att njurfunktionen försämras mer än man kan förvänta sig av enbart ålder. I svenska klinisk-epidemiologiska studier finns ett klart samband mellan litiumbehandling och kronisk njursvikt men vid modern behandling med lägre doser anses det mycket ovanligt att litiumbehandling blir avgörande orsak till terminal, dialyskrävande njursvikt (2, 3). Kardiovaskulär sjukdom och diabetes bidrar till ökad risk för kronisk njursvikt hos personer som behandlas med litium, vilket innebär att god kontroll av blodtryck och diabetes är särskilt viktig för patienter med långvarig litiumbehandling. Funktionsnedsättningen i njurarna sker långsamt men hos patienter med nedsatt njurfunktion kan kliniskt relevanta försämringar ske på ett år. Det saknas data på njurfunktionens utveckling över lång tid efter nyinsättning av litium efter 70 års ålder.

Behov av njurmedicinsk konsultation bedöms från fall till fall. Ett riktmärke är att kontakt med njurmedicin alltid ska tas om eGFR <30 ml/min/1,73m² eller om eGFR sjunker med mer än 5 ml/min/1,73m² per år. I dessa fall kan tätare provtagning och ökat dosintervall behövas. Även patienter under dialysbehandling kan behandlas med litium, alltid i samråd med njurmedicinare.

Ökad törst och polyuri

Litium minskar njurarnas förmåga att i tubuli återuppta vatten ur primärurin (i genomsnitt med 15%). Ökad törst och ökade urinmängder är alltså helt förväntade effekter av behandlingen, vilka drabbar patienter i olika grad. Lösningen är i första hand att dricka extra vatten för att ersätta dessa vattenförluster (OBS ej läsk, juice och liknande – risk för viktuppgång). Ett annat råd som kan ges är att undvika överdrivet salt mat.

Efter långvarig litiumbehandling får en mindre andel patienter en mer betydande påverkan på njurarnas förmåga att återuppta vatten, dvs. nefrogen diabetes insipidus. Tillståndet kan persistera även efter utsättning av litium, varför uppmärksamhet på tillståndet krävs oavsett om litiumbehandling är avslutad eller inte. För närmare information om orsak och utredning hänvisas till andra källor (UpToDate, internmedicinsk litteratur). Vid bristande vätsketillförsel eller ökade förluster, framför allt vid akut kroppslig sjukdom, men även vid depressiva skov med minskat vätskeintag, kan tillståndet leda till uttalad dehydrering och livshotande hypernatremi, liksom till litiumintoxikation. Hos äldre patienter inträffar detta oftast vid terapeutiska nivåer av serumlitium och infektioner är den vanligaste utlösande orsaken (15).

Nefrogen diabetes insipidus kan behandlas med diuretika, som faktiskt minskar polyuri vid detta tillstånd. Baserat på klinisk erfarenhet och farmakologisk mekanism är kaliumsparande diuretika (T. Amilorid 5 mg) förstahandsmedel. Denna behandling bör reserveras för patienter med påtagliga besvär av stora urinmängder, nedsatt törstupplevelse, eller som av annan orsak har svårigheter att dricka extra vatten. Vid insättning av sådan behandling bör elektrolyter och serum-Li kontrolleras enligt denna rutin. Vid tveksamhet kring behandlingsindikation tas kontakt med njurmedicinare. Även vid bristande effekt av Amilorid bör njurmedicinare konsulteras. Tiaziddiuretika och acetazolamid (Diamox®) är tänkbara behandlingsalternativ.

Kardiella biverkningar

Litiumbehandling i terapeutiska doser kan ge EKG-förändringar, särskilt efter längre tids behandling (5). De vanligaste är avflackade eller inverterade T-vågor samt sinusbradykardi. Dessa förändringar anses godartade och ofarliga. I sällsynta fall kan mer allvarliga EKG-

förändringar (t ex sinoatrialt block) uppstå även vid terapeutiska doser. Vid litiumintoxikation finns risk för livshotande kardiella biverkningar (arytmier). Särskilt hos äldre patienter kan EKG-förändringar orsakade av litium ge misstanke om ischemisk hjärtsjukdom eller annan hjärtsjukdom, och vice versa, vilket kan ge differentialdiagnostiska svårigheter. För att underlätta bedömning av senare EKG:n ska EKG kontrolleras innan man påbörjar litiumbehandling. EKG bör sedan kontrolleras en gång per år.

Psoriasis

Vid känd psoriasis kan sjukdomen förvärras av litiumbehandling. Psoriasis kan också nydebutera hos några procent i samband med litiumbehandling, vilket kan ske efter veckor-månader (16). Även psoriasisartrit är beskriven. Sedvanlig behandling av psoriasis kan ha dålig effekt vid samtidig litiumbehandling.

Övriga vanliga biverkningar och förslag på handläggning

Viktökning, oftast måttlig och mindre än för andra generationens antipsykotika: drick vanligt vatten vid törst. Regelbunden vägning.

Tremor: minska dos eller pröva låg dos betablockerare, t ex propranolol.

Illamående, diarré och kräkning: ta tablett till måltid eller byt till litiumkarbonat på licens.

Mild leukocytos: inget behov av åtgärd.

Upplevelse av att känna sig alltför utslätad samt nedsatt koncentration: sänk dos, överväg annan orsak till koncentrationssvårigheter.

Fördjupande kommentarer angående interagerande läkemedel

C-interaktioner – kombinationer som kan kräva dosanpassning

ACE-hämmare (ramipril, enalapril m fl) och *angiotensinreceptor-blockerare*: Ökad risk för litiumintoxikation. Sambandet är bättre underbyggt för ACE-hämmare än ARB, men det finns liten anledning att tro att dessa läkemedel skiljer sig åt avseende litiumintoxikation. Effekten av dessa läkemedel på S-Li kan ske med fördröjning på flera veckor. Beroende på indikation kan preparaten undvikas eller dossänkas. Vid hypertoni-indikation finns t ex calciumkanalblockerare (amlodipin, felodipin) som alternativ. Om indikationen för ACE-hämmare eller ARB är stark, bör de inte sättas ut.

Tiaziddiuretika (hydroklortiazid, bendroflumetiazid m fl): Ökad risk för litiumintoxikation. Beroende på indikation kan preparaten undvikas eller dossänkas. Vid hypertoni-indikation finns t ex calciumblockerare (amlodipin, felodipin) som alternativ. Om indikationen för tiaziddiuretika är stark, bör de inte sättas ut.

Loopdiuretika (furosemid m fl) ökar risken för litiumintoxikation.

Åtgärd: Ifrågasätt indikation, överväg annan behandling.

Fludrokortison (florinef, används vid Addisons sjukdom och som blodtryckshöjande vid autonom dysfunktion): Litium kan minska effekten av fludrokortison vilket kan ge hypotoni och elektrolytrubbning. Samråd krävs med läkare som förskriver fludrokortison. Monitorering av blodtryck och elstatus.

NSAID ökar risken för litiumintoxikation. Dessa läkemedel bör undvikas, inte bara av detta skäl. Enstaka doser, t ex akut behandling av gall- eller njurstensmärta, kan anses riskfritt. OBS. Information till patient, då de är receptfria.

Natriumvätekarbonat (NaHCO_3 , ”bikarbonat”): Vissa läkemedel mot sura uppstötningar (Gaviscon®, Samarin®) och mot förstoppning (Movicol®, Laxiriva®, Laxido®, Laxabon®, Omnicol®) kan medföra sänkt S-Li, sannolikt via försämrat upptag. Vid litiuminsättning kan patienten få svårt att nå terapeutisk koncentration. Om användningen hela tiden varit samtidig, och natriumvätekarbonat sätts ut, kan litiumintoxikation uppstå. Om preparaten sätts in på en patient som använder litium, kan S-Li sjunka med terapivikt som följd. Enstaka behandlingstillfällen, t ex tarmrengöring inför koloskopi, behandling vid behov enstaka gånger per vecka eller mindre, kräver inga åtgärder. Undvik regelbunden användning helt, då gott om alternativa behandlingar finns. Sätt ut dessa preparat innan insättning av litium. OBS. Information till patient, då ett flertal av läkemedlen är receptfria.

Antidepressiva läkemedel med serotonerg aktivitet (SSRI, SNRI, tricykliska antidepressiva, MAO-hämmare) ger ökad risk för serotonergt syndrom.

Åtgärd: Försiktighet vid kombination och uppmärksamhet på symptom som kan tala för serotonergt syndrom (feber, hypertoni, hyperreflexi,

myoklonier, muskeltonusökning, takykardi, svettning, konfusion, ångest).

Litiumintoxikation och förfarande vid förhöjt litiumvärde

Klinisk epidemiologi:

En svensk studie av patienter >18 år beräknade incidensen av S-Li >1,5 mmol/L till 1% per år (17). En kanadensisk studie av patienter >65 år beräknade incidensen av slutenvårdskrävande litiumintoxikation till 1.5% per år (18). I den svenska studien krävdes intensivvård för en tredjedel och 10-15% fick dialys. Dödsfall direkt orsakade av litiumintoxikation är extremt ovanliga om patienten kommer till sjukhus. Bestående neurologiska sekvele med framför allt cerebellär påverkan är beskrivna.

Referenser

1. Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*. 2015;386(9992):461-8.
2. Aiff H, Attman PO, Aurell M, Bendz H, Ramsauer B, Schon S, et al. Effects of 10 to 30 years of lithium treatment on kidney function. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2015;29(5):608-14.
3. Aiff H, Attman PO, Aurell M, Bendz H, Schon S, Svedlund J. End-stage renal disease associated with prophylactic lithium treatment. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2014;24(4):540-4.
4. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2012;379(9817):721-8.
5. Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clinical cardiology*. 2017;40(12):1363-7.
6. Svenska psykiatriska föreningen. Kliniska riktlinjer för bipolär sjukdom. Gothia Fortbildning; 2014.
7. Svenska psykiatriska föreningen. Kliniska riktlinjer för elektrokonvulsiv behandling. Gothia Fortbildning; 2014.

8. Maust DT, Oslin DW, Thase ME. Going beyond antidepressant monotherapy for incomplete response in nonpsychotic late-life depression: a critical review. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;21(10):973-86.
9. Shulman KI. Lithium for older adults with bipolar disorder. *Drugs & aging*. 2010;27(8):607-15.
10. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;346:f3646.
11. Shulman KI, Sykora K, Gill S, Mamdani M, Bronskill S, Wodchis WP, et al. Incidence of delirium in older adults newly prescribed lithium or valproate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):424-7.
12. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs & aging*. 2000;16(3):165-77.
13. Lauritsen BJ, Møllerup ET, Plenge P, Rasmussen S, Vestergaard P, Schou M. Serum lithium concentrations around the clock with different treatment regimens and the diurnal variation of the renal lithium clearance. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1981;64(4):314-9.
14. Järhult J, Meehan A. Svårt behandla litiumassocierad hyperparatyreoidism med kirurgi. *Läkartidningen*. 2011;108(37).
15. Ott M, Forssén B, Werneke U. Lithium treatment, nephrogenic diabetes insipidus and the risk of hypernatraemia: a retrospective cohort study. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2019;9:2045125319836563.
16. Jafferany M. Lithium and Psoriasis. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;10(06):435-9.
17. Ott M, Stegmayr B, Salander Renberg E, Werneke U. Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function - a population-based retrospective cohort study. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2016;30(10):1008-19.
18. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-Induced Lithium Toxicity in the Elderly: A Population-Based Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(5):794-8.

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Verksamhet Psykiatri Psykos, Verksamhet Psykiatri Affektiva, Verksamhet Neuropsykiatri

Innehållsansvar: Robert Sigström, (robsi1), Specialistläkare

Granskad av: Thérèse Ymerson, (thrym1), Sektionschef

Godkänd av: Anna Sveide Antonelli, (annsv59), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9806-1988473940-140

Version: 3.0

Giltig från: 2024-05-27

Giltig till: 2026-05-27