

// Lithium und Folgen der Langzeittherapie //

A. HINZE
(BfArM)

Seit mehr als 60 Jahren findet Lithium erfolgreich Anwendung in der Arzneimitteltherapie. Trotz dieser langjährigen Erfahrung ergeben sich bis heute immer wieder neue Informationen zu Risiken der Arzneimitteltherapie mit Lithium. Das Nebenwirkungsprofil bei Langzeitanwendung von Lithium wird, wie bei allen anderen Arzneimitteln auch, kontinuierlich untersucht. Hierbei haben sich Hinweise auf das Risiko der Bildung von Nierentumoren ergeben. Neuere Ergebnisse führten dazu, dass derzeit im europäischen Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) mögliche Langzeitnebenwirkungen im Bereich der Nierenschädigung unter Lithiumtherapie diskutiert werden.

MEDIZINISCHE VERWENDUNG

1817 wurde Lithium von Johann August Arfvedson in Schweden entdeckt.¹ Erst Ende der 1940er Jahre wurde die Verwendung von Lithium sowohl in der Industrie und der Medizin als auch für die Wissenschaft bedeutsamer. Der australische Psychiater John Cade entdeckte 1949 die Verwendbarkeit von Lithiumsalzen in der Medizin. Er untersuchte die Effekte von Lithiuminjektionen an Meerschweinchen und beschrieb, dass nach den Injektionen die Tiere weniger reizbar waren, sich ruhiger verhielten und dennoch nicht schläfrig waren.² Nach einem Selbstversuch von Cade wurde zwischen 1952 und 1954 die Verwendung von Lithiumcarbonat als Arzneimittel zur Behandlung depressiver, schizophrener und manischer Patienten in einer Doppelblindstudie untersucht und die zuvor beim Meerschweinchen aufgestellte Hypothese beim Menschen bestätigt. Damit wurde der Grundstein für die medizinische Lithiumtherapie gelegt.³

Die Einführung von Lithium als Prophylaktikum bedeutete damals einen fundamentalen Fortschritt in der Psychopharmakotherapie, da bis zu diesem Zeitpunkt eine effektive Arzneimittelbehandlung dieser Erkrankungen nicht zur Verfügung stand.⁴

Heutzutage werden Lithiumsalze (als Carbonat, Sulfat, Aspartat, Citrat und Acetat) sowohl zur Prophylaxe und Therapie affektiver Störungen eingesetzt als auch zur Therapie manischer Phasen und bipolarer Depression. Teilweise tritt erst nach Monaten der volle Therapieeffekt ein. Da diese Erkrankungen meist einer lebenslangen Therapie bedürfen, ist eine jahrelange, ununterbrochene Lithiumbehandlung die Regel. Auf Grund der geringen therapeutischen Breite sind dabei individuelle Dosierungen und Kontrollen des Lithium-Serum-Spiegels notwendig.⁵

Allein im deutschsprachigen Raum gibt es rund ein Dutzend verschreibungspflichtige Handelspräparate, die auf verschiedenen Lithiumsalzen basieren. Da die verschiedenen Handelspräparate sehr unterschiedliche Lithiummengen enthalten, ist eine Präparateumstellung genauestens zu kontrollieren.

Die Lithiumverordnungen in Deutschland sind in den vergangenen Jahren weitgehend konstant geblieben und entsprechen den aktuellen Leitlinienempfehlungen. So wurden 2013 16,1 Millionen definierte Tagesdosen (DDD) für Quilonum® (Lithium), 4,3 Millionen DDD für Hypnorex® (Lithium) und 0,8 Millionen DDD für Lithium Apogepha® (Lithium) verordnet.⁶

WIRKMECHANISMUS UND PHARMAKOLOGISCHE DATEN

Viele biochemische und neurobiologische Effekte von Lithium sind heutzutage bekannt und man weiß, dass das Alkalimetall mehrere neurochemische Systeme modulieren kann. Dennoch ist der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt. Gesichert ist, dass Ionenkanäle, Neurotransmitter (Serotonin,

Dopamin und Norepinephrin) und sekundäre Botenstoffe wie Phosphoinositide und zyklisches AMP moduliert werden. Zudem ist Lithium auf der Ebene der Genexpression wirksam.¹

Das Lithiumsalz wird gastrointestinal fast vollständig vom Körper absorbiert. Für die optimale Arzneimitteltherapie beträgt die Ziel-Wirkstoffkonzentration im Serum 0,6–1,0 mmol / l. Maximale Serumkonzentrationen sind patientenindividuell und werden nach 0,5 bis drei Stunden (Acetat) beziehungsweise vier bis 4,5 Stunden (Carbonat) erreicht, wobei in Knochen, Schilddrüse und Gehirn die Konzentrationen höher als im Serum sind. Die Verteilung des Lithiums im ganzen Körper ist nach sechs bis zehn Stunden abgeschlossen.⁷

Die Ausscheidung von Lithium erfolgt nahezu ausschließlich (90 bis 98 Prozent) über die Niere.⁸ Lithium wird im Körper über dieselben Kanäle und Mechanismen transportiert und ausgeschieden wie Natrium. Ebenso wird Lithium wie Natrium in den Glomeruli frei filtriert. Nach der glomerulären Filtration des Lithiumions erfolgt im proximalen Tubulus eine Reabsorption zu etwa 70 bis 80 Prozent, und zwar proportional zur Reabsorption von Natrium und Wasser. Ein geringer Anteil wird in der Henle-Schleife oder, vor allem bei gleichzeitiger Gabe nicht steroidaler Antiphlogistika, im distalen Tubulus reabsorbiert. Die tubuläre Reabsorption kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden, welche wiederum entscheidende Auswirkung auf den Lithium-Serum-Spiegel hat. Lithium benutzt den epithelialen Natriumkanal, welcher in der apikalen Membran lokalisiert ist. Die Durchlässigkeit dieses Kanals ist für

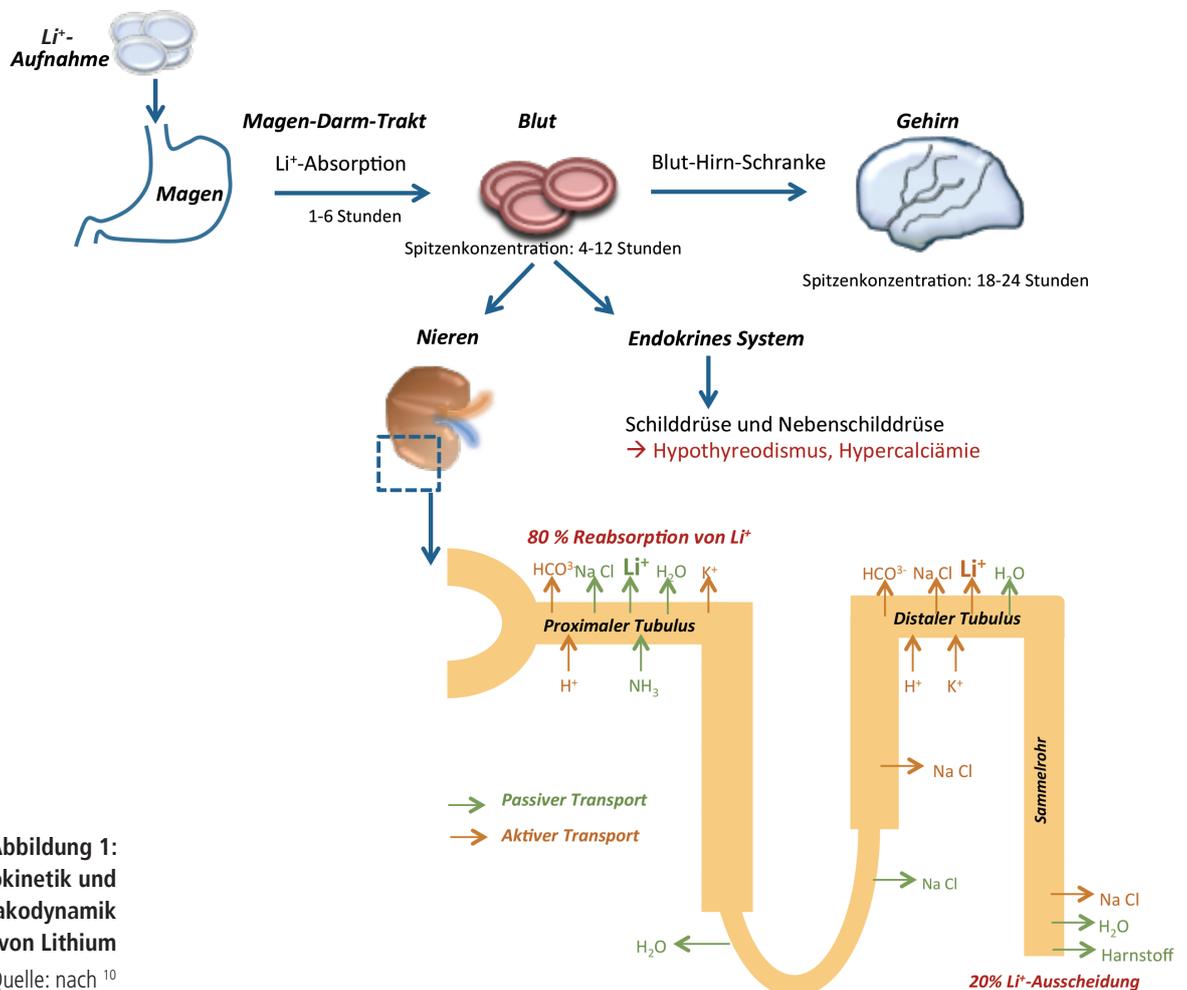


Abbildung 1:
Pharmakokinetik und
Pharmakodynamik
von Lithium
Quelle: nach ¹⁰

Lithiumionen 1,5- bis zweimal größer als für Natriumionen. Für Natriumionen geht der Transportweg weiter über die Natrium/Kalium-ATPase wieder aus der Zelle heraus, wohingegen Lithium kein Substrat für das Transmembranprotein ist und so in den Zellen des Sammelrohrs verbleibt.⁹ Jegliche Situationen, die physiologisch oder pathologisch zu einer verstärkten Rückresorption von Natrium führen, erzeugen konsekutiv auch eine verstärkte Lithiumrückresorption, somit eine geringere Lithiumausscheidung und folglich eine Erhöhung des Lithiumspiegels im Körper. Wegen des fehlenden Lithiumtransportes in Richtung Lumen wird Lithium im Blut und in den Zellen des Sammelrohrs angereichert. Die Kinetik wird ausschließlich vom Lithiumion bestimmt. Das Anion in der Salzverbindung ist hierfür nicht relevant.

BEKANNTES NEBENWIRKUNGSPROFIL

Die Lithiumbehandlung kann bei Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen und unter Beachtung der möglichen Nebenwirkungen als eine sichere Therapie angesehen werden. Dennoch muss bei einer Minderheit der Patienten die Behandlung wegen störender Nebenwirkungen abgesetzt werden. Schon eine geringe Abweichung vom optimalen Serumspiegel kann mit einem gehäuften Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen einhergehen (Tabelle 1).

Leicht toxische Lithium-Serum-Konzentrationen (1,5–2,0 mmol/l)
Lethargie
Schläfrigkeit
grob-schlägiger Tremor
Muskelschwäche
Übelkeit/Erbrechen
Diarrhö
Toxische Lithium-Serum-Konzentrationen (2,0–2,5 mmol/l):
Verwirrtheit
Dysarthrie
Nystagmus
Ataxie
Myoklonien
EKG-Veränderungen (abgeflachte oder negative T-Wellen)
Hochtoxische Lithium-Serum-Konzentrationen (ab 2,5 mmol/l)
Bewusstseinsstörung
gesteigerte Sehnenreflexe
Krampfanfälle
Synkopen
Niereninsuffizienz
Koma
Tod

Tabelle 1: Klinische Manifestationen toxisch erhöhter Lithium-Serum-Spiegel⁹

REFERENZEN

1. Deberitz J et al.: Lithium und seine Verbindungen – Industrielle, medizinische und wissenschaftliche Bedeutung. Chem. unserer Zeit. 2003;37:258-266
2. Cade JF: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust. 1949;2:349-352
3. Schou M: Lithiumbehandlung der manisch-depressiven Krankheit. 4. überarbeitete Aufl., S. 9. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2005
4. Mitchell P et al.: Lithium treatment for bipolar disorder. Bull World Health Organ. 2000;78(4):515-517
5. Beubler E: Kompendium der Pharmakologie, Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 3. Aufl., S. 119-134. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2011
6. Schwabe U et al.: Arzneiverordnungs-Report 2013, Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. S. 838. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2013
7. Berlit P et al.: Therapielexikon Neurologie. S. 710-713. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2005
8. Hippikus B: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 8. Aufl., S. 169-176. Springer-Verlag GmbH, Berlin/Heidelberg 2011
9. Ibbeken C et al.: Nephrologische Nebenwirkungen einer Langzeittherapie mit Lithium. Dtsch Med Wochenschr. 2012;137(4):143-148
10. Malhi GS: The science and practice of lithium therapy. Aust N Z J Psychiatry. 2012;46(3):192-211
11. Schöpf J et al.: Standardpräparate der Psychopharmakotherapie. Lithium. S. 41. Steinkopff-Verlag, Dresden 2005
12. Hestbech J et al.: Chronic renal lesions following long-term treatment with lithium. Kidney Int. 1977;12(3):205-213
13. Bendz H et al.: Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney Int. 2010;77(3):219-224
14. Botton R et al.: Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. Am J Kidney Dis. 1987;10(5):329-345

Häufige Nebenwirkungen einer Lithiumtherapie sind in Tabelle 2 aufgeführt:

Vorwiegend zu Behandlungsbeginn
subjektive Muskelschwäche (10 %)
leichte Übelkeit oder abdominale Beschwerden (10 %)
Im Laufe der Behandlung
Gewichtszunahme (30 %)
Polyurie/Polydipsie (30 %)
verminderte Konzentrationsleistung der Niere (> 50 %)
Tremor (20 %)
Diarrhö (10 %)
Euthyreote Struma (5 %)
Hypothyreose (4 %)

Tabelle 2: Häufige Lithiumnebenwirkungen (ungefähre Häufigkeiten in Klammern)¹¹

Das nephrotoxische Potenzial mit entsprechenden histologischen Veränderungen wurde erstmals 1977 beschrieben.¹² Trotzdem wurde die Möglichkeit einer langfristigen Nierenschädigung durch eine Lithiumtherapie auch danach noch lange unterschätzt. Heute gilt das erhöhte Risiko für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bei Langzeitpatienten als gesichert, wird jedoch bei differenzialdiagnostischen Überlegungen oft nur unzureichend berücksichtigt.¹³⁻¹⁵ In den Fachinformationen sind im Abschnitt der Erkrankungen der Nieren und Harnwege, neben dem nephrotischen Syndrom und dem nephrogenen Diabetes insipidus (wie z. B. Polyurie, Polydipsie sowie Harninkontinenz), auch morphologische Nierenveränderungen (z. B. interstitielle Fibrosen) nach langjähriger Lithiumbehandlung aufgeführt. Diese gehen in der Regel mit unspezifischen Symptomen einher. Auch kann eine Langzeitbehandlung zur Bildung von renalen Mikrozysten und zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen.¹⁶

Die Langzeitanwendung der Lithiumpräparate bringt die Möglichkeit der Intoxikationsgefahr durch Elektrolytverschiebungen und Dehydratationen mit. So verändern einige Arzneimittel den Lithiumspiegel dauerhaft, wie z. B. ACE-Hemmer, nicht steroidale Antiphlogistika und Diuretika. Daraus können Nebenwirkungen aufgrund eines zu hohen Lithium-Serum-Spiegels resultieren, wie z. B. nephrogener Diabetes insipidus, chronisch interstitielle Nephritis mit Mikrozysten, Hyperparathyreoidismus und Hyperthyreose.⁹

Auch die Mikrozystenbildung ist in den Fachinformationen bereits als Nebenwirkung aufgeführt. Sie steht im Zusammenhang mit der lithiuminduzierten Nephropathie. Histologisch ist sie durch tubuläre Atrophie, interstitielle Fibrose mit Dilatation und Mikrozystenbildung kortikaler und medullärer Tubuli gekennzeichnet.¹⁷ Bei 62 Prozent der Patienten, die eine Langzeitlithiumtherapie erhalten, werden mikrozystische Veränderungen festgestellt. Bei diesen Patienten finden sich oft mehr als 60 Zysten, meist bilateral und insbesondere in den Regionen mit den stärksten fibrotischen und atrophischen Veränderungen.¹⁸

FRAGLICHES RISIKO FÜR DIE ENTWICKLUNG VON NIERENTUMOREN

Darüber hinaus gibt es Hinweise, wonach Lithium in der Langzeitanwendung (> 20 Jahre) das Risiko für die Entwicklung von Nierentumoren erhöht. Ein pharmazeutischer Unternehmer informierte das BfArM über Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen unter Lithiumtherapie: Nierenzellkarzinome (vier

15. Presne C et al.: Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int.* 2003;64(2):585-592

16. Fachinformation: Hypnorex retard SANOFI; Stand Juni 2014

17. Markowitz GS et al.: Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(8):1439-1448

18. Tuazon J et al.: Lithium-associated kidney microcysts. *ScientificWorldJournal.* 2008;8:828-829

19. Lipworth L et al.: The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176(6 Pt1):2353-2358

20. Zaidan M et al.: Increased risk of solid renal tumors in lithium-treated patients. *Kidney Int.* 2014;86(1):184-190

21. Nielsen J et al.: Proteomic analysis of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: mechanisms for aquaporin 2 down-regulation and cellular proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(9):3634-3639

22. Kjaersgaard G et al.: Tissue injury after lithium treatment in human and rat postnatal kidney involves glycogen synthase kinase-3 β -positive epithelium. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;302(4):F455-465

23. Kuroda N et al.: Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* 2003;18(3):935-942

24. Chow WH et al.: Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010;7(5):245-257

Fälle), Onkozytome der Niere (ein Fall) und Nierenzysten (elf Fälle). In der Literatur finden sich ebenfalls Untersuchungen über den möglichen Zusammenhang einer Langzeittherapie mit Lithium und dem vermehrten Auftreten von Nierentumoren. Lipworth et al. stellten fest, dass die Langzeittherapie mit Lithium mit einem Risiko für Nierenzellkarzinome einhergeht. Als weitere Risikofaktoren identifizierten sie Zigarettenkonsum und Übergewicht.¹⁹ Auch in einer Biopsie-Untersuchungsreihe zeigten Markowitz und Kollegen einen Zusammenhang zwischen der Lithiumtherapie und den Nierenschädigungen. Dabei betrug die Therapiedauer mit Lithium im Durchschnitt 13,6 Jahre.¹⁷ Zaidan und Kollegen zeigten in einer Studie, dass 14 von 170 Patienten, die über einen Zeitraum von 16 Jahren mit Lithium behandelt worden waren, Nierentumore entwickelten.²⁰

Der molekulare Mechanismus der durch eine Lithiumtherapie verursachten Nierenschädigung ist noch nicht vollständig geklärt. Bekannt ist bisher, dass die Zellveränderungen durch eine Vielzahl von Proteinen bewirkt werden, die am Zelltod, an Apoptose, Zellproliferation und Morphologie beteiligt sind und in der Niere lithiumbehandelter Patienten in deutlich höheren Konzentrationen vorkommen.^{21, 22} Das zystisch epitheliale Zellwachstum kann als Substrat für das maligne Zellwachstum angesehen werden. Dennoch ist der Mechanismus, der zur Umwandlung der gesunden Zellen zu Zellen mit vermehrtem Wachstum führt, noch weit entfernt von der vollständigen Aufklärung.²⁰ Publikationen weisen darauf hin, dass ein Kausalzusammenhang zwischen der Lithiumanwendung und den renalen Tumoren nicht ausgeschlossen werden kann.^{20, 23}

Die früher fehlende Beobachtungszeit unter einer Langzeittherapie mit Lithium ist wahrscheinlich auf die hierfür notwendige relativ lange Behandlungszeit zurückzuführen. Zulassungsstudien und kurze Sicherheitsstudien können dieses Risiko nicht erfassen.²⁴

Aufgrund unter anderem dieser neuen Hinweise hat der europäische Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) im September 2014 pharmazeutische Unternehmen, die Lithiumpräparate vermarkten, mit einer Recherche beauftragt. Diese Untersuchung soll den aktuellen Kenntnisstand hinsichtlich des Einflusses einer Lithiumlangzeittherapie auf die Entstehung von Onkozytomen und Nierentumoren aufzeigen. In diese Recherche sollen präklinische Daten, Einzelfallberichte und Literaturberichte einbezogen werden. Auf dieser Grundlage sollen voraussichtlich die Fach- und Gebrauchsinformationen überarbeitet werden.

FAZIT

Lithiumsalze werden sowohl zur Prophylaxe und Therapie affektiver Störungen als auch zur Therapie manischer Phasen und bipolarer Depressionen eingesetzt. Dabei bedingen eine hohe Prävalenz dieser Erkrankungen und eine häufige Langzeittherapie hohe Verordnungszahlen lithiumhaltiger Arzneimittel in Deutschland. Die Therapie kann bei Einhaltung der Vorsichtsmaßnahmen und unter Beachtung der möglichen Nebenwirkungen als sicher angesehen werden. Die Nebenwirkungen sind meist nicht gefährlich und subjektiv wenig beeinträchtigend. Hinweise für die Gefahr des vermehrten Auftretens von Nierentumoren als Spätkomplikation einer Langzeittherapie mit Lithiumpräparaten haben dazu geführt, dass der PRAC pharmazeutische Unternehmer aufgefordert hat, nach weiteren Hinweisen für dieses Risiko zu recherchieren. Der PRAC wird auf Basis der ermittelten Daten voraussichtlich eine Empfehlung zur Anpassung der Fach- und Gebrauchsinformationen aussprechen.