

**Lithium 2012:
Stellenwert in Leitlinien und
klinischer Praxis
60 Jahre nach Entdeckung**

**Prof. Dr. Dr. Michael Bauer
Universitätsklinikum Dresden
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie**



Lithium: einzigartiges Element & Medikament in der Psychiatrie

Pure lithium in paraffin

Lithium containing lepidolite

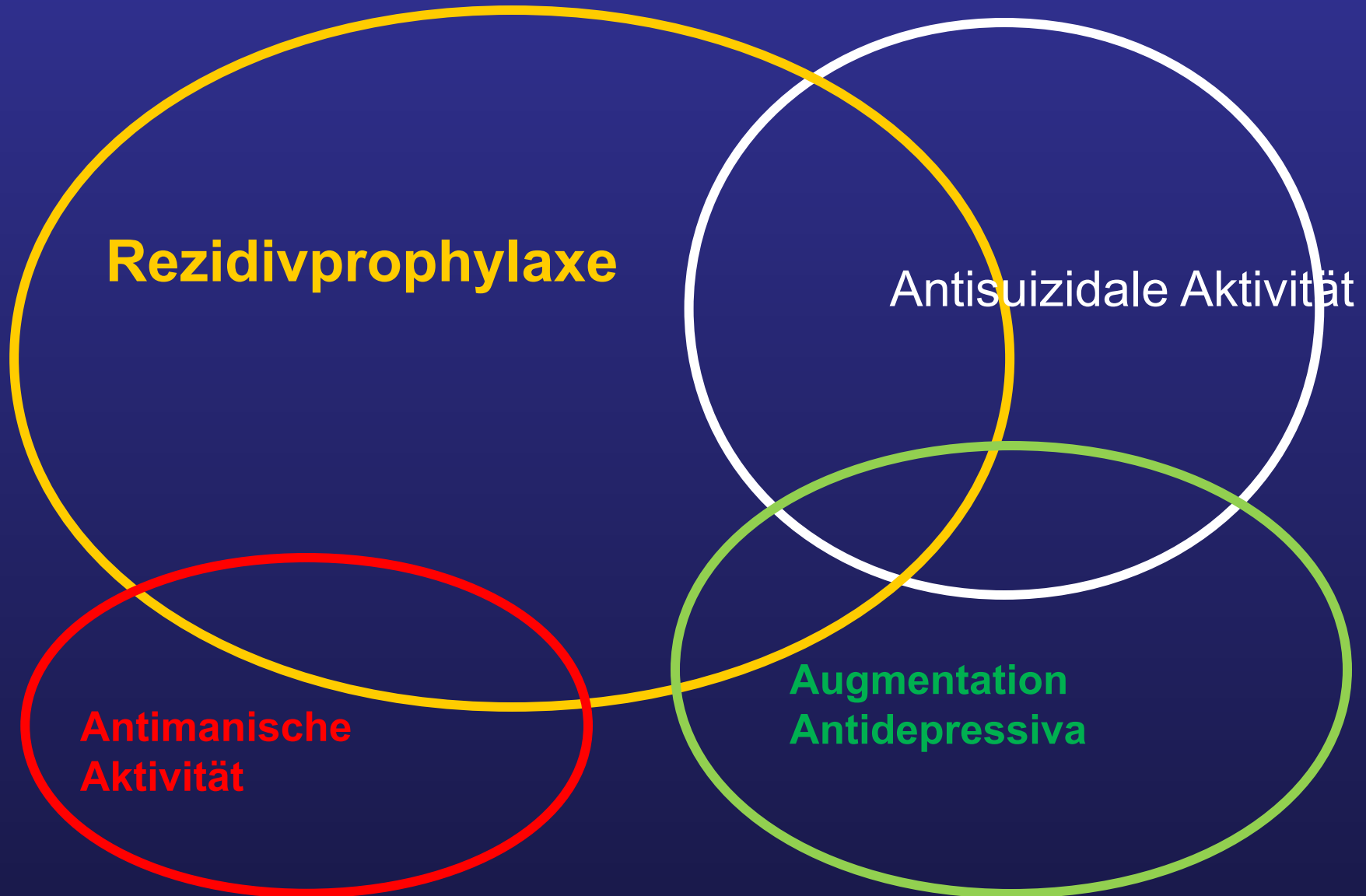
Figure 1: Lithium containing lepidolite



60 Jahre Lithium – Rückblick und Zukunft

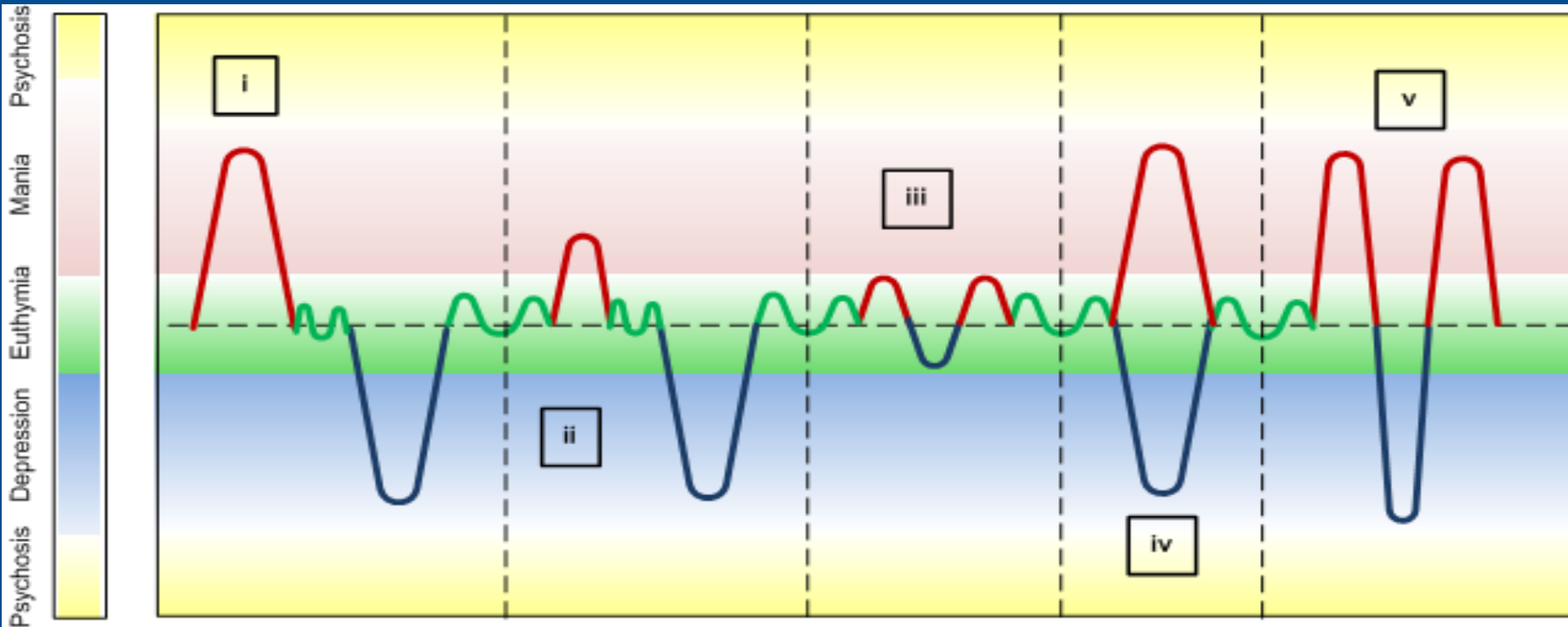
- **Wichtige Substanz in der Psychopharmakologie seit über 60 Jahren (1949 Cade)**
- **Manie (1950s) – antimanische Aktivität**
- **Rezidivprophylaxe – Rückfallverhinderung bipolare und unipolare affektive Störungen (1960s)**
- **Depression (1980-90s)– Augmentation von Antidepressiva**
- **Suizidverhinderung (1990s) – antisuizidale Aktivität**
- **Neuroprotektion (2000) – neuroprotektive Aktivität**

Lithium: Bedeutung bei Affektiven Störungen



Verlaufsmuster Bipolarer Störungen: Variabel und multidimensional

Malhi et al. Acta Psychiatrica Scandinavica 2009;119:27-46;
Malhi et al. Bipol Disorders 2012;14(2):1-21



The core patterns of bipolar disorder

i = Bipolar I disorder; ii = Bipolar II disorder; iii =
Subsyndromal bipolar symptoms; iv = Mixed states; v
= Rapid cycling; Red = hypo/mania; Blue = depression;
Green = euthymia

Lithium: Stimmungsstabilisierer Par Excellence

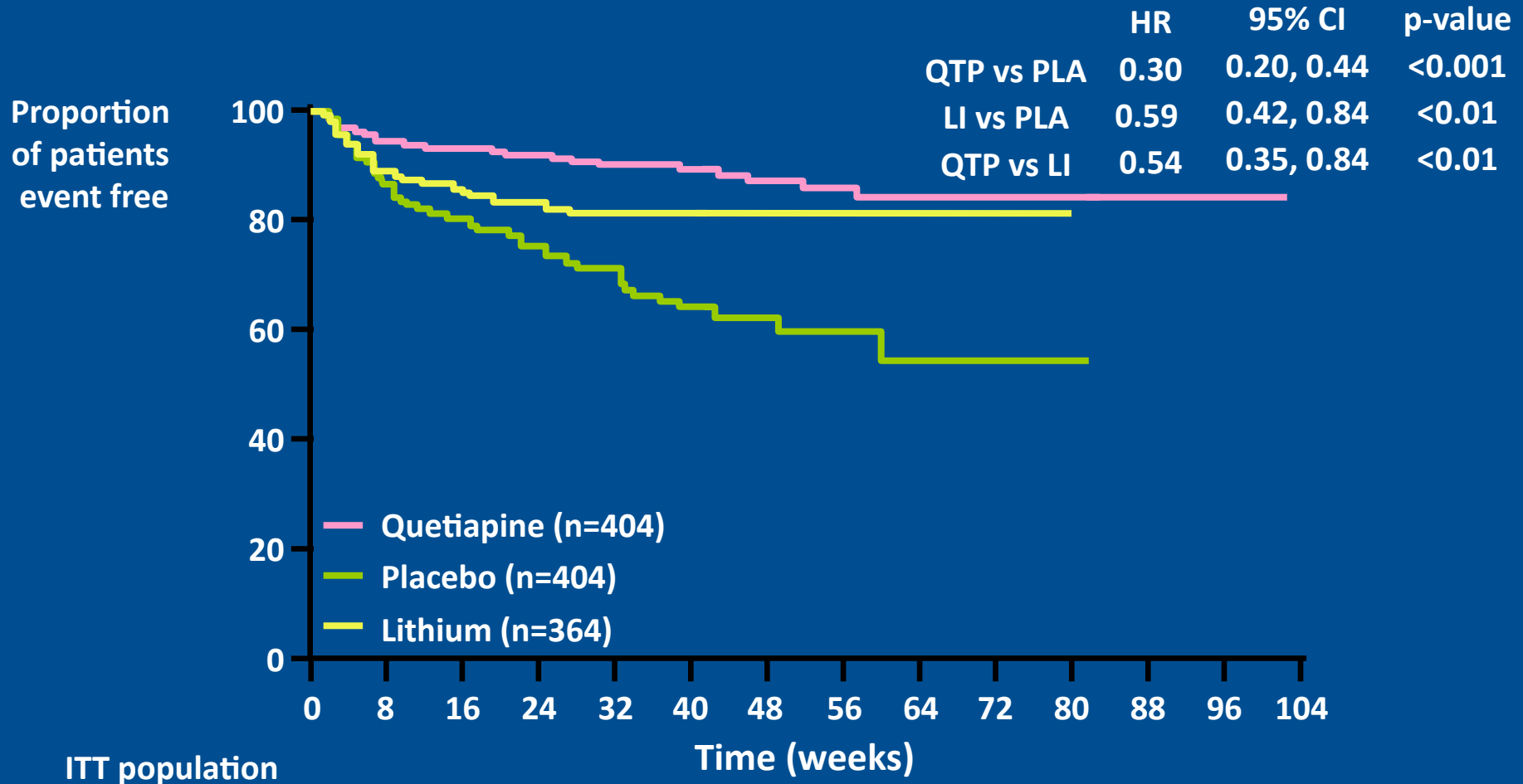
- Wirksam in beiden Polen der bipolaren Störung
 - Antimanische Effekte
 - Effekte vermutlich weniger stark bei gemischten Episoden
 - Antidepressive Effekte (Augmentation)*
- Verhindert Rückfälle beider Pole
 - Manie, aber auch Depression
- Antisuizidale Effekte: Alleinstellungsmerkmal bei den Stimmungsstabilisierern

* Augmentation von Antidepressiva

Sparcle-Studie: Quetiapin vs Lithium vs Placebo

Zeit bis zum Wiederauftreten einer depressiven Episode bei Bipolarer Störung

Weisler et al. J Clin Psychiatry 2011;72(11):1467-1473



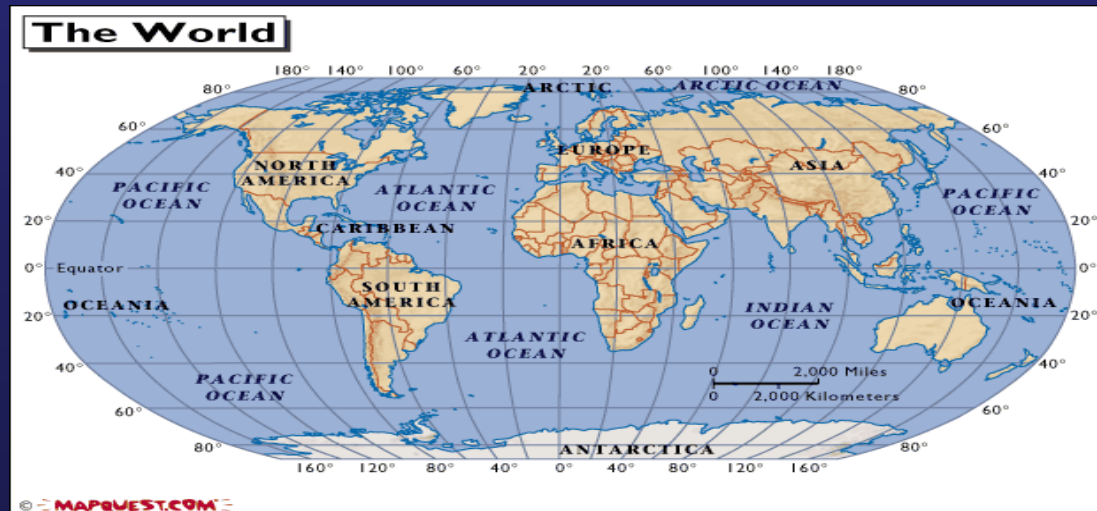
Leitlinien International



- **American Psychiatric Association (APA):**
Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder¹
- **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT):**
Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder^{2,3}
- **British Association for Psychopharmacology (BAP):**
Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder⁴
- **World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)**
WFSBP Treatment Guidelines on Bipolar Disorders^{5,6,7}
- **NICE Guideline**
The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care⁸

2012: Lithium 'Gold Standard' in Internationalen Leitlinien

- Lithium has demonstrated efficacy in preventing relapse of mania¹ and bipolar depression² in patients with bipolar disorder³



WFSBP treatment guidelines for bipolar disorder: 7-8 years *updates*

Acute mania

- World J Biol Psych 2009: 10: 85-116

Acute bipolar depression

- World J Biol Psych 2010: 11: 81-101

Maintenance

- In preparation

Separate guidelines - *one* disorder

Hierarchy of evidence

Category of evidence	Description
A	Full evidence from controlled studies <u>based on:</u> 2 or more double-blind parallel RCTs showing superiority to placebo <u>AND</u> 1 or more RCT showing superiority or equivalent efficacy to established comparator treatment [Negative studies must be outweighed by at least 2 or more positive studies]
B	Limited positive evidence from controlled studies <u>based on:</u> 1 or more RCTs showing superiority to placebo <u>OR</u> 1 RCT showing superiority or equivalent efficacy to established comparator treatment [Negative studies must be outweighed by at least 1 more positive study]
C	Evidence from : Uncontrolled/underpowered studies (C1) , or case reports (C2), or based on expert opinion (C3)
D	Inconsistent results
E	Negative evidence
F	Lack of evidence

Recommendation grade criteria

Recommendation grade (RG)	Criteria
1	Category A evidence <u>and</u> good risk-benefit ratio
2	Category A evidence <u>and</u> moderate risk-benefit ratio
3	Category B evidence
4	Category C evidence
5	Category D evidence

WFSBP guidelines on mania

WFSBP Guideline mania

Medication	Category of Evidence (CE)	Recommendation Grade
Aripiprazole	A	1
Asenapine	A	2
Carbamazepine	A	2
Haloperidol	A	2
Lithium	A	2*
Olanzapine	A	2
Quetiapine	A	2
Risperidone	A	1
Valproate	A	1*
Ziprasidone	A	1*
Chlorpromazine	B	3
Paliperidone	B	3
Phenytoin	B	3
Pimozide	B	3
Tamoxifen	B	3

Grunze et al., 2009

Treatment strategies for depression: WFSBP guidelines for MDD

4-6 week treatment with an antidepressant medication at adequate dosage

Non- or partial response

Consider treatment optimization
(dose increase)

Level C: Combining
Two antidepressants
from different classes

**Level A: Lithium
Augmentation
strategy**

Level B: Switch to a new
antidepressant from a different
or same pharmacologic class

Consider adding psychotherapy
at any time during treatment

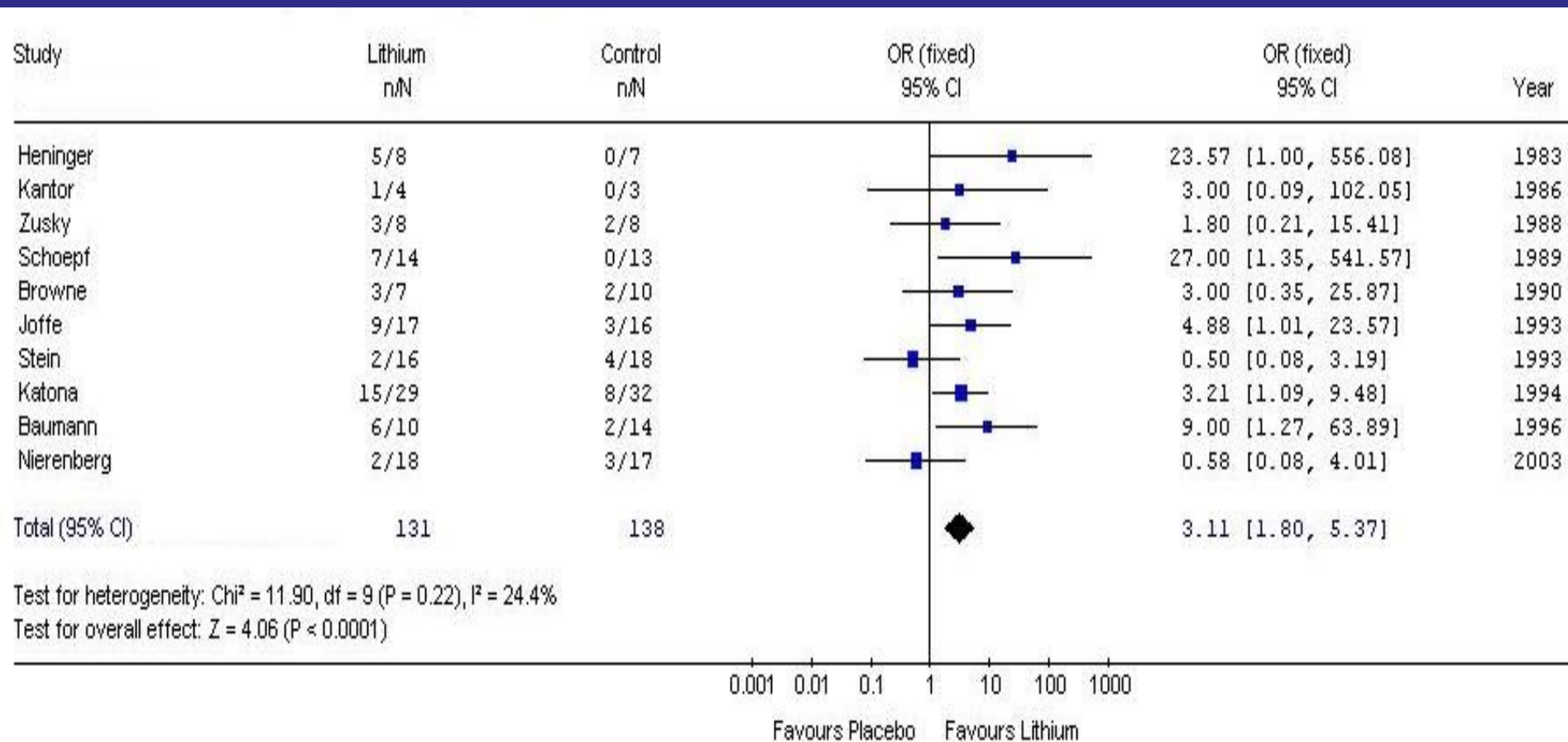
Consider ECT at any time
during treatment

Augmentation Strategies for Refractory Depression

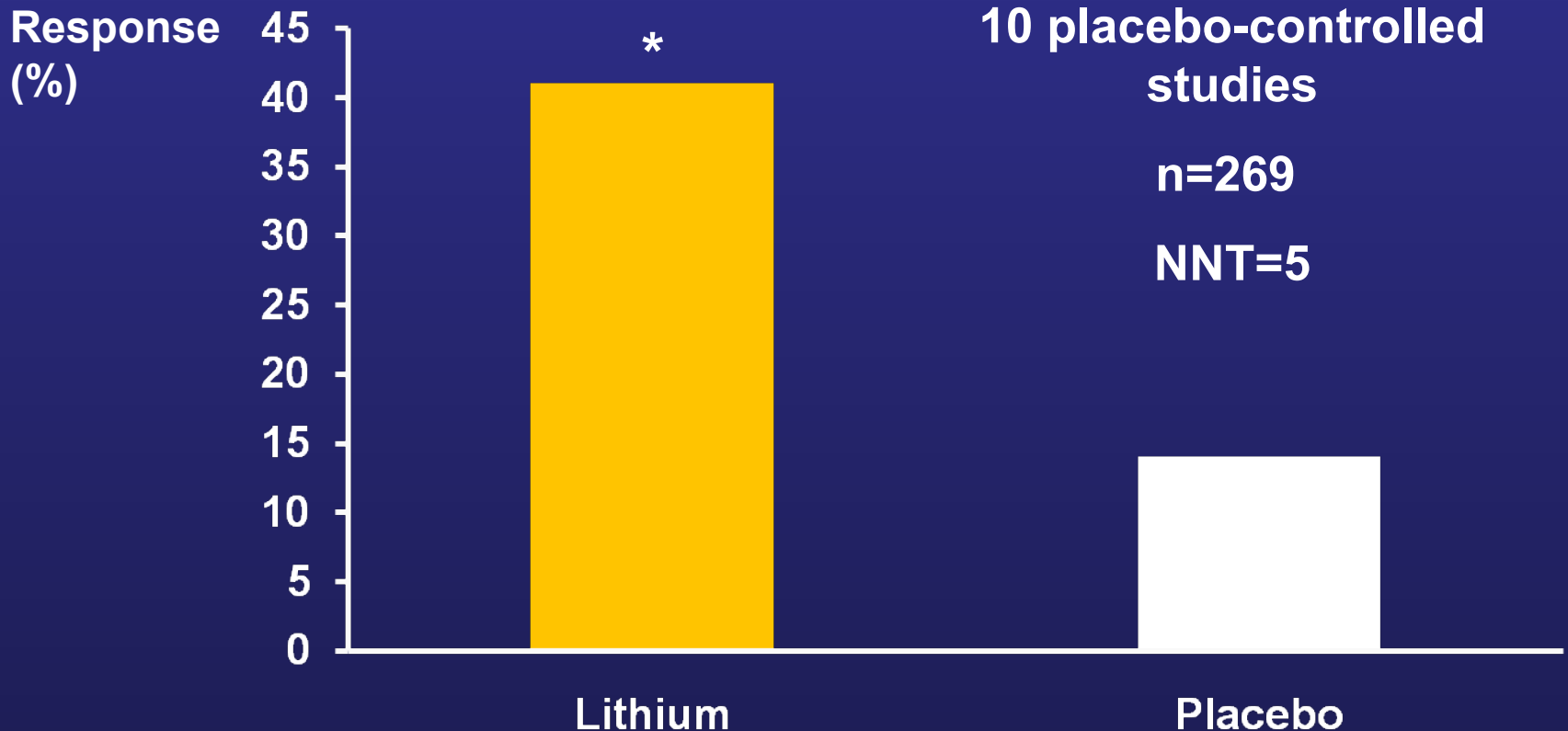
	Evidence-Level
• Lithium	A
• Triiodthyronine (T3)	B
• Atypical antipsychotics (Quetiapine, Aripiprazole)	A/B/C
• L-Thyroxine	C
• Anticonvulsants	C
• Estrogen	C
• Dopaminagonists	C
• Psychostimulants	C

World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder (2002). *Bauer, Whybrow, Angst, Versiani, Möller World J Biol Psychiatr 2:59-69*

Refined Meta-Analysis: Lithium Augmentation in Refractory Depression (10 RCTs)



Meta-analysis of RCTs lithium augmentation vs placebo



*p < 0.001

Crossley and Bauer 2007



DGBS e.V.
Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V.
(manisch-depressive Erkrankungen)



S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen

Projektleitung: Prof. Dr. Dr. Michael Bauer

Projektkoordination: Prof. Dr. Andrea Pfennig

Begleitet von Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie Bipolare Störungen*



- **Empfehlungen Lithium**
- **Empfehlung 1:**
- Lithium soll zur Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen eingesetzt werden.
- **Empfehlungsgrad: A**

- **Empfehlung 2:**
- Lithium soll bei Patienten mit bipolarer Störung und einem hohem Suizidrisiko zur Phasenprophylaxe eingesetzt werden, da es Hinweise darauf gibt, dass Lithium im Langzeitverlauf antisuizidal wirkt.
- **Empfehlungsgrad: A**

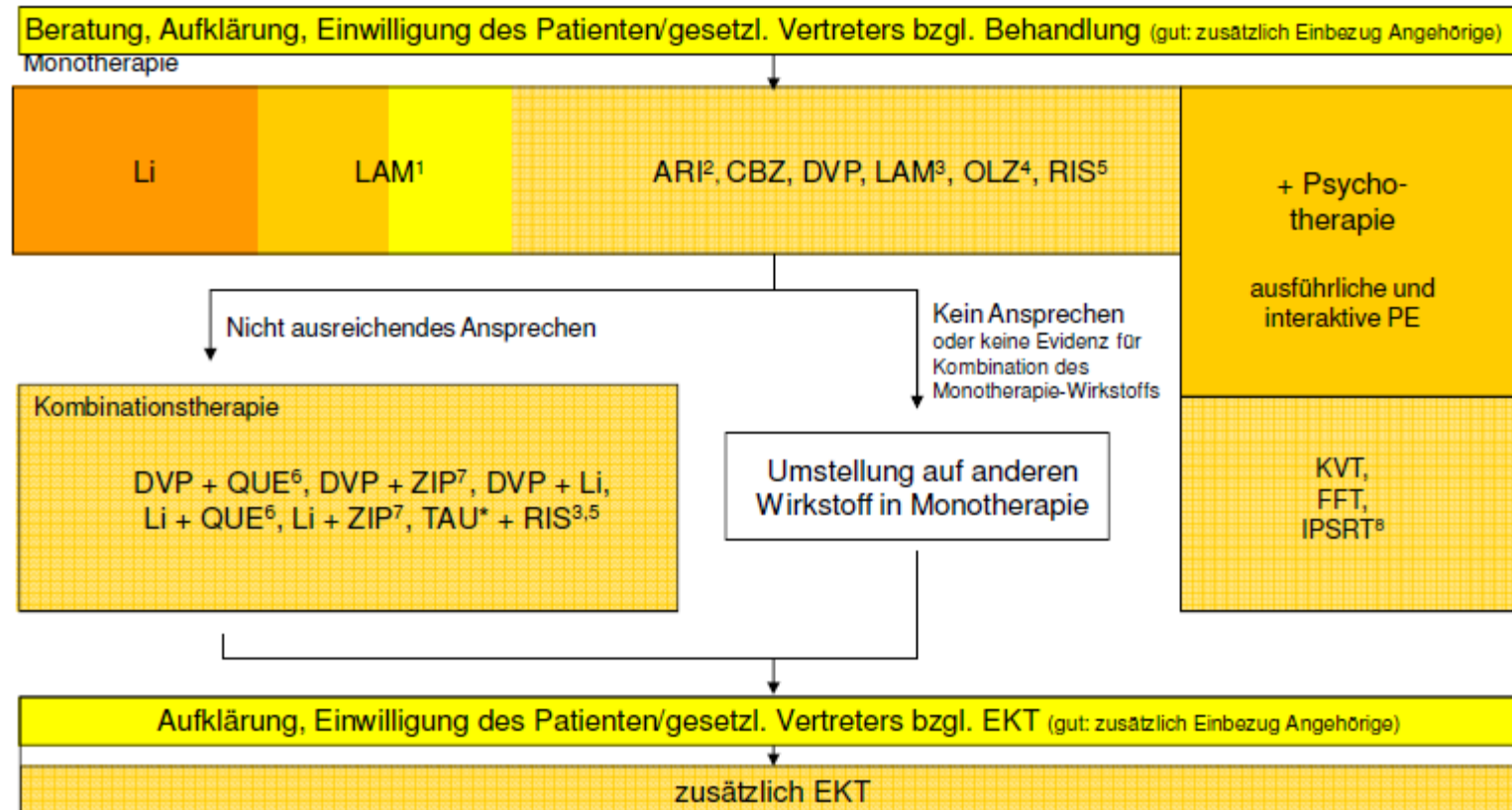
5.4.7 Algorithmus

Im Folgenden ist ein Algorithmus abgebildet, der die Empfehlungen zur Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen zusammenfasst.

Algorithmus 5: Phasenprophylaxe bei Bipolaren Störungen

Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen

Die Schattierung entspricht dem Empfehlungsgrad (Legende rechts unten). Die Wirkstoffe sind innerhalb einer Empfehlungsgrad-Stufe alphabetisch geordnet.



¹gegen depr. E. bei Ansprechen in Akutphase, KKP für Einsatz gegen depressive Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase,
²gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie, ³bei Rapid Cycling, ⁴bei Ansprechen in Manie, ⁵Depotpräparat, bei
 Ansprechen in Akutphase, ⁶bei Ansprechen auf diese Kombination in Akutbehandlung, ⁷bei Ansprechen auf ZIP in Manie, ⁸bei
 Beginn in akuter Phase und längerfristiger Planung, *Behandlung wie üblich: jede Monotherapie und Kombination von
 Antidepressiva, Stimmungsstabilisierern und Anxiolytika erlaubt
 ARI: Aripiprazol, CBZ: Carbamazepin, DVP: Valproat, EKT: Elektrokonvulsionstherapie, FFT: familienfokussierte Therapie, IPSRT:
 interpersonelle und soziale Rhythmustherapie, KVT: kognitive Verhaltenstherapie, LAM: Lamotrigin, Li: Lithium, OLZ: Olanzapin, PE:
 Psychoedukation, QUE: Quetiapin, RIS: Risperidon, ZIP: Ziprasidon

A
 B
 0
 KKP
 Empfehlungsgrade: A, B, 0, KKP (Klinischer Konsenspunkt)

Suizidalität



Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität5* Bei einem suizidalen Patienten soll die Auswahl der Pharmaka auch hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Pharmaka mit Letalität in hoher Dosis, Agitationssteigerung in der Frühphase) abgewogen werden. Im ambulanten Bereich sollen nur kleine Packungsgrößen verordnet werden.	KKP

*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

Empfehlung	Empfehlungsgrad
Suizidalität6* In der Rezidivprophylaxe bei suizidgefährdeten bipolaren Patienten soll zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium in Betracht gezogen werden.	A

*geänderte Empfehlung mit wörtlicher Übernahme einzelner Elemente einer Empfehlung aus der S3-Leitlinie Unipolare Depression (DGPPN et al. 2009)

Lithium:

Verträglichkeit und Probleme

Lithium: Handhabung und Probleme

- Enges therapeutisches Fenster
- Risiko der Intoxikation/Vergiftung (Niere!)
- Handhabung etwas komplizierter, aber Langzeitwirkungen bekannt (60 Jahre Erfahrung)
- Höherer Aufwand an Psychoedukation und Kontrolluntersuchungen

Lithium: Verträglichkeit und Probleme

- Tremor, Polyurie, gastrointestinale NW
- Schilddrüse (Struma, Hypothyreose)
- Niere
- Meta-Analyse **Mc Knight et al. , Oxford (2011)**
Lancet
- Bis heute umfassendste Analyse von Aspekten der Verträglichkeit, Nebenwirkungen von Lithium in kontrollierten Studien

Meta-analytic review of lithium toxicity

- **Mc Knight et al. Lancet (2011)**
- **A recent paper by McKnight et al. in Lancet (2011) has provided the first formal meta-analysis of the more common adverse reactions to lithium. They analyzed 385 studies and focused mainly on harmful effects of lithium on the kidney, thyroid and parathyroid gland, body weight, skin and congenital malformations.**

Commentary on a recent review of lithium toxicity: What are its implications for clinical practice?

- B. Müller-Oerlinghausen¹, M. Bauer², P. Grof³, on behalf of IGSLI (International Group for the Study of Lithium-treated Patients; www.igsli.org) **BMC Medicine 2012 online**
- Their contribution is important and welcome, but as a guide for practice needs to be complemented by other relevant observations and individual patient-focused perspectives.
- The findings from their meta-analysis underestimate somewhat the renal side effects and distort to some degree, or leave out, other adverse effects. The reduction of GFR is reduced not more than 0-5 ml/min/year of observation but this may not fully reflect the present state of knowledge. One quarter of patients showed abnormalities of thyroid and/or parathyroid. Lithium increased body weight significantly less than olanzapine. Unfortunately the authors did not consider the observations from spontaneous reporting systems, which may have changed the picture. We feel that some specific limitations of the study were related to the inclusion of patients regardless of adequacy of treatment, quality of monitoring, drug combinations, age and sex of the patients and stabilization response.

Lithium – Indikationsbezogene Wirkstärken

- Akut antimanisch ++++
- Akut antidepressiv – Mono +
- Akut antidepressiv – Augmentation ++++
- Rezidivprophylaktisch – Manie ++++
- Rezidivprophylaktisch – Depression ++
- Antisuizidal ++
- Rapid cycling +
- Mischformen (Mixed) +
- Prädiktion der Li-Response bei excellenten Lithium-Respondern 1. Grades ++

Lithium: Zukunft- Neue Effekte

- **Neuroprotektive und antidementielle Effekte**
- **Tierexperimentell, in vitro +++; Mensch +**
- **Einzigartiges Molekül und Medikament in der Psychiatrie**

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

BLUE & Spot UV on large shape

