

Lithium-Therapie und Nierenfunktion

Einfluss der Therapiedauer auf die Nierenfunktion
im Zusammenhang mit körperlichen
Begleiterkrankungen und Therapie-Ansprechen

David Saiger

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Charité Universitätsmedizin Berlin

GLIEDERUNG

- Einleitung
- Zielsetzung
- Studiendesign, Endpunkte
- Ergebnisse
- Diskussion
- Zusammenfassung

EINLEITUNG

- Lithium wird seit über 50 Jahren zur Langzeit-Behandlung Bipolarer Störungen eingesetzt
- Salzverbindung → Ausscheidung über die Niere
- 1977: Veränderungen in Nieren-Gewebeproben von Lithium-Patient_innen

→ **Schädigende Wirkung von Lithium auf die Nierenfunktion?**





Chronische Niereninsuffizienz*

- Funktionseinschränkung der Nieren
- Unterschiedliche Ursachen, z.B. Diabetes, Bluthochdruck
- Häufigkeit in Deutschland: ca. 3-6% der Allgemeinbevölkerung, im Alter häufiger
- Definiert über die Filtrationsleistung (glomeruläre Filtrationsrate, GFR)



Diagnosekriterien chron. Niereninsuffizienz (KDIGO 2012):

- eGFR < 60 ml/min
- über mindestens 3 Monate bestehend (→ zweite Messung)
- wenn eGFR zwischen 45 und 60 ml/min: weiterer Hinweis auf strukturelle Schädigung gefordert (z.B. Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin >30)

„Ausführlichen Übersichtsarbeiten [...] zufolge führt eine Lithium-Therapie, auch wenn sie über viele Jahre erfolgt, nicht zu Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate oder zu Niereninsuffizienz.“

Mogens Schou, 1997

→ Arbeiten der letzten 15 Jahre stellen dies zunehmend in Frage:

Lepkifker et al., *Renal insufficiency in long-term lithium treatment*. J Clin Psychiatry, 2004

Bassilios et al., *Monitoring of glomerular filtration rate in lithium-treated outpatients--an ambulatory laboratory database surveillance*. Nephrol Dial Transplant, 2008

Tredget et al., *Effects of chronic lithium treatment on renal function*. J Affect Disord, 2010

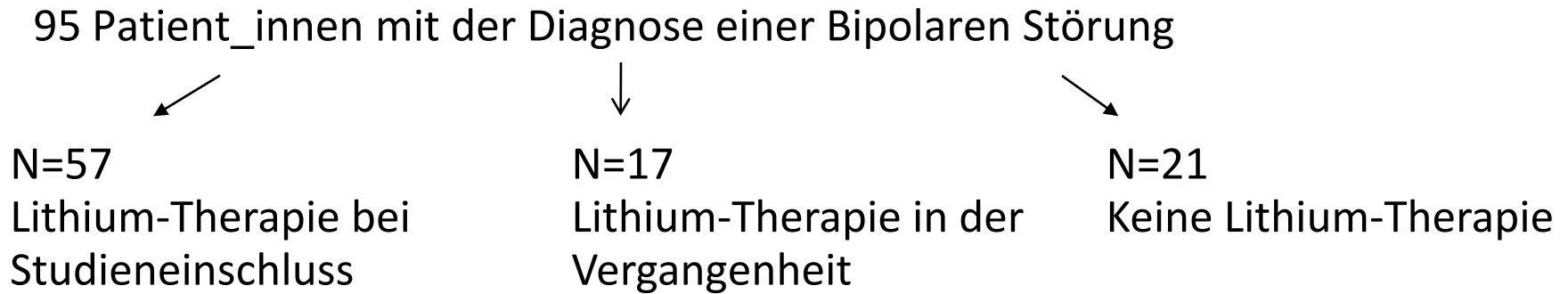
Rybakowski et al., *Screening for the markers of kidney damage in men and women on long-term lithium treatment*. Med Sci Monit, 2012

Bocchetta et al., *Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study*. BMC Med, 2013

ZIELSETZUNG

- Identifizieren von Faktoren, die die Entwicklung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter Lithium-Therapie erklären
- Vergleich der Nierenfunktionsparameter zwischen bipolaren Patient_innen mit und ohne Lithium-Therapie
- Berücksichtigung von körperlichen Begleiterkrankungen und Risikofaktoren für eine eingeschränkte Nierenfunktion
- Bewertung des Ansprechens auf eine Therapie mit Lithium und auf andere phasenprophylaktische Medikation
- Erfassung des psychosozialen Funktionsniveaus als Maß für den Nutzen einer Lithium-Therapie

Stichprobe



Design

Retrospektiv: Daten aus klinischen Akten

Querschnitt: Fragebogen
Blut- und Urinprobe



Primärer Endpunkt

- Serum-Kreatinin und eGFR (nach CKD-EPI-Formel)

Sekundäre Endpunkte

- Alda-Scale*
- FAST: Functioning Assessment Short Test*
- Albumin-Kreatinin-Quotient im Urin (UACR)
- Lithium-Kummulativdosis, mittlere Lithium-Spiegel



FAST (Functioning Assessment Short Test, Rosa et al. 2007):

- Interview zu Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen
- Beurteilt die Aspekte Unabhängigkeit, berufliche Funktion, kognitive Funktion, Finanzielles, zwischenmenschliche Beziehungen und Freizeit
- Wert von **0 = keine Einschränkungen** bis **72 = maximale Einschränkungen**

ERGEBNISSE – Beschreibung der Stichprobe

Merkmal	Lithium –Gruppe n=74	Nicht-Lithium-Gruppe n=21	p
demografische und klinische Daten			
männlich: Anzahl (%)	34 (45,9%)	8 (38,1%)	n.s.
mittleres Alter in Jahren (SD)	49,61 (15,85)	48,10 (14,23)	n.s.
Diagnose Bipolar-I-Störung: Anzahl (%)	39 (52,7%)	6 (28,6%)	0,082
mittlere Krankheitsdauer in Jahren (SD)	23,63 (11,90) n=67	25,38 (12,49) n=20	n.s.
mittlere Episodenzahl (SD)	15,61 (15,33) n=51	22,88 (18,66) n=17	n.s.
mittlere Dauer der Lithiumtherapie (SD)	9,73 (8,21)	-	-
renale Risikofaktoren			
arterielle Hypertonie: Anzahl (%)	26 (36,3%) n=71	2 (9,5%)	0,029
Diabetes mellitus: Anzahl (%)	3 (4,2%) n=71	1 (4,8%)	n.s.
wiederholte Einnahme von NSAID: Anzahl (%)	14 (19,7%) n=71	0 (0%)	0,034
Gefäßerkrankung: Anzahl (%)	4 (5,6%) n=71	0 (0%)	n.s.
Nikotinkonsum: mittlere Packyears (SD)	9,15 (12,89) n=67	12,52 (14,65)	n.s.

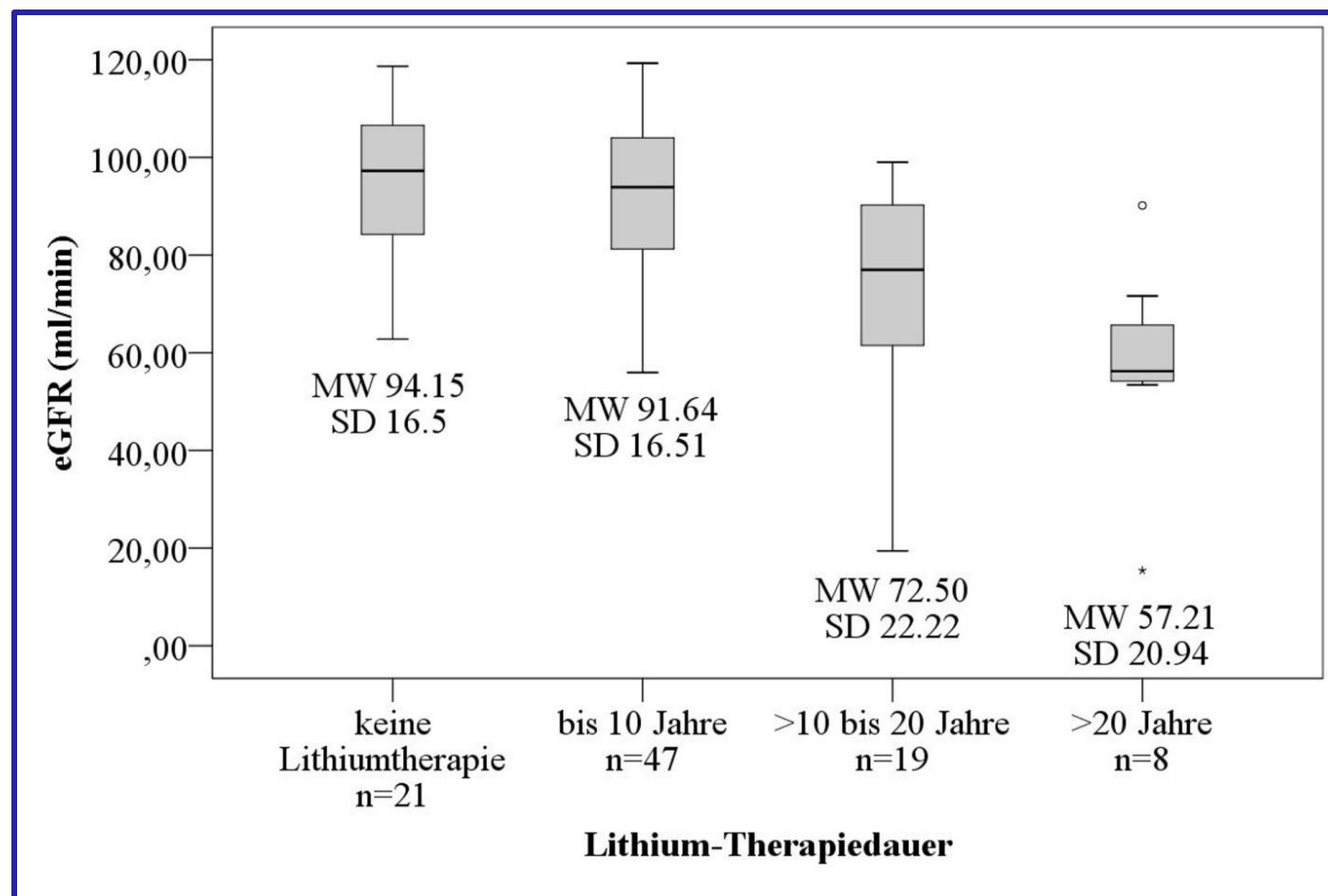
ERGEBNISSE – glomeruläre Filtrationsrate

Mittlere GFR

Lithium-Gruppe: 83,0 ml/min (SD 22,0)

Nicht-Lithium-Gruppe: 94,2 ml/min (SD 15,2)

p=0,032



Regressionsmodell - welche Faktoren erklären die Varianz in der GFR?

- Die Dauer der Lithium-Therapie erklärt die Abnahme der GFR - zusätzlich zu Alter und renalen Risikofaktoren

Chronische Niereninsuffizienz

- 7 Lithium-Patient_innen (9,5% der Lithium-Gruppe)
- Kein Fall von terminaler Niereninsuffizienz
- Mittlere Therapiedauer: 20,9 Jahre (SD 10,2);
Männer: 12,4 Jahre (SD 5,01)
Frauen: 26,2 Jahre (SD 10,44)
- Nicht-Lithium-Gruppe: kein Fall von chron. Niereninsuffizienz

Gutes Ansprechen

Unter Lithium:	47,7%	
Unter anderer phasen- prophylaktischer Therapie:	16,2%	p=0,002

Als gute Response ist ein Alda-Score von ≥ 7 definiert

ERGEBNISSE – psychosoziales Funktionsniveau

Ergebnis im FAST

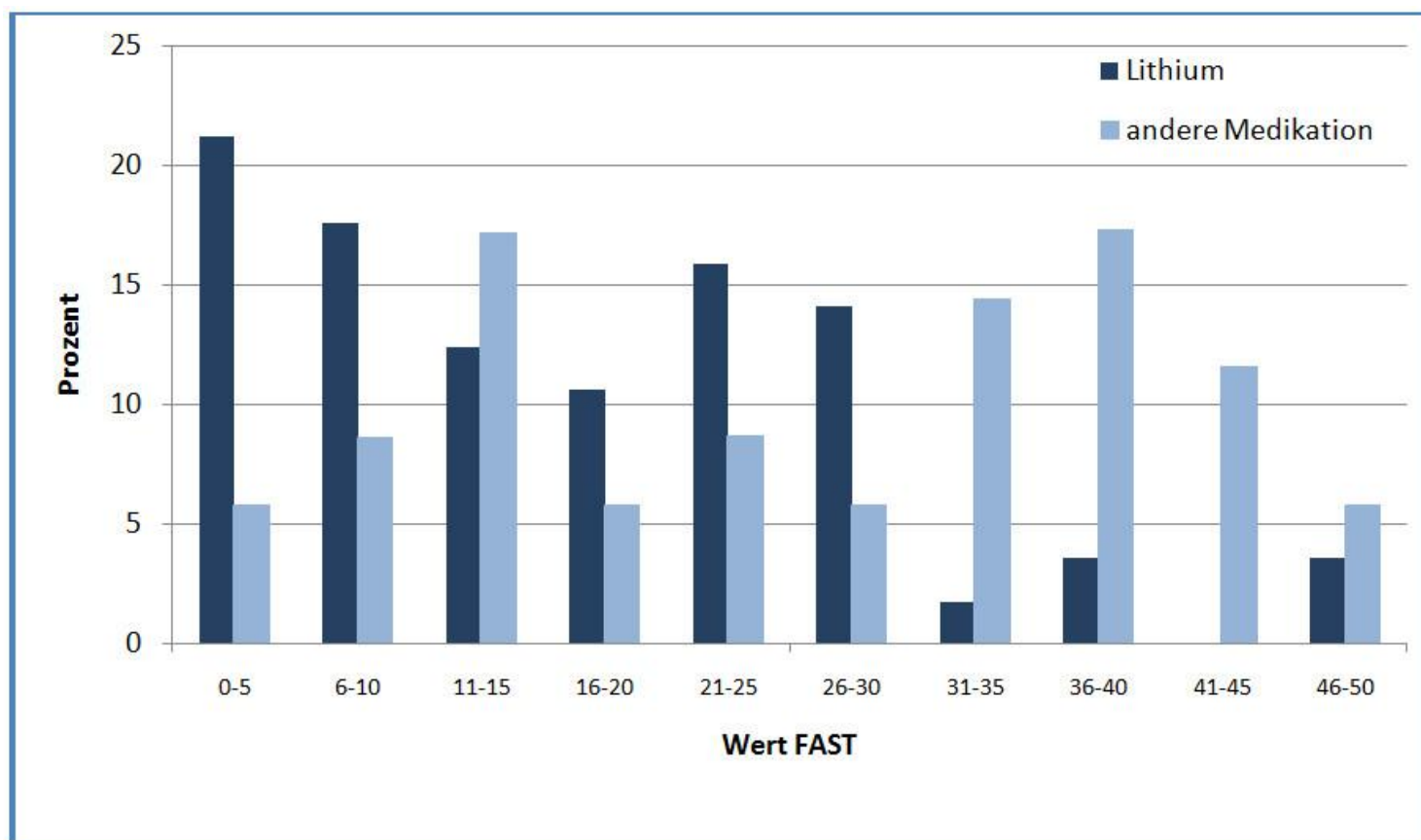
Mit Lithium-Therapie (N=57):

Median 16

Ohne Lithium-Therapie (N=35):

Median 28

p=0,002



DISKUSSION

- Unter Lithium-Therapie kommt es zu Einschränkungen der Nierenfunktion; schwere Einschränkungen sind jedoch selten
- Einschränkungen treten vor allem nach vielen Therapie-Jahren auf
- Häufigkeit der Lithium-bedingten chronischen Niereninsuffizienz unter Berücksichtigung aktueller Diagnosekriterien möglicherweise geringer als zuletzt angenommen
- Schwierigkeit: Unterschiede in der Häufigkeit von renalen Risikofaktoren in den beiden Gruppen (Bluthochdruck, Einnahme von NSAID)

Stärken

- Gruppe von Patient_innen *ohne* Lithium-Therapie
- Große Bandbreite in der Lithium-Therapiedauer
- Berücksichtigung der Diagnosekriterien für chron. Niereninsuffizienz
- Berücksichtigung von Begleiterkrankungen und Risikofaktoren
- Bezug zu Ansprechen und psychosozialem Funktionsniveau

Schwächen

- Gruppen unterscheiden sich in Risikofaktoren und Diagnose
- Stichprobe nicht repräsentativ und für gewisse Fragen zu klein
- Keine prospektive Studie

- Eine Langzeit-Lithium-Therapie geht mit einer erniedrigten GFR einher
- In den ersten zehn Therapie-Jahren finden sich kaum Einschränkungen der GFR
- Nach über zwanzig Jahren Lithium-Therapie sind leichte bis moderate Einschränkungen der GFR eher die Regel als die Ausnahme
- Die Dauer der Lithium-Therapie ist ein wesentlicher erklärender Faktor für die Abnahme der GFR
- Die Häufigkeit einer chronischen Niereninsuffizienz ist möglicherweise niedriger als in der Literatur zuletzt angenommen
- Die therapeutische Überlegenheit von Lithium zeigt sich sowohl in der deutlich höheren Ansprech-Rate als auch im höheren psychosozialen Funktionsniveau

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT!

Literatur

Schou, M., *Forty years of lithium treatment*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(1): p. 9-13; discussion 14-5.

Grof, P., et al., *Is response to prophylactic lithium a familial trait?* J Clin Psychiatry, 2002. **63**(10): p. 942-7.

Rosa, A.R., et al., *Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder*. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2007. **3**: p. 5.

Stevens, P.E., A. Levin, and M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-30.