

66 Jahre Lithium – Entdeckungen, heutiger Stellenwert und Ausblick

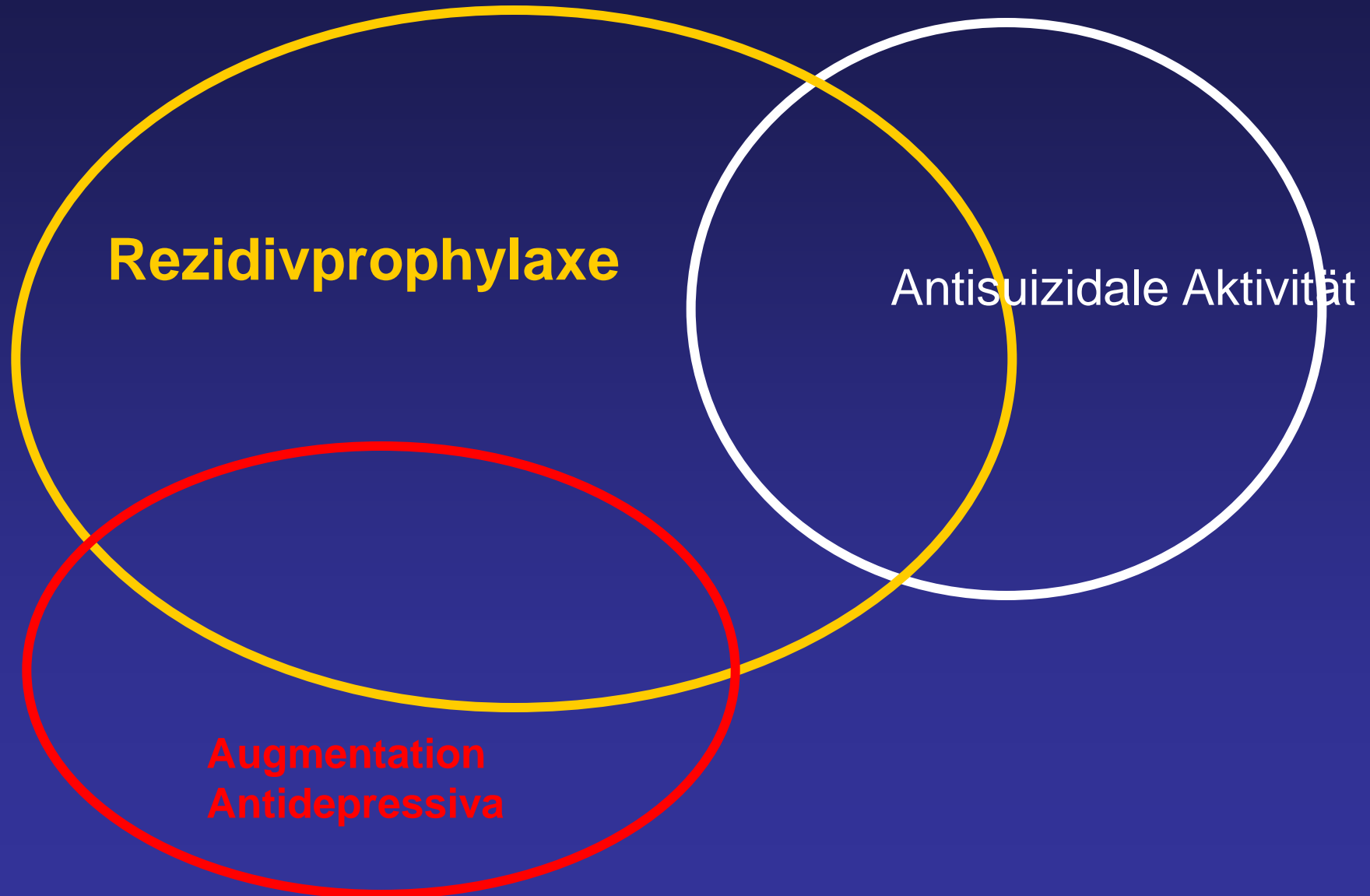
**Prof. Dr. Dr. Michael Bauer
Universitätsklinikum Dresden
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie**



66 Jahre Lithium Geschichte

- **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



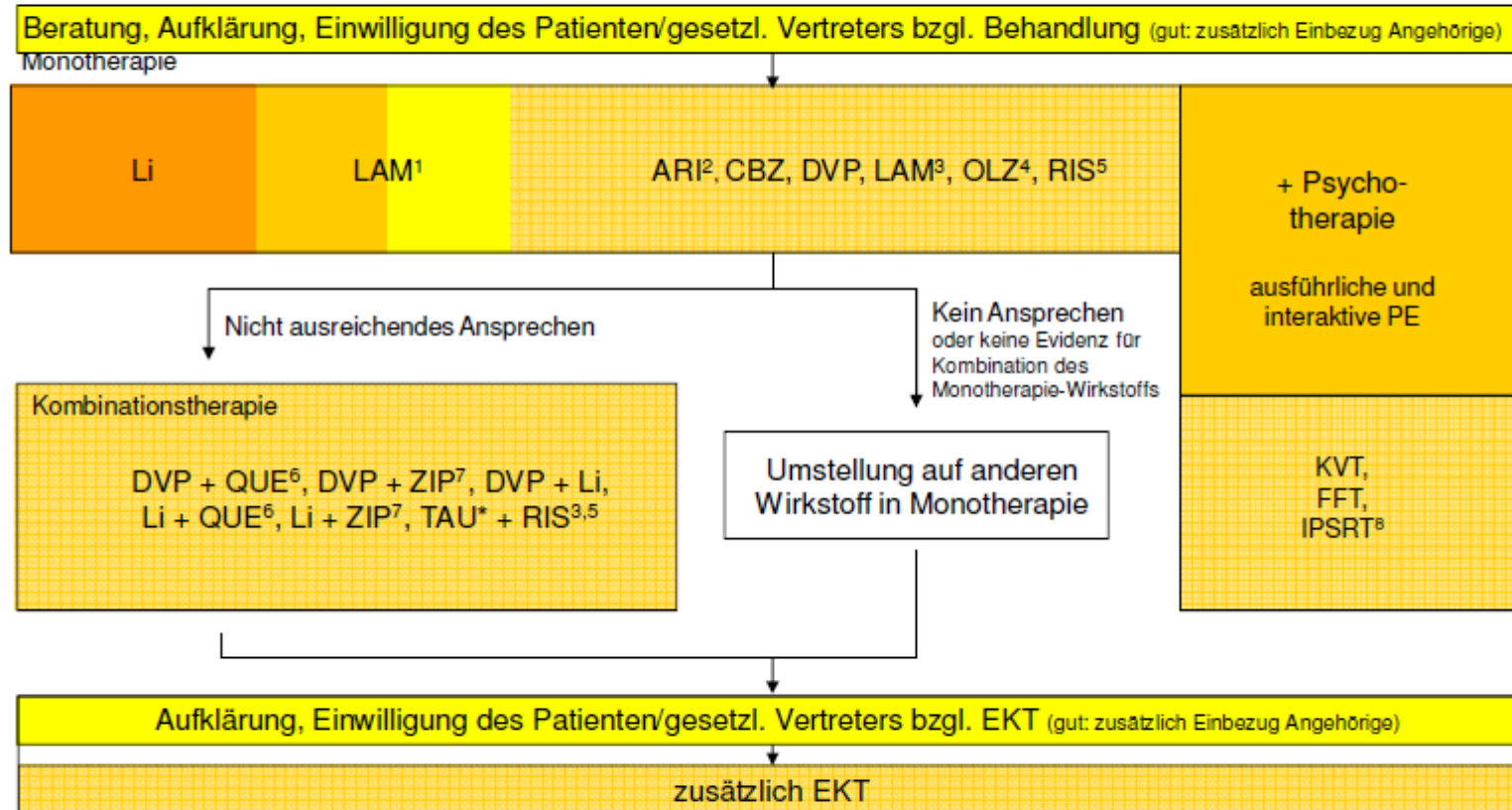
5.4.7 Algorithmus

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.

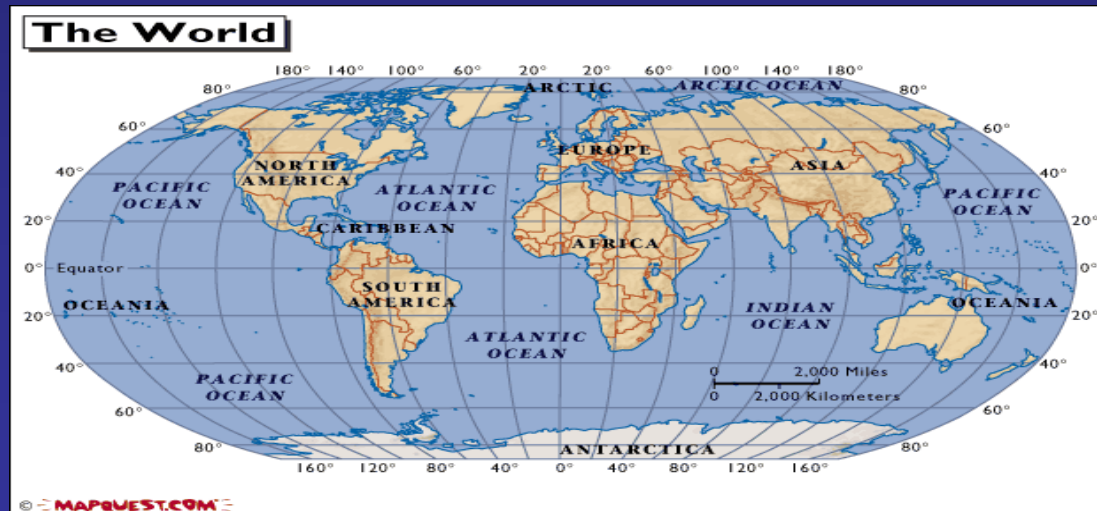


¹gegen depr. E. bei Ansprechen in Akutphase, KKP für Einsatz gegen depressive Episoden auch ohne Ansprechen in Akutphase, ²gegen manische Episoden bei Ansprechen in Manie, ³bei Rapid Cycling, ⁴bei Ansprechen in Manie, ⁵Depotpräparat, bei Ansprechen in Akutphase, ⁶bei Ansprechen auf diese Kombination 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)

Lithium 'Gold Standard' in Internationalen Leitlinien

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



¹Prien et al 1973a; ²Prien et al 1973b, WFSBP 2002

Severus et al. *International Journal of Bipolar Disorders* 2014, **2**:15
<http://www.journalbipolar disorders.com/content/2/1/15>

 **International Journal of
Bipolar Disorders**
a SpringerOpen Journal

RESEARCH

Open Access

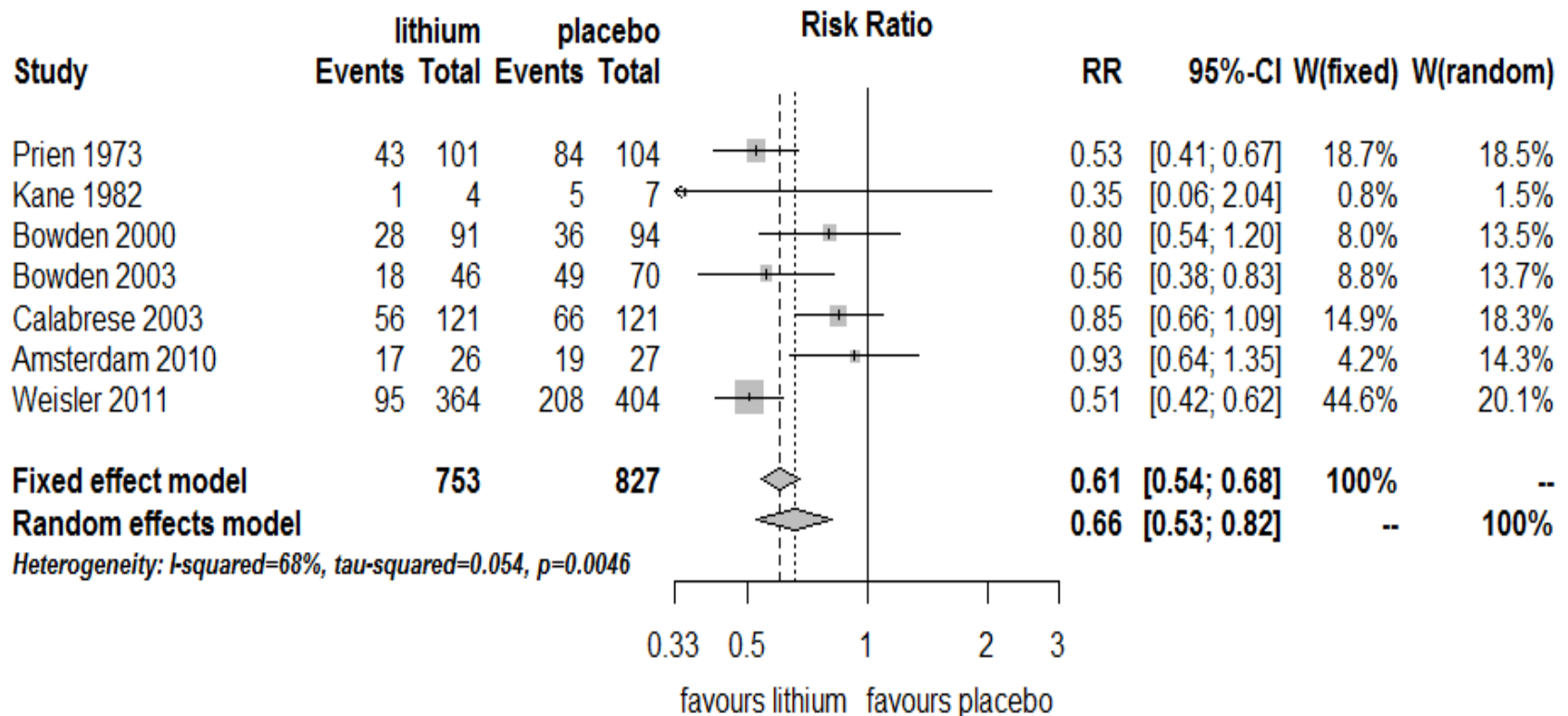
Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis

Emanuel Severus^{1*†}, Matthew J Taylor^{2†}, Cathrin Sauer¹, Andrea Pfennig¹, Philipp Ritter¹, Michael Bauer¹ and John R Geddes³

Lithium for prevention of relapse in bipolar disorder

Placebo-controlled RCTs

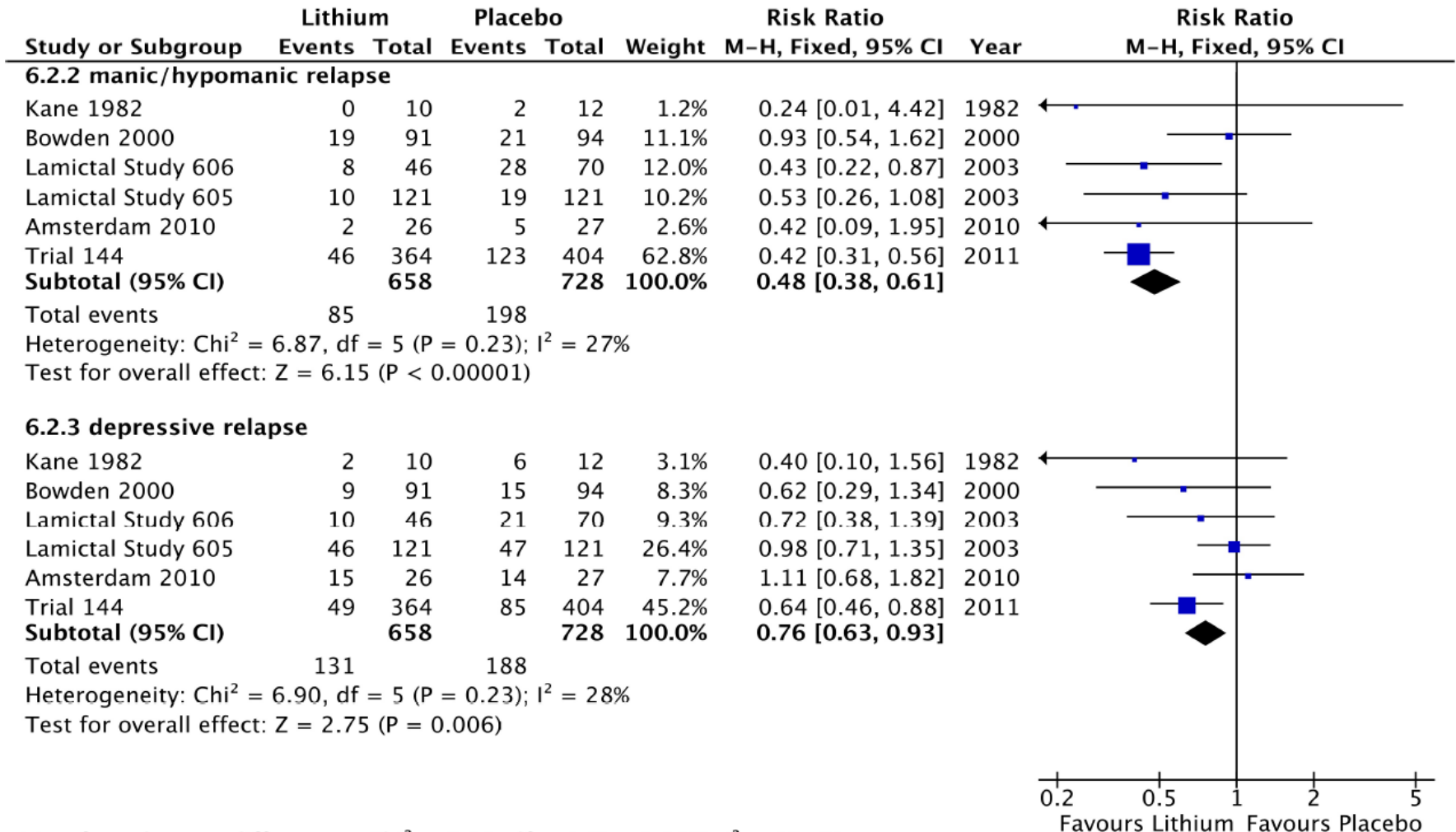
Prevention of any type of episode (mania and depression)



Lithium for prevention of relapse in bipolar disorder

Placebo-controlled RCTs

Prevention of depressive and manic episodes

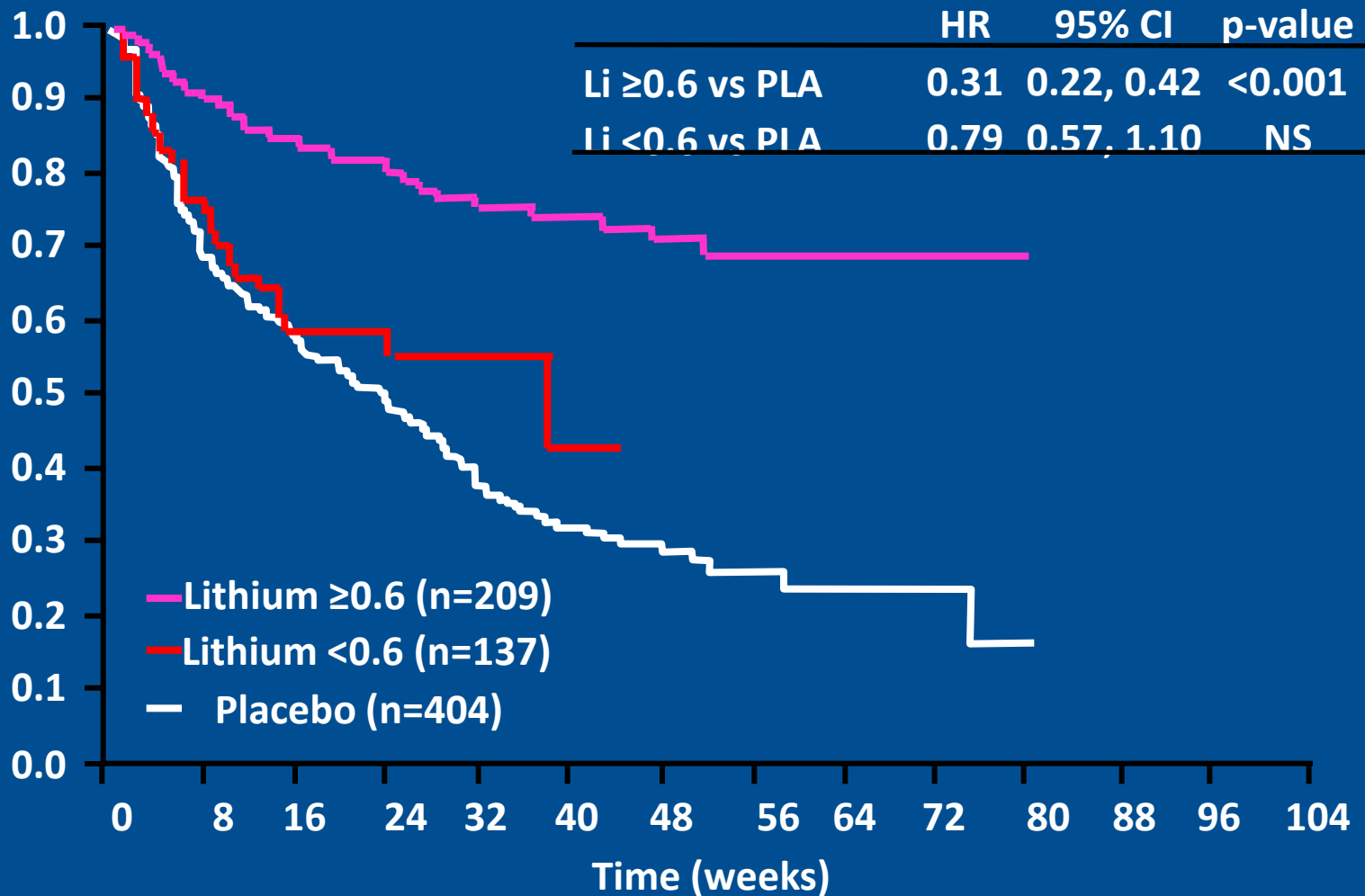


Test for subgroup differences: Chi² = 8.89, df = 1 (P = 0.003), I² = 88.7%

Sparcle-Studie: Behandlungserfolg hängt signifikant vom Lithium-Serumspiegel ab

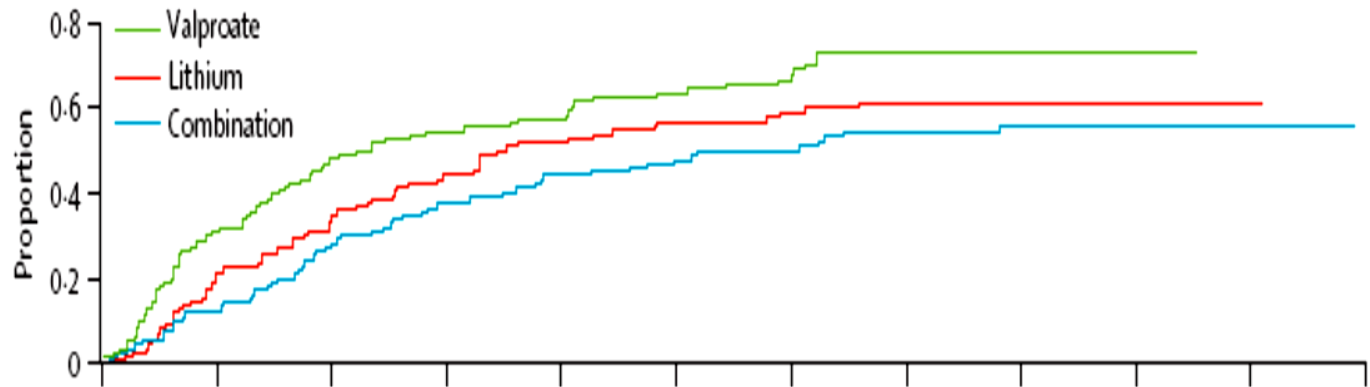
(Nolen et al. Bipolar Disord 2012 Dec 10. doi: 10.1111/bdi.12027. [Epub ahead of print])

Proportion
of patients
event free



BALANCE Studie 3 x 110 Patienten

A



Median survival time;
(months; 95% CI)
Combination: 15.5 (10.4-*)
Lithium: 10.5 (7.7-18.3)
Valproate: 7.1 (4.6-12.2)

Number at risk (events)

Combination	110 (14)	96 (17)	77 (10)	67 (7)	59 (4)	53 (2)	47 (4)	36 (1)	20 (0)	2 (0)	1 (14)	0
Lithium	110 (23)	86 (15)	70 (10)	59 (8)	50 (5)	43 (2)	39 (2)	30 (0)	12 (0)	1 (0)	1 (0)	0
Valproate	110 (34)	74 (18)	56 (7)	48 (3)	42 (6)	36 (3)	29 (5)	17 (0)	6 (0)	1 (0)	0 (0)	0

Figure 2: Time to event outcome measures

(A) First admission or adjuvant treatment for emerging mood episode. (B) First admission to hospital. (C) First added treatment. (D) First episode of depression. (E) First manic episode. (F) Stopping trial treatment. * Survival curve does not extend sufficiently far to allow calculation of upper limit of 95% CI.

Hazard ratios:

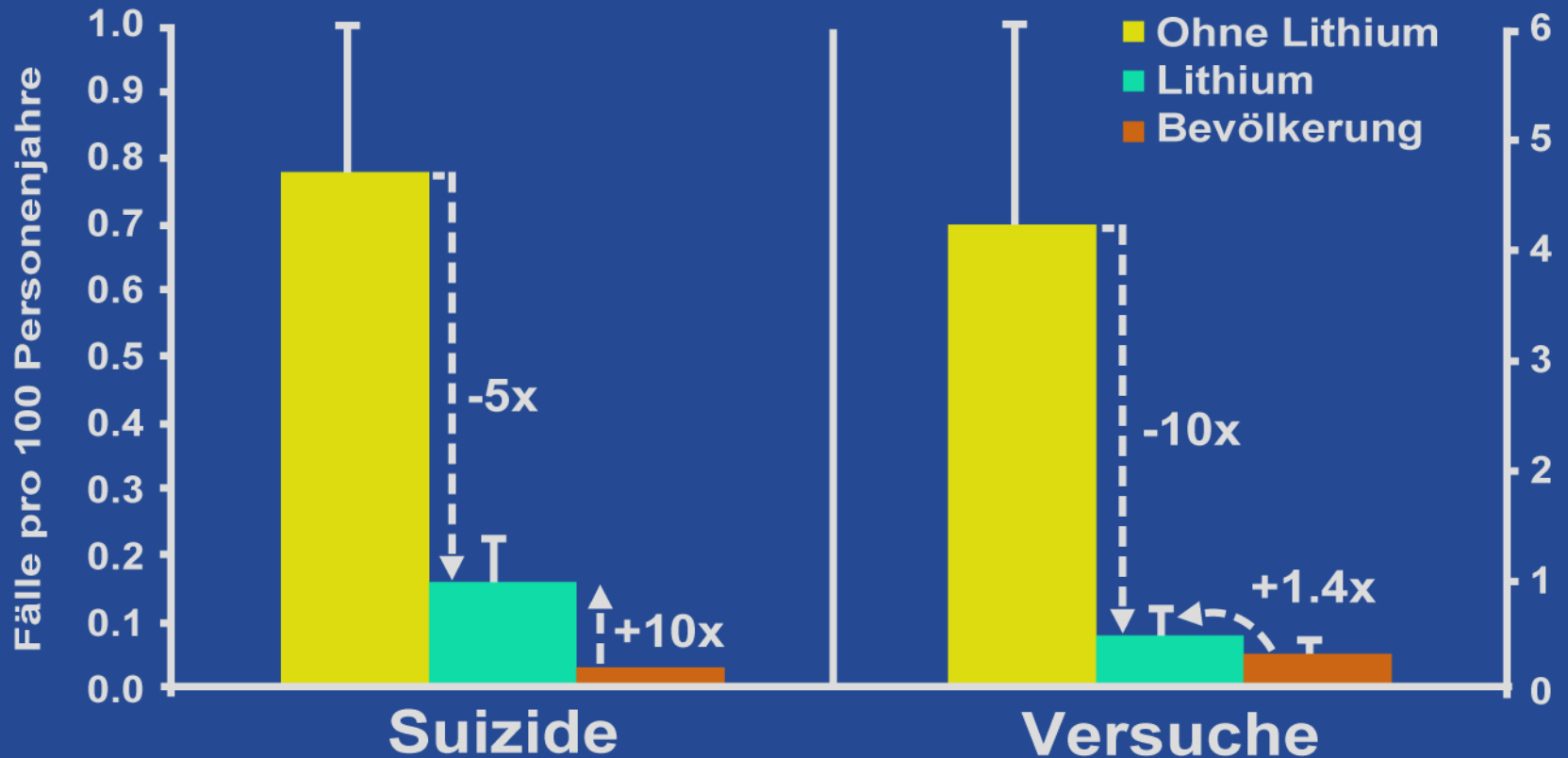
- combination vs valproate 0.59 (95% CI 0.42–0.83, p=0.0023)
- combination vs lithium 0.82 (0.58–1.17, p=0.27)
- lithium vs valproate 0.71 (0.51–1.00, p=0.0472)

The BALANCE investigators and collaborators: Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. Lancet 2009

Prädiktoren für gutes Ansprechen der Rezidivprophylaxe mit Lithium

- **“Klassische” manisch-depressive Erkrankung**
- **Bipolar Typ 1**
- **Typischer Verlauf: interepisodische Remission**
- **Kein Rapid cycling**
- **Synthyme Wahnthemen**
- **Positive Familienanamnese einer Lithium Response**

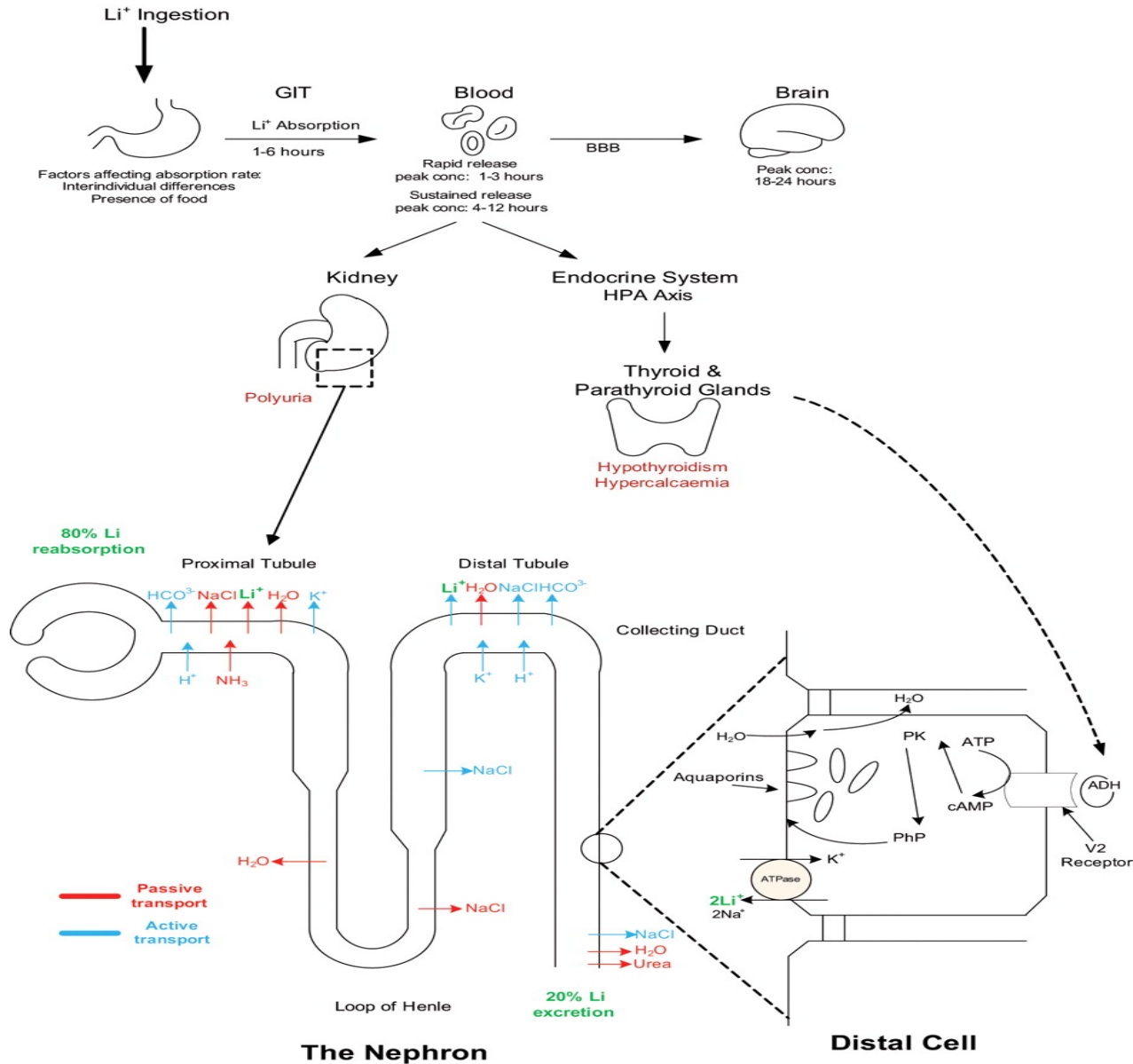
Lithium reduziert Suizidrisiko bei affektiven Störungen



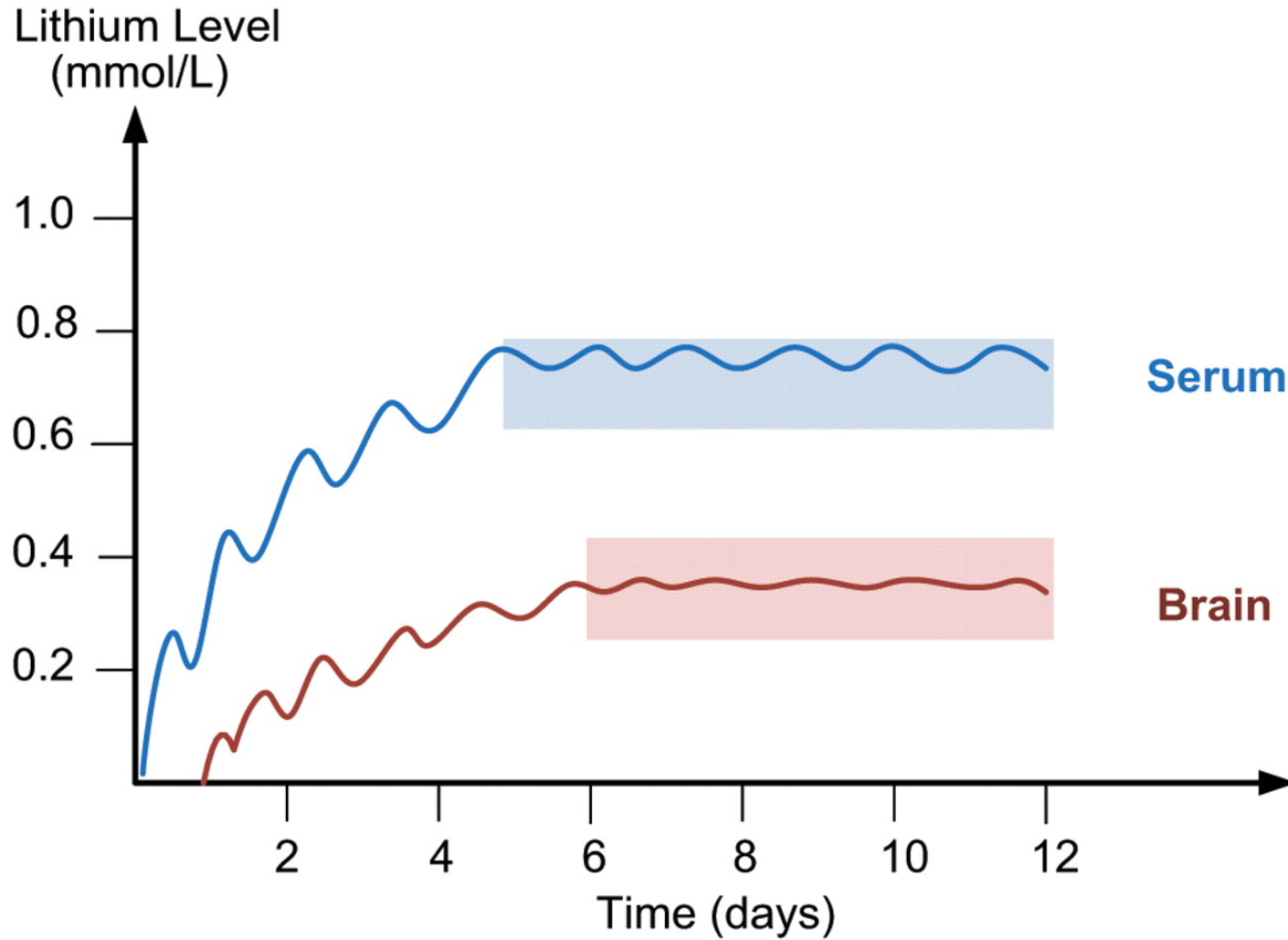


Unerwünschte Wirkungen

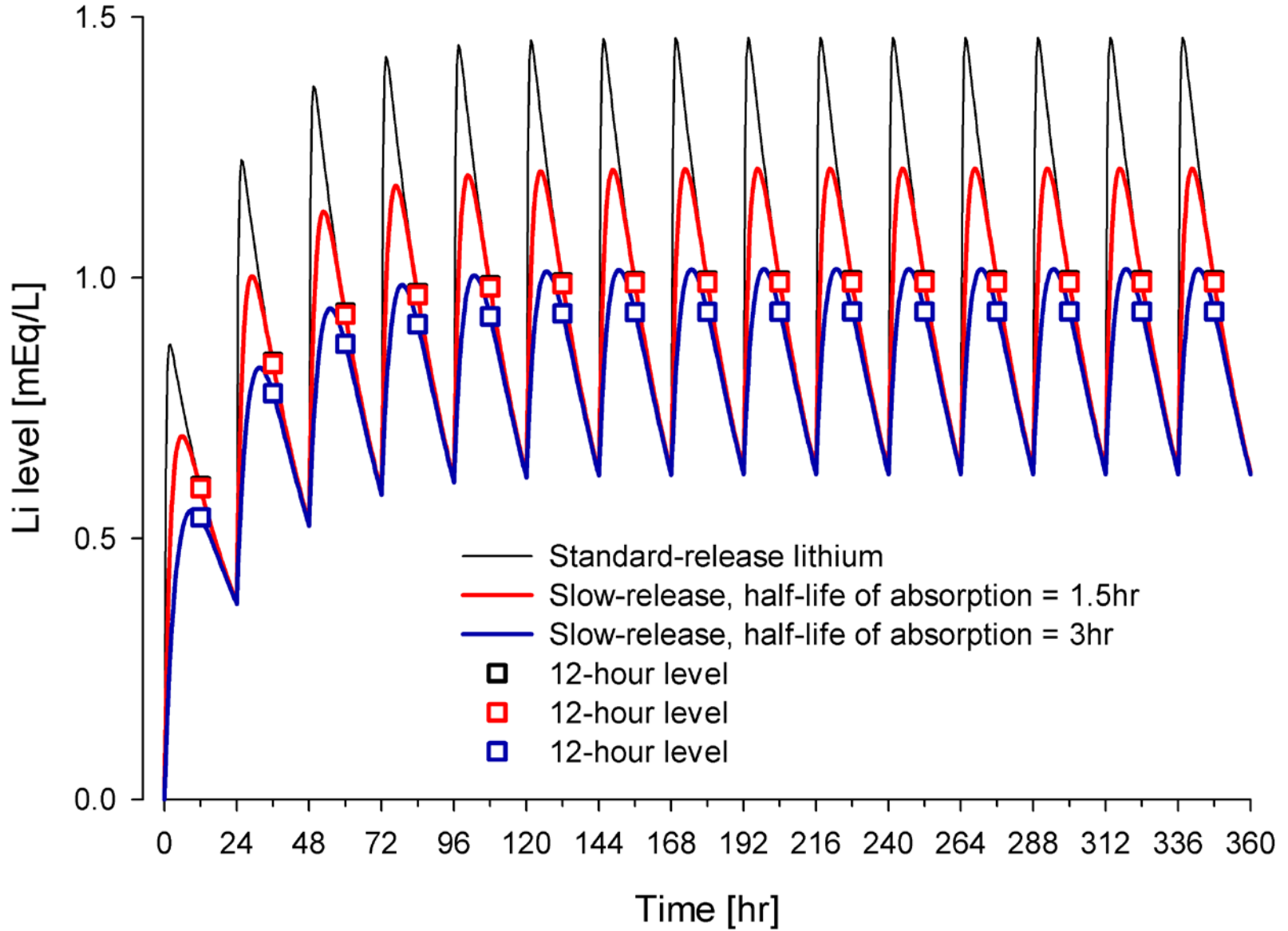
Pharmacokinetics and pharmacodynamics actions of lithium: the effects of lithium on particular organs in the body as well as its movement through the nephron



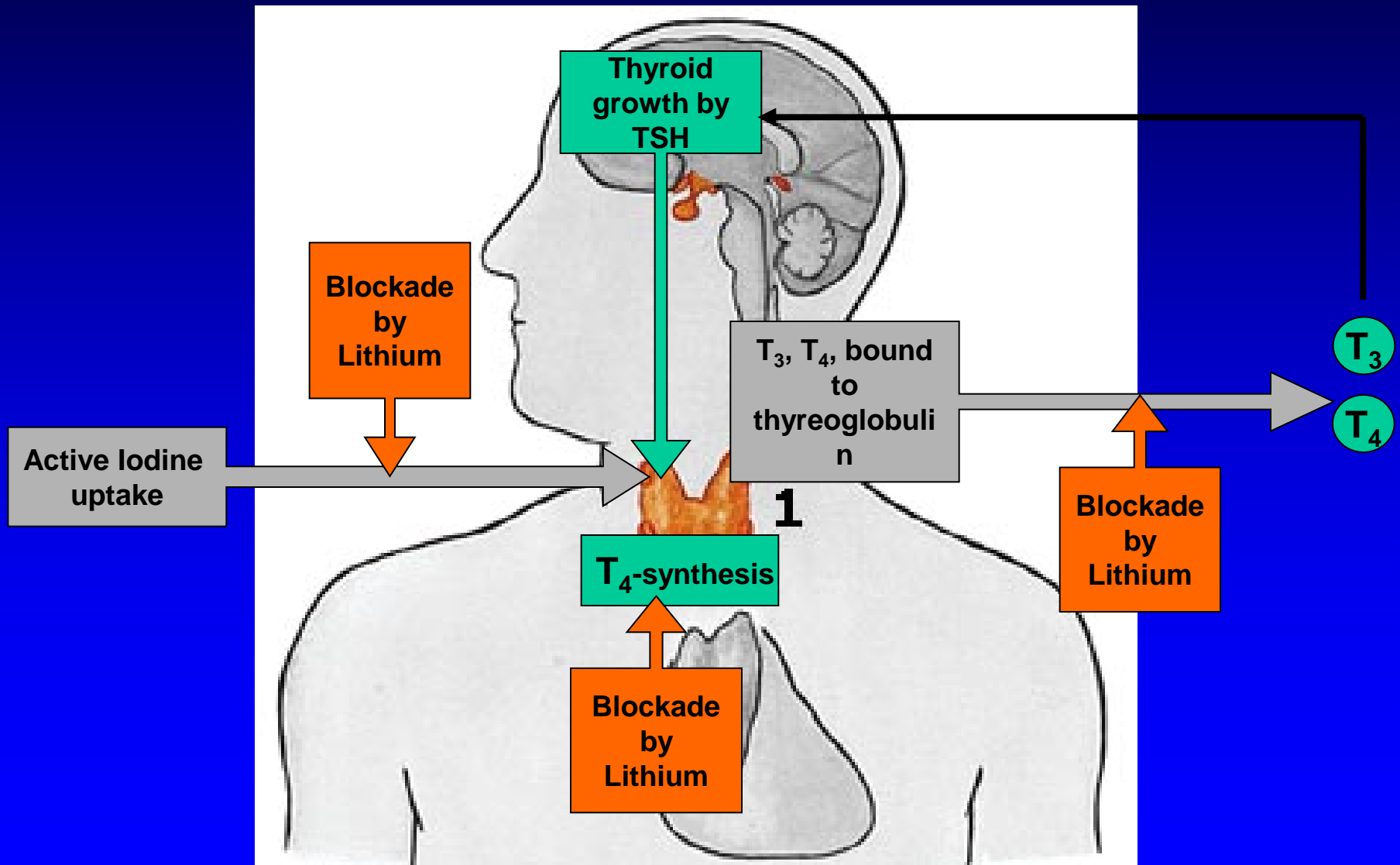
Plasma and brain lithium levels



Effect of absorption rate on the course of lithium plasma levels (Alda 2006)

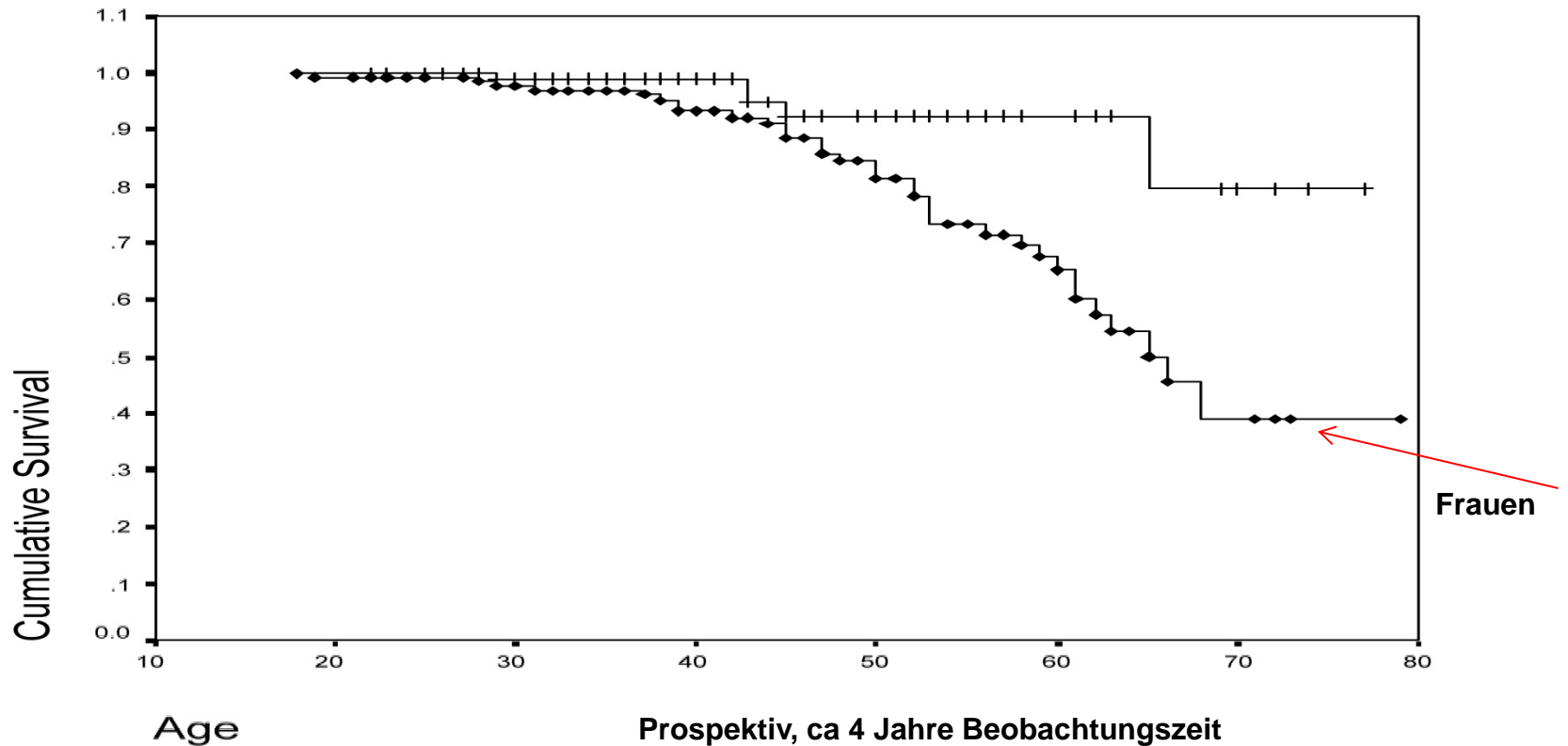


Influence of Lithium on Peripheral Thyroid Physiology



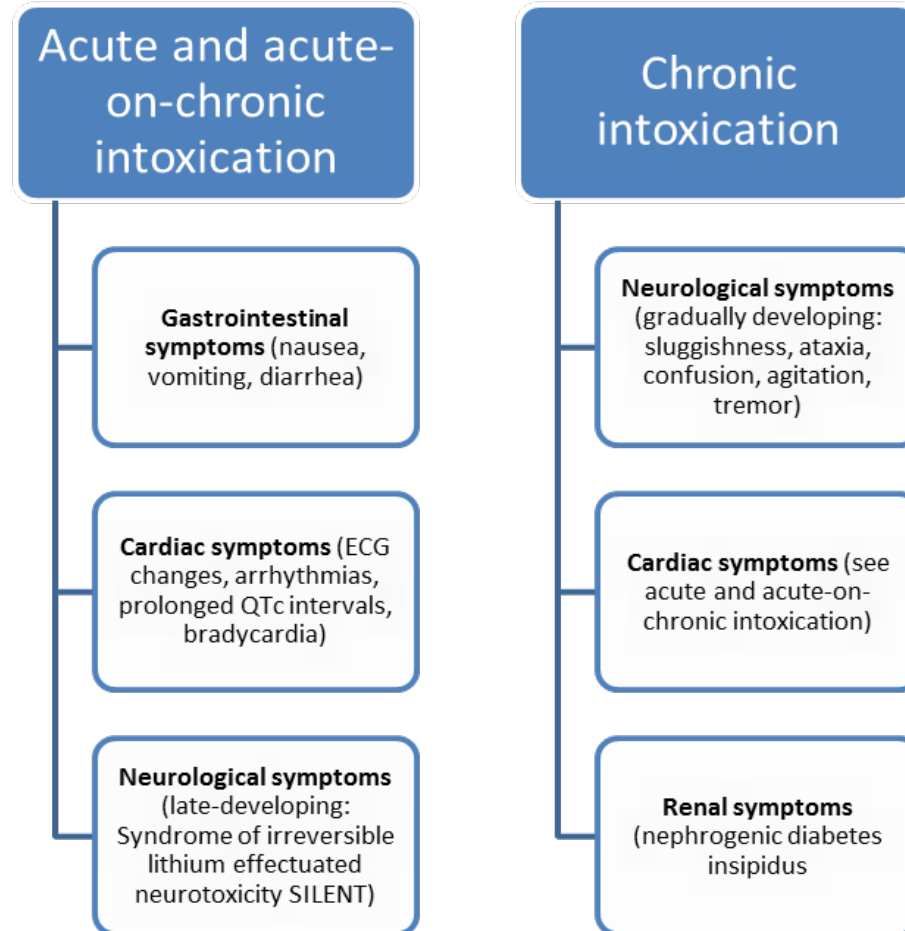
Frauen haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Schilddrüsen-Dysfunktionen bei Langzeit Lithiumtherapie

Kirov et. al. (2005) J Affect Disord



Symptomatik und Therapie der Lithium Intoxikation

Hausmann et al. (2015) Int J Bipolar Disord 3:23



BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

INHALT Ausgabe 4 | Dezember 2014

ARZNEIMITTEL IM BLICK

Amphetaminhaltige Anorektika	03
Lithium und Folgen der Langzeittherapie	08
Verdacht auf Übertragung von Q-Fieber durch Frischzellentherapie	13

Increased risk of solid renal tumors in lithium-treated patients

Mohamad Zaidan^{1,2,3}, Fabien Stucker⁴, Bénédicte Stengel^{5,6}, Viorel Vasiliu⁷, Aurélie Hummel^{1,2}, Paul Landais^{2,8}, Jean-Jacques Boffa^{4,9}, Pierre Ronco^{4,9}, Jean-Pierre Grünfeld^{1,2} and Aude Servais^{1,2}

¹Department of Nephrology-Transplantation, Necker Hospital, APHP, Paris Descartes University, Paris, France; ²Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; ³INSERM U845, Centre de Recherche "Croissance et Signalisation", Paris, France; ⁴Department of Nephrology, Tenon Hospital, APHP, Paris, France; ⁵INSERM U1018, Centre for Epidemiology and Population Health, Villejuif, France; ⁶UMRS 1018, Univ Paris-Sud, Villejuif, France; ⁷Department of Pathology, Necker Hospital, APHP, Paris Descartes University, Paris, France; ⁸INSERM U1157, Centre de Recherche en Neurologie, Paris, France; ⁹INSERM U1157, Centre de Recherche en Neurologie, Paris, France

Aktuelles aus Diagnostik und Therapie

Nervenarzt 2015 · 86:1157–1161
DOI 10.1007/s00115-015-4413-7
Online publiziert: 8. September 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

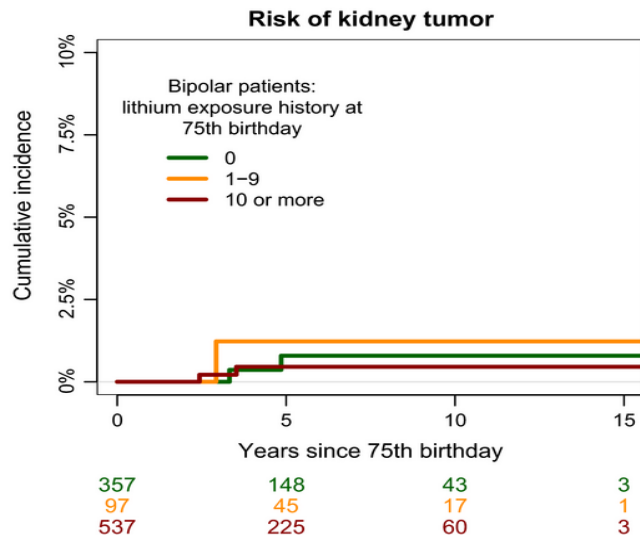
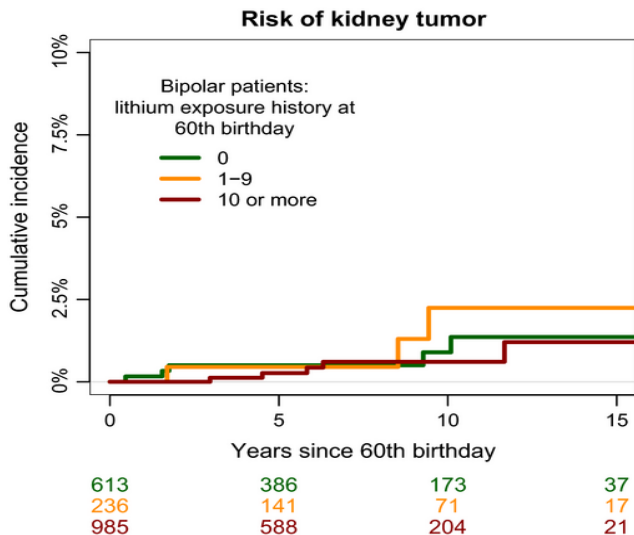
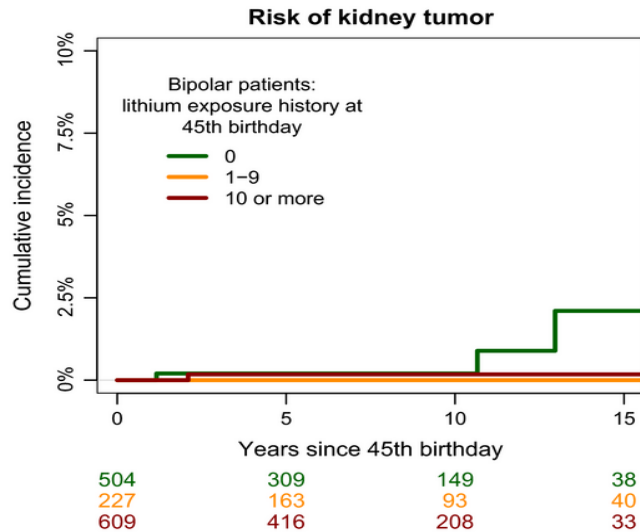
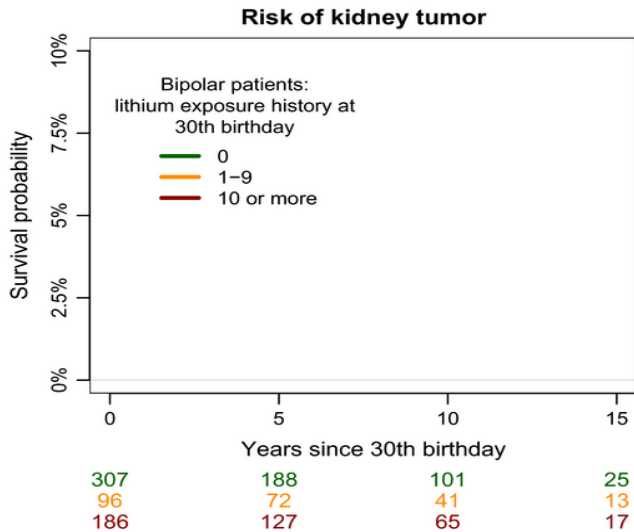
J. Conell¹ · U. Lewitzka¹ · P. Ritter¹ · E. Severus¹ · M. Pilhatsch¹ · A. Pfennig¹ ·
M. Berghöfer² · M. Bauer¹

¹ Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden an der Technischen Universität Dresden

² Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

Gibt es bei der Lithiumlangzeitbehandlung ein erhöhtes Risiko für Nierentumoren?

Lithium and renal and upper urinary tract tumors – results from a nationwide population-based study

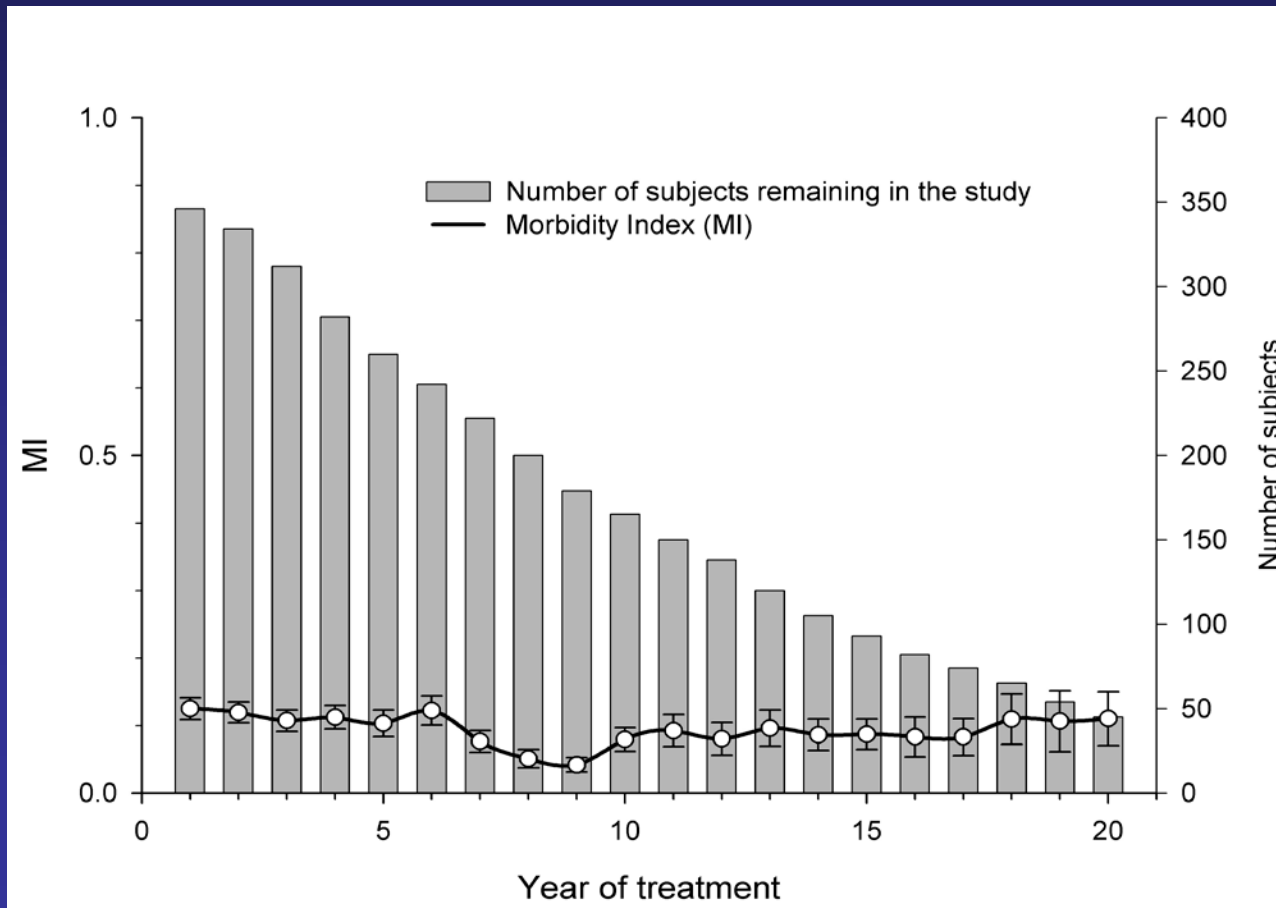


66 Jahre Lithium: Zeit für viele Mythen

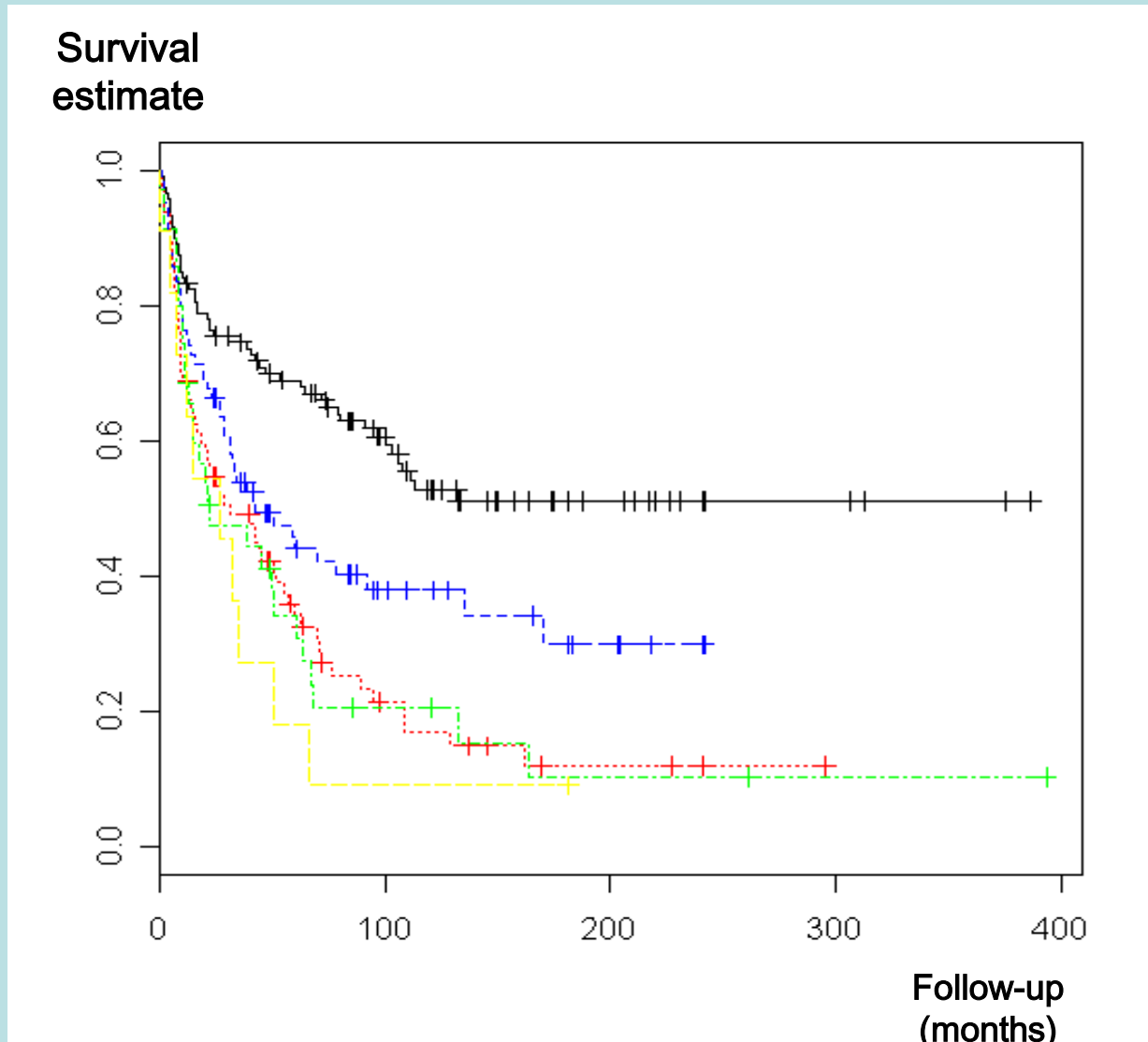
- **verliert Wirksamkeit nach Absetzen**
- **verliert Wirksamkeit nach Jahrzehnterlanger Behandlung**
- **Besonders schlecht bei rapid cycling**
- **Nicht einsetzbar bei SD Erkrankungen**

Stability of lithium response (morbidly index) over 20 years in 346 bipolar patients

Morbidity Index over 20-year observation period. Black lines show mean (SD) morbidity index for all affective episodes (MI total); gray bars show number of subjects in the analysis contributing to the morbidity index each year.



Relationship between time to first recurrence and number of core atypical features



- 0 features
- 1 feature
- 2 features
- 3 features
- 4 features

Depression – Augmentation

1980-90s

de Montigny and others



25 Years of Lithium Augmentation

- Large database in support of this strategy
- 10 placebo-controlled double-blind trials
- 8 comparator-controlled trials
- 13 open, large-scale prospective studies
- Numerous case series and small studies

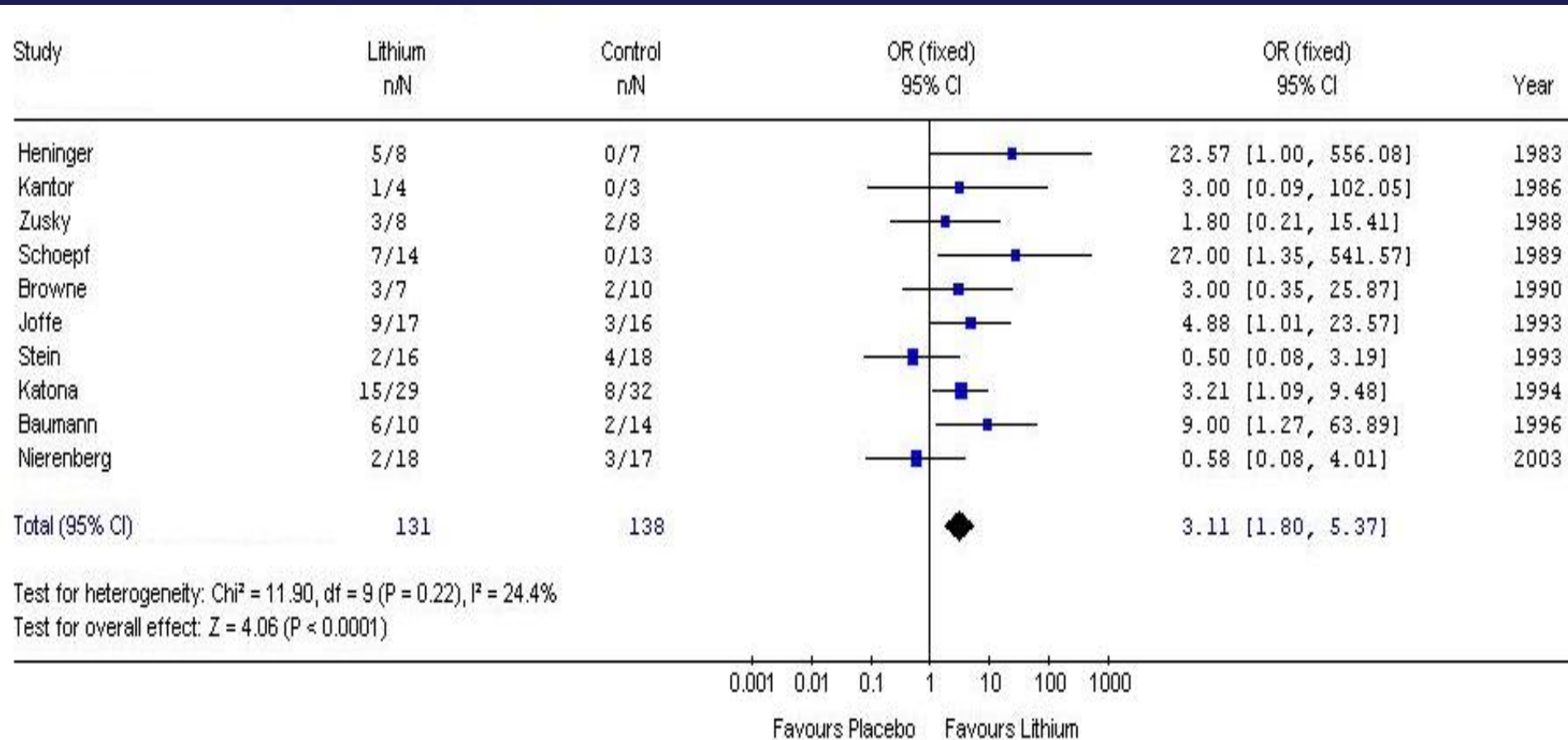
Bauer M et al. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen (Eds.) (2006) Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide. Informa Healthcare, Abingdon, UK, pp. 109-128

10 Placebo-RCTs of Lithium Augmentation

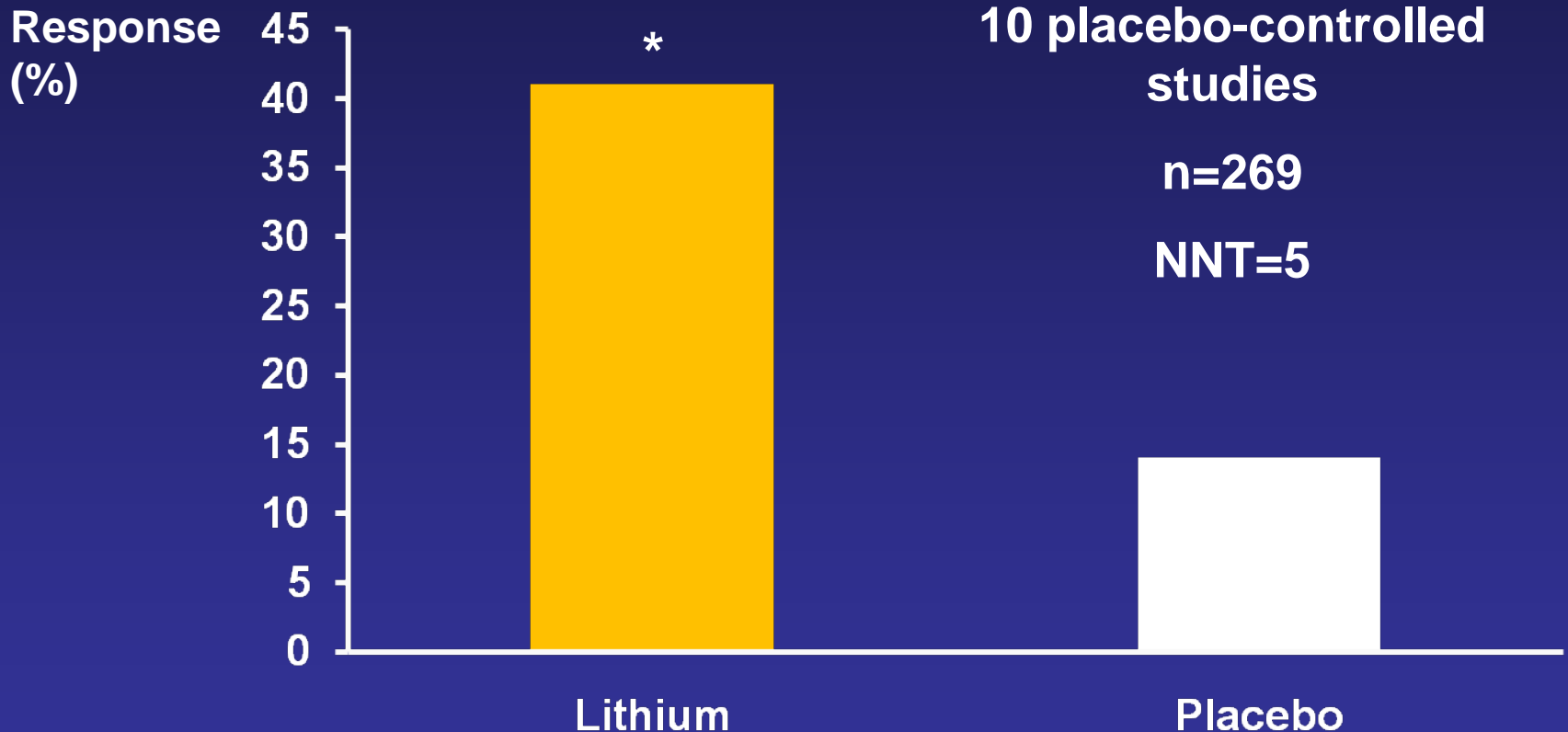
- Various antidepressants
- One positive study with citalopram (Baumann et al. 1996)
- One positive study with SSRIs and TCAs (Katona et al. 1995)

Bauer M et al. The acute antidepressive effects of lithium: from monotherapy to augmentation. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen (Eds.) (2006) Lithium in Neuropsychiatry – The Comprehensive Guide. Informa Healthcare, Abingdon, UK, pp. 109-128

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

Augmentation Strategies for Refractory Depression

Evidence-Level

- **Lithium** **A**
- **Triiodothyronine (T3)** **B**
- **Atypical antipsychotics** **A/B/C**
- **(Quetiapine, Aripiprazole)**
- **L-Thyroxine** **C**
- **Anticonvulsants** **C**
- **Estrogen** **C**
- **Dopaminagonists** **C**
- **Psychostimulants** **C**

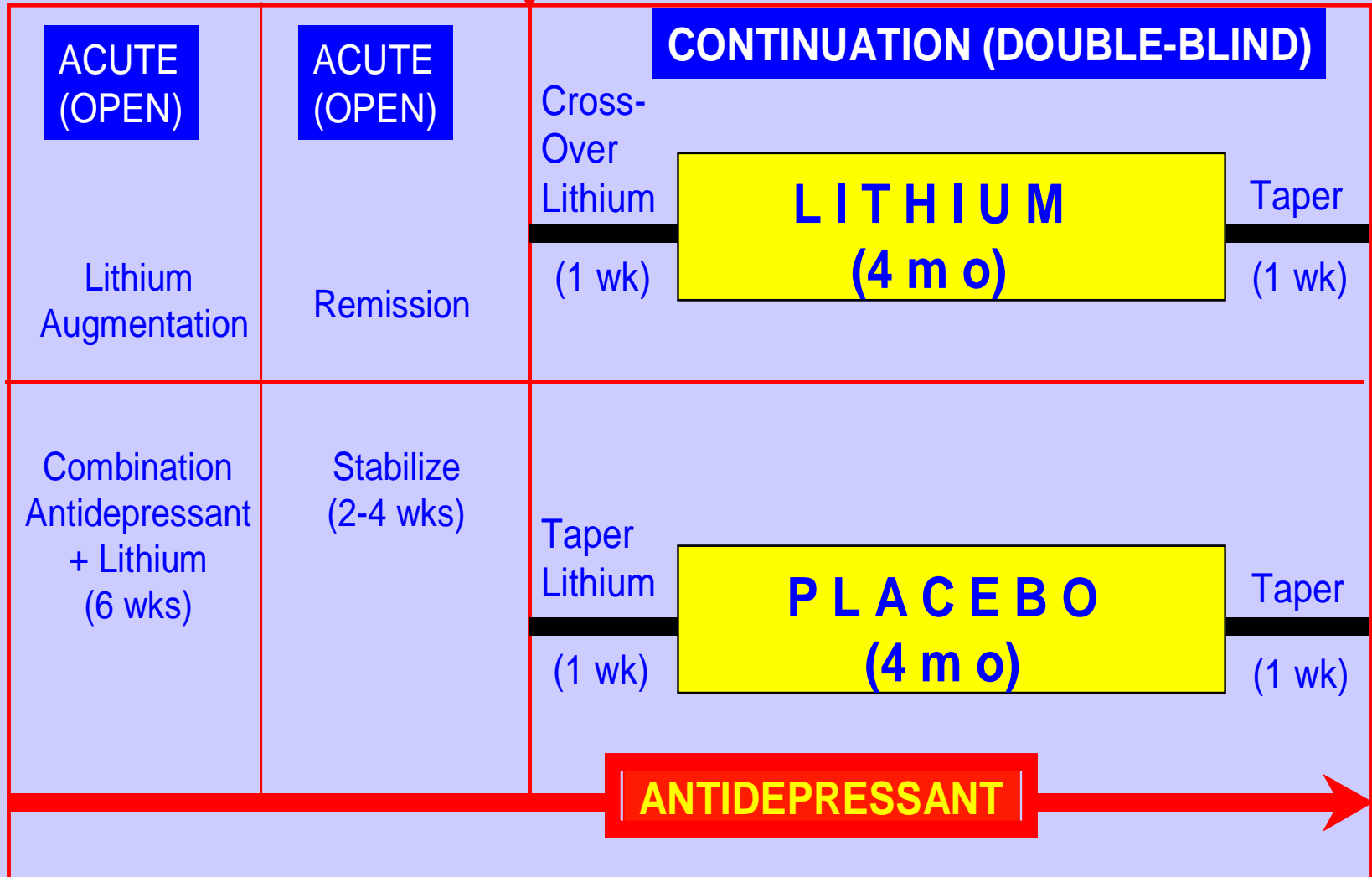
World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder (2002). *Bauer, Whybrow, Angst, Versiani, Möller World J Biol Psychiatr 2:59-69*

Study Design Overview

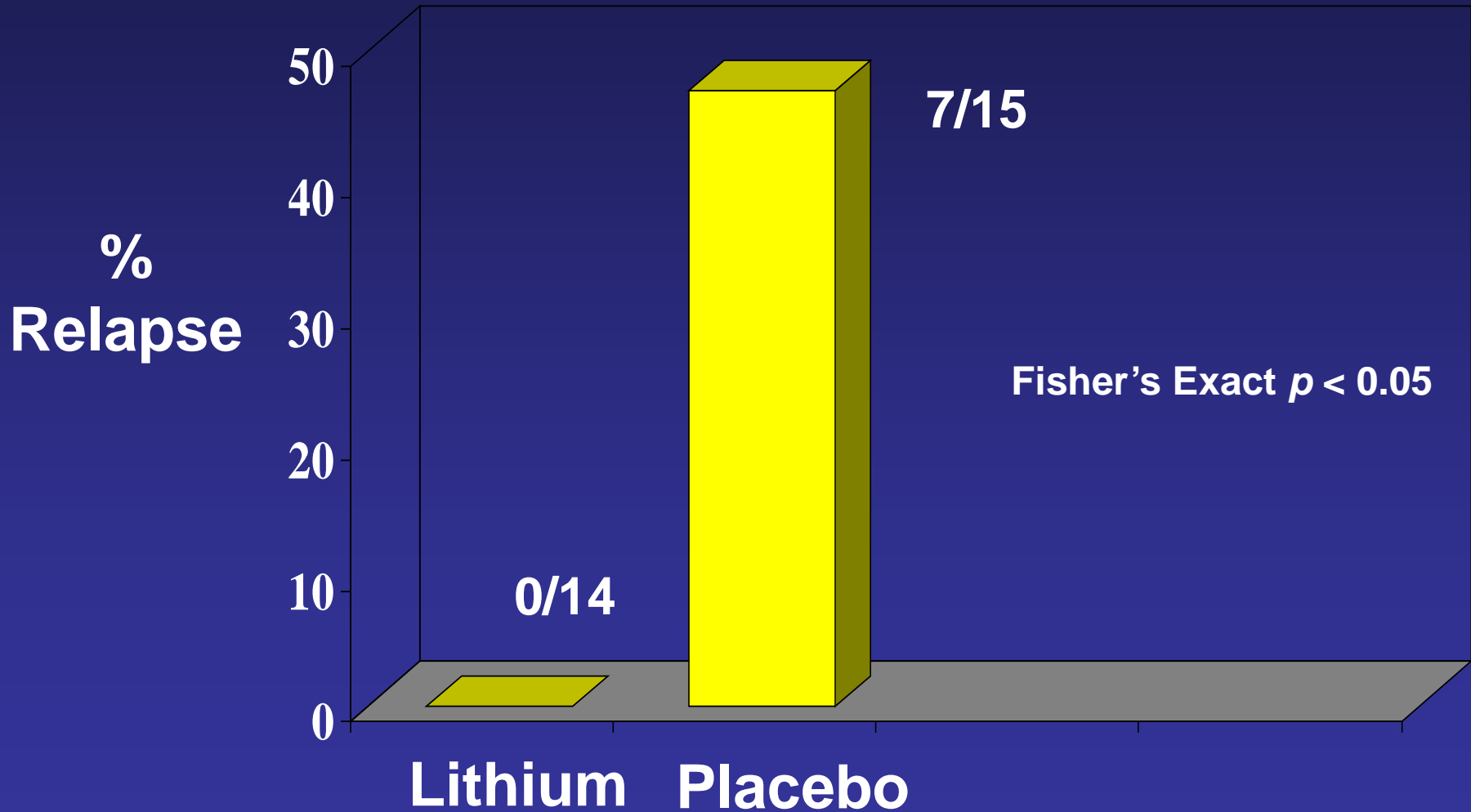
PHASE I



PHASE II



Lithium Augmentation Continuation Prevents Relapse



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 besser verhindert als Depression
- Antisuizidale Effekte: Alleinstellungsmerkmal bei den Stimmungsstabilisierern

* Augmentation von Antidepressiva

Lithium: Zukunft- Neue Effekte

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

Lithium: Verträglichkeit und Probleme

- Enges therapeutisches Fenster
- Risiko der Intoxikation (Niere!)
- Tremor, Polyurie, gastrointestinale NW
- Schilddrüse (Struma, Hypothyreose)
- Niere
- Handhabung komplizierter
- Höherer Aufwand an Psychoedukation und Kontrolluntersuchungen

Lithium

- 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 ++

Bauer · Gitlin

The Essential Guide to Lithium Treatment



The Essential Guide to Lithium Treatment

Michael Bauer
Michael Gitlin

 Springer

Michael Bauer • Michael Gitlin

The Essential Guide to Lithium Treatment

 Springer

2016