



Das lesen Sie demnächst ...

Organspezifische Nebenwirkungen von Psychopharmaka

Hepatotoxizität	12/2006
Neurologische Nebenwirkungen	1/2007
Endokrinologische Nebenwirkungen	2/2007
Lithiumtherapie und Nierenfunktion	3/2007
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Termin noch unbestimmt

Organspezifische Nebenwirkungen von Psychopharmaka

Lithiumtherapie und Nierenfunktion

A. BERGHÖFER, D. KAMPF

Lithiumsalze werden vielfältig in der Akut- und Langzeittherapie affektiver Störungen eingesetzt. Neben unerwünschten Wirkungen auf die Schilddrüsenfunktion, den Kohlenhydratstoffwechsel, die Haut oder das Ungeborene gehören die Effekte von Lithium auf die Nierenfunktion zu vorrangigen Fragen der Therapiesicherheit.

Erste Berichte über morphologische Veränderungen der Nieren nach längerer Lithiumtherapie stammen aus den 70er-Jahren und führten zunächst zu der erheblichen Besorgnis, dass eine mit der Lithiumtherapie verbundene Spätfolge ein allmähliches Nierenversagen sein könnte. In den 80er-Jahren konnte in umfangreichen Studien gezeigt werden, dass diese Gefahr bei adäquat geführter Lithiumtherapie nicht besteht [Schou, 1988; Waller, 1989]. Der Effekt von Lithium auf die Nierenfunktion bedarf aber dennoch besonderer Aufmerksamkeit bei jedem einzelnen Patienten.

Tabelle 1

**Faktoren für die Veränderung der Lithiumclearance
[nach Schou und Kampf, 2006]**

Faktor	Hauptursache/Mechanismus
<i>Steigerung der Lithiumausscheidung</i>	
Schwangerschaft	Ansteigen der glomerulären Filtrationsrate
Nifedipin	Steigerung der glomerulären Perfusion und verringerte Lithiumwiederaufnahme im proximalen Tubulus
Isradipin	verringerte Lithiumwiederaufnahme im proximalen Tubulus
Theophyllin	Steigerung der glomerulären Perfusion
exzessiver Koffeingenuss	Steigerung der glomerulären Perfusion
<i>Senkung der Lithiumausscheidung</i>	
höheres Alter	Sinken der glomerulären Filtrationsrate
Lithiumintoxikation	Sinken der glomerulären Filtrationsrate
längerdauerndes Erbrechen/Diarrhö	gesteigerte Lithiumwiederaufnahme im proximalen Tubulus
hohes Fieber	gesteigerte Lithiumwiederaufnahme im proximalen Tubulus
salzarme Diät	gesteigerte Lithiumwiederaufnahme im proximalen Tubulus
Ödembildung	gesteigerte Lithiumwiederaufnahme im proximalen Tubulus
Diuretika	gesteigerte Lithiumwiederaufnahme im proximalen Tubulus
nichtsteroidale Antiphlogistika	gesteigerte Lithiumwiederaufnahme im distalen Tubulus
ACE-Inhibitoren	Sinken des glomerulären Perfusionsdrucks
Betablocker	Sinken des glomerulären Perfusionsdrucks
Verapamil	Sinken des glomerulären Perfusionsdrucks

Kinetik von Lithium

Die Ausscheidung von Lithium erfolgt nahezu ausschließlich (90–98%) über die Niere. Nach der glomerulären Filtration des Lithiumions erfolgt im proximalen Tubulus eine Reabsorption zu etwa 70–80%, diese erfolgt proportional zu Natrium und Wasser. Ein geringerer Anteil kann in der Henleschen Schleife oder bei gleichzeitiger Gabe nichtsteroidaler Antiphlogistika im distalen Tubulus reabsorbiert werden. Die tubuläre Reabsorption kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden (Tab. 1), was wiederum entscheidende Auswirkungen auf den Lithiumserumspiegel hat. 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 Lithiumserumspiegels. Beispiele sind Natrium- und Wasserver-

luste durch Schwitzen, längeres Erbrechen und salzarme Diät, aber auch Situationen verstärkter Aldosteron-Aktivität wie Stress.

Die renale Clearance beträgt bei normaler Nierenfunktion etwa 20–30% der glomerulären Filtrationsrate. Sie ändert sich einerseits bei Nierenparenchymerkrankungen, andererseits aber auch mit dem Alter, durch Ernährungsumstellung oder durch hormonelle und metabolische Veränderungen. Daher ist die Lithiumclearance nicht intraindividuell stabil. Bei vielen Älteren fällt die Lithiumclearance auf zirka 40% verglichen mit jüngeren Menschen. [Übersicht bei Thomsen und Schou, 1999].

Die Kinetik wird ausschließlich vom Lithiumion bestimmt; das Anion, die Salzverbindung, ist hierfür nicht relevant, daher unterscheiden sich die im deutschsprachigen Raum verfügbaren Lithiumsalze Lithiumsulfat, -azetat oder -karbonat hinsichtlich der Effekte auf die Niere nicht.

Strukturelle und funktionelle Nierenveränderungen unter Lithium

Die unerwünschten Wirkungen von Lithium auf die Niere betreffen vorrangig den glomerulären, tubulären und den interstitiellen Apparat der Niere, vaskuläre Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Tubulusfunktionsstörungen

Die sicher häufigste Veränderung der Nierenfunktion unter Lithium ist die Polyurie. Bis zu 30% der Patienten sind hiervon betroffen [Boton et al., 1987; Schou und Vestergaard, 1988]. Das typische klinische Bild besteht aus einer Zwangsdurese zwischen 3 Litern und 6 Litern pro Tag mit entsprechender Reduktion der renalen Konzentrationsleistung. Folge ist ein verstärktes Durstgefühl. Das Bild des nephrogenen Diabetes insipidus unter Lithium entsteht wahrscheinlich vorrangig durch eine Hemmung der vasopressinsensiblen Adenylatzyklase und eine Abnahme der Vasopressinrezeptoren in der Niere. Eventuell stimuliert Lithium auch direkt zentral das Durstgefühl [Forrest, 1979; Hensen et al., 1996].

Die glomeruläre Filtrationsleistung ist nicht eingeschränkt. Bei subjektiv starker Belastung kann eine Dosisreduktion sinnvoll sein, gegebenenfalls muss Lithium abgesetzt werden. Danach normalisiert sich die Konzentrationsleistung der Niere meist innerhalb weniger Wochen wieder. Neben der subjektiven Belastung durch die Polyurie und Polydipsie haben diese Patienten allerdings per se ein erhöhtes Intoxikationsrisiko durch die zwangsläufigen Natrium- und Wasserverluste. Sie müssen daher eines enmaschigeren Monitorings unterzogen werden. Prinzipiell besteht die Möglichkeit einer Beeinflussung des Diabetes insipidus durch die Gabe bestimmter Diuretika, die aufgrund unterschiedlicher Mechanismen die Polyurie verbessern können. Diese Therapie ist jedoch für die nervenärztliche Routine nicht geeignet, sondern bedarf einer engen Zusammenarbeit mit einem Nephrologen.

Chronische Nephropathie

Das klinische Bild der chronischen Lithiumnephropathie ist unauffällig. Der

Urinbefund ist in der Regel normal, ebenso die glomeruläre Perfusion und Filtration. Der einzige charakteristische Befund ist die Abnahme der maximalen Konzentrationsleistung der Niere [Kallner und Petterson, 1995]. Morphologisch liegen Veränderungen an den Tubuli, Sklerosierungen der Glomeruli und eventuell eine Fibrose des benachbarten Interstitiums vor [Walker et al., 1983].

Der kausale Zusammenhang ist unklar, jedoch besteht kein Zweifel daran, dass Lithiumionen potenziell nephrotoxisch sind. Es liegt nahe, dass der Vorgang der Elimination von Lithium toxisch auf die Tubuli wirkt. Bei normalen Serumspiegeln beträgt – abhängig von der Stärke der Diurese – die Konzentration der Lithiumionen im distalen Tubulus beziehungsweise im Sammelrohr das 20- bis 60-fache der therapeutischen Se-

rumkonzentration und das 10.000-fache der physiologischen Konzentration! [Chan et al., 1981]. Dass die Einnahmefrequenz (mehrmals gegenüber einmal täglich oder retardiertes versus Normalpräparat) hier eine Rolle spielt, konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Die kumulative Lithiumdosis über die Lebensjahre und die Dauer der Lithiumbehandlung scheinen keinen Einfluss zu haben [Lepkifker et al., 2004].

Interessanterweise wurde das Bild der unspezifischen, chronisch interstitiellen Nephropathie auch bei bipolaren Patienten, die nie Lithium erhielten, gefunden [Coppin et al., 1980]. Dies spricht dafür, dass bipolare Patienten möglicherweise eine erhöhte Disposition zu dieser Nierenveränderung haben. Auch Neuroleptika können die renale Konzentrationsleistung einschränken [Waller et al., 1985].

Die Angaben zur Häufigkeit in der Literatur sind sehr unterschiedlich und meist nicht valide, da nur wenige Untersuchungen tatsächlich nach Absetzen von Lithium erfolgt sind und die bleibenden Veränderungen an der Niere erfasst haben. Meist sind die Untersuchungsergebnisse stark von funktionellen und reversiblen Veränderungen an der Niere überlagert. Es ist davon auszugehen, dass sich bei einem Fünftel bis einem Viertel der Patienten die renale Konzentrationsleistung nach Absetzen von Lithium nicht wieder komplett erholt oder nicht erholen würde. Die Ausscheidungsfunktion (glomeruläre Filtrationsleistung) hingegen ist bei höchstens 15% der Patienten langfristig leicht eingeschränkt [Boton et al., 1987]. Nur wenige Einzelfälle einer terminalen Niereninsuffizienz infolge einer Lithiumprophylaxe sind diskutiert worden, wobei unklar ist, inwieweit bei diesen Patienten prä-existierende Nierenerkrankungen und/oder stattgehabte Lithiumintoxikationen eine Rolle spielten [Benz et al., 1996]. Insgesamt wird heute davon ausgegangen, dass bei gut kontrollierter Langzeittherapie wenig Evidenz für progressive morphologische Veränderungen der Niere besteht [Walker und Kincaid-Smith, 1990].

Nephrotisches Syndrom

Primär glomeruläre Veränderungen der Niere sind sehr selten. Sie äußern sich in einer großen Proteinurie beziehungsweise einem nephrotischen Syndrom. Diesem liegt morphologisch zumeist eine Minimalläsion zugrunde. Der pathogenetische Mechanismus, über den Lithium zu dieser Nierenveränderung führt, ist noch nicht geklärt. In jedem Fall ist die Prognose sehr gut, nach Absetzen des Lithium folgt in der Regel eine komplette Remission, nach Wiederansetzen jedoch ein sofortiges Rezidiv [Santella et al., 1988]. In diesen seltenen Fällen sollte in der nervenärztlichen Routine auf eine Lithiumtherapie verzichtet werden.

Akute Lithiumintoxikation

Ursachen

Der Lithiumintoxikation geht meist ein Wasser- und Natriumverlust voraus. Als Folge der Dehydrierung kommt es zur Abnahme der renalen Perfusion und glo-

Checkliste für Patienten und Angehörige

Risikoreiche Situationen unter Lithium-Langzeittherapie sind:

- Wasserverlust (infolge Sport, Saunabesuch, Durchfall, Erbrechen, heftigem Schwitzen bei heißem Wetter)
- kochsalzarme Diät (z.B. wegen Bluthochdruck vom Hausarzt oder Internisten verordnet)
- Abmagerungskuren
- hohes Fieber
- längeres Erbrechen oder Durchfall (bei Magen- und Darmerkrankungen oder in der Frühphase der Schwangerschaft)
- Narkose und größere Operationen (gestörte Elektrolyt- und Flüssigkeitssituation)

Unterdrücken Sie nicht Ihren Durst, haben Sie immer eine Extraportion zu trinken und Salzstangen dabei!

Zeichen einer drohenden Lithiumvergiftung sind:

- Trägheit, Verlangsamung
- Muskelschwäche, schwere Glieder
- Schläfrigkeit
- Verwaschene Sprache
- Gangunsicherheit
- Übelkeit, Durchfall
- starkes Händezittern

Wenn Ihnen derartige Symptome auffallen, lassen Sie umgehend Ihren Lithiumspiegel bestimmen, nehmen Sie bis zur Klärung der Situation kein Lithium mehr ein und führen Sie viel Flüssigkeit zu!

(Umfassende Informationen: Mogens Schou. Die Lithiumtherapie affektiver Störungen. 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 2005)

merulären Filtration. Lithium wird verstärkt rückresorbiert. Dies führt zu einem Anstieg des Lithiumserumspiegels und zu einer Verschärfung des Wasser- und Natriummangels. Dies setzt einen circulus vitiosus in Gang, der schließlich zur Intoxikation führt.

Wasser- sowie Natriumverlust entstehen leicht im Rahmen von Durchfallerkrankungen, heftigem Schwitzen oder bei sehr einseitig durchgeführten Diäten. Kritische Situationen sind aber auch bevorstehende Operationen, Narkose oder Geburt. Heutzutage hat die internistische Komedikation als kritischer Faktor eine zunehmende Bedeutung erlangt. Eine Vielzahl von Patienten inzwischen auch mittleren Alters erhält infolge von arterieller Hypertonie, anderen kardiovaskulären Erkrankungen, Rücken- oder Gelenksbeschwerden Medikamente, die mit dem Prozess der Lithiumausscheidung in der Niere interagieren.

Sehr selten ist eine Lithiumintoxikation infolge vermehrter Lithiumaufnahme, zum Beispiel im Rahmen eines Suizidversuchs.

Klinisches Bild

Das klinische Bild wird meist von einer zentralnervösen Symptomatik dominiert. Es treten Verlangsamung, Vigilanzminderung, Tremor, Dysarthrie, eventuell extrapyramidal-motorische und neuromuskuläre Symptome auf. Daneben sind auch gastrointestinale Symptome häufig, wenn auch unspezifisch und daher nicht selten fehlinterpretiert, beispielsweise Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder einfach allgemeines Unwohlsein. Das klinische Bild kann in seiner detaillierten Ausprägung sehr vielgestaltig sein und umfasst auch kardiovaskuläre Symptome, endokrine und hämatologische Veränderungen [Kaschka, 1997].

Bild der Nierenbeteiligung

Wesentliche Folgen hat die Lithiumintoxikation auf die Niere. Etwa zwei Drittel der Patienten zeigen eine Einschränkung der glomerulären Konzentrationsleistung. Das klinische Bild reicht von einer verminderten renalen Konzentrationsleistung bis hin zum voll ausgebildeten akuten, oligo-anurischen Nierenversagen. Entsprechend kann damit eine

Lithiumtherapie und Arzneimittelsicherheit – Vorschlag für einen Standardbrief an einen ärztlichen Kollegen

Sehr geehrte/r Frau/Herr Kollege/in,

ich berichte über Ihren Patienten

Diagnose: Bipolare affektive Störung

Aufgrund der Erkrankung habe ich eine Lithium-Langzeitbehandlung angesetzt, die nunmehr seit längerer Zeit durchgeführt wird. Ich bitte Sie, deswegen in nächster Zeit folgende Untersuchungen durchzuführen:

- Bestimmung von Serumkreatinin,
- Bestimmung des Urinvolumens.

Diese Untersuchungen sind notwendig, weil es Hinweise darauf gibt, dass unter Lithium langfristig morphologische Veränderungen der Niere vorkommen können (was jedoch nicht eindeutig erwiesen ist). Es handelt sich also um eine reine Vorsichtsmaßnahme, die jedoch aus Gründen der Arzneimittelsicherheit durchgeführt werden sollte.

Bitte geben Sie mir die Ergebnisse der Untersuchung bekannt, sobald Sie Ihnen vorliegen.

Da verschiedene internistische Medikamente mit der Ausscheidung von Lithium über die Niere interagieren können, wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie mir alle Medikamente, die Sie dem Patienten verordnen, oder von denen Ihnen bekannt ist, dass der Patient diese durch einen anderen Arzt erhält, bei dieser Gelegenheit mitteilen könnten.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

hypertone, normotone oder hypotone Dehydratation verbunden sein. Der Urinbefund ist im Wesentlichen unauffällig, gelegentlich tritt eine leichte Proteinurie auf. Das Urinvolumen kann erhöht, normal oder erniedrigt sein. Die Konzentrationsleistung ist stark eingeschränkt und die glomeruläre Filtrationsrate unterschiedlich verringert. Morphologisch liegt eine Schädigung des tubulären Apparates in unterschiedlichem Maße bis hin zu Tubulusnekrosen vor [Hansen und Amdisen, 1978].

Die kurzfristige Prognose der Nierenveränderungen ist relativ gut, meist kommt es nach Beseitigung der Intoxikation zur kompletten Remission. Es gibt jedoch Hinweise, dass als Spätfolge – auch bei eventuell unerkannt gebliebenen leichten vorübergehenden Intoxikationen – eine Lithiumnephropathie (s. o.) gefördert wird [Hermar et al., 1991]. Daher sind auch

Subintoxikationen im Laufe der Lithiumbehandlung sorgsam zu vermeiden.

Therapie

Eine Lithiumintoxikation wird symptomatisch behandelt. Eine Elimination auf primärem Giftweg ist nur bei Überdosierung oder Einnahme in suizidaler Absicht möglich. Fast immer erfolgt daher die Elimination auf sekundärem Giftweg durch vermehrte Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr oder bei sehr hohen Lithiumserumspiegeln und abhängig von der Schwere der Symptomatik durch Dialyse [Zilker, 1997].

Management in der Praxis

Die Prävention von unerwünschten irreversiblen Effekten des Lithium an der Niere und insbesondere der Lithiumintoxikation basiert vor allem auf einer soliden und langfristigen Patientenedu-

kation über Nebenwirkungen der Lithiumtherapie, über wesentliche Mechanismen der Lithiumausscheidung und über die Einflüsse von Wasser- und Elektrolytschwankungen. Patienten und Angehörige müssen über die Konsequenzen von Durchfallerkrankungen, Saunabesuchen oder Diäten informiert sein und lernen, Anzeichen eines erhöhten Lithiumserumspiegels und einer Subintoxikation rasch zu erkennen. Hierfür ist eine verlässliche Kooperation, Compliance sowie eine Absprachefähigkeit zwischen Arzt und Patient nötig. Die auf Seite 74 abgebildete Checkliste [nach M. Schou, 2005] kann für das Erstgespräch mit Patient und Angehörigen sowie für eine regelmäßige Wissensauffrischung als Richtschnur dienen. Jeder Patient sollte eine solche Checkliste besitzen und jederzeit auffindbar aufbewahren (z.B. im Adress- oder Notizbuch).

Der Lithiumspiegel sollte auf dem niedrigsten Niveau eingestellt werden, das nötig ist, um Rezidivfreiheit zu erreichen. Serumspiegelkontrollen sollten bei ansonsten gesunden und complianten Patienten dreimonatlich erfolgen, bei älteren Patienten oder multimorbiden Patienten mit internistischen Begleiterkrankungen alle sechs bis acht Wochen.

Für die Überprüfung der Nierenfunktion ist die regelmäßige Bestimmung der Urinmenge, des Serumkreatinins und der Kreatinin-clearance einmal jährlich ausreichend, bei Risikopatienten ist dies eventuell alle sechs Monate nötig. Die Kreatinin-clearance kann mit der MDRD-Formel [National Kidney Foundation, 2002] oder einfacher mit der Cockcroft-Formel [Cockcroft und Gault, 1976] hinreichend genau geschätzt werden. Eine Bestimmung der endogenen Kreatinin-clearance ist somit nicht erforderlich.

Wenn eine Langzeitbehandlung mit Lithium elektiv begonnen wird, ist es sinnvoll, vor Beginn der Therapie nach Hinweisen auf eine präexistente Nierenerkrankung zu suchen (Anamnese, Urinbefund, S-Kreatinin, Kreatininlea-

Fazit

Erfolgt in der Lithium-Langzeittherapie ein sorgfältiges Monitoring und werden Subintoxikationen durch vorübergehend zu hohe Lithium-Serumspiegel vermieden, so sind durch Lithium verursachte bleibende Schäden an der Niere sehr selten. Für die Prävention spielt vor allem ein guter Kenntnisstand des Patienten und seiner Angehörigen über unerwünschte Wirkungen von Lithium und notwendige Verhaltensmaßnahmen bei einer Langzeittherapie eine wichtige Rolle. Seitens des behandelnden Arztes ist es erforderlich, ein kontinuierliches Monitoring sicherzustellen. Höheres Alter ist keine Kontraindikation für eine Lithiumtherapie, sondern Anlass für eine Anpassung der Dosis und eine genaue Überwachung des Patienten.

rance, gegebenenfalls Urin-Osmolarität vier Stunden nach Gabe von Desmopressin (DDAVP). Werden hierbei eindeutig pathologische Befunde erhoben, sollte vor Behandlungsbeginn ein Nephrologe konsultiert werden.

Ein besonderes Augenmerk sollte auf eine eventuelle Komedikation gerichtet werden. Aufgrund der Interaktion einer Zahl von häufig eingesetzten internistischen Präparaten mit der Lithiumelimination (vgl. Tab. 1) ist es wichtig, dass Änderungen der internistischen Medikation dem Nervenarzt sofort bekannt werden. Die Gefahr einer Änderung der Lithiumausscheidung besteht vor allem bei Diuretika, Kalzium-Antagonisten, ACE-Hemmern und nichtsteroidalen Antiphlogistika oder der Änderung ihrer Verordnung (Umsetzen, Absetzen, Dosisänderung). In der nervenärztlichen Routineversorgung ist es sinnvoll, durch regelmäßige Kontaktaufnahme mit dem Hausarzt oder Internisten des Patienten entsprechende Vorsorge zu treffen. Als einfaches Verfahren hierfür kann ein Standardbrief (s. S. 75) dienen, der einerseits die Komedikation abfragt und erforderliche Laborbefunde erbittet und dem Hausarzt des Patienten einmal jährlich zugeschickt wird.

Höheres Alter ist keine Kontraindikation für eine Lithiumtherapie. Die glomeruläre Filtrationsrate und damit auch die Lithiumclearance sind im Alter zwar häufig erniedrigt, aber die altersbe-

dingte Abnahme geschieht allmählich. Somit ist eine Anpassung der Lithiumdosis in der Langzeittherapie des alternden Patienten entsprechend möglich. Im Fall einer Neueinstellung wird mit deutlich geringeren Lithiumdosen begonnen und die Anpassung erfolgt nur mit Spiegelkontrolle. Bei einer chronischen Niereninsuffizienz hingegen ist die Ausscheidung eventuell instabil, so dass große Schwankungen des Serumspiegels entstehen können. Chronische Niereninsuffizienz gilt daher als Kontraindikation für eine Lithiumtherapie.

Dr. med. Anne Berghöfer

Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Luisenstr. 57, 10117 Berlin und IGSLI e.V. (International Group for the Study of Lithium Treated Patients), www.igsli.org
E-Mail: anne.berghoef@charite.de

PD Dr. med. Dieter Kampf

Internist, Nephrologe,
Freie Universität Berlin

$$\text{Kreatinin-clearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

(Bei Frauen wird der Term mit 0,85 multipliziert)