Armand Hausmann · Julia Dehning

Department für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Lithiumtherapie bei älteren Patienten mit bipolarer Erkrankung

Teil 2: Chronische Niereninsuffizienz

Zusatzmaterial online

In der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s00739-018-0459-1>) finden Sie weiterführende Literatur zum Thema.

Lithiuminduzierte potenziell reversible Nierenveränderungen

Polyurie und reduzierte Konzentrationsfähigkeit

Nierenfunktionsveränderungen müssen nicht kausal mit Lithiumintoxikationen in Zusammenhang stehen (s. Teil 1, *psychopraxis. neuropraxis* Ausgabe 3/2018). Diese können sich auch langsamer entwickeln. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich um eine Polyurie sowie eine reduzierte Fähigkeit, Harn konzentrieren zu können, sowie um eine Reduktion der GFR.

Bei Erwachsenen entwickelt sich unter Lithiumtherapie zuerst eine *Polyurie* mit sekundärem Durst (Polydipsie).

Bei *älteren Patienten* steigt mit dem Grad der Polyurie das Risiko einer Lithiumintoxikation durch Dehydratation. Ältere Patienten trinken in der Regel zu wenig und substituieren in unzureichender Menge das ausgeschiedene Volumen. Glücklicherweise kommt eine Polyurie in dieser Altersgruppe offensichtlich seltener vor als bei jüngeren Patienten. In einer Studie wurde ein inverses Verhältnis zwischen Alter und Frequenz der Polyurie festgestellt. Die Prävalenz bei jüngeren Erwachsenen unter 65 Jahre betrug 52 % und 10 % bei den ≥ 65 -jähri-

gen ($p < 0,0005$). Andere Daten sprechen von 33 % Polyurie mit > 31 Harn/Tag bei Älteren.

Die der Polyurie zugrunde liegende Pathologie besteht aus einer *reduzierten Harnkonzentrationsfähigkeit*. Diese kann sich allerdings auch ohne offensichtliche Polyurie entwickeln. 12–19 % älterer Patienten zeigen eine Reduktion der Harnosmolarität.

Potenziell irreversible Nierenveränderungen

Der nephrogene Diabetes insipidus

Die Polyurie ist bis zu 6 Jahre reversibel, kann aber nach längerer Therapiedauer (≥ 15 Jahre) irreversibel werden und mündet dann in einen nephrogenen Diabetes insipidus (NDI). Der NDI besteht aus einer Resistenz auf das antidiuretische Hormon (ADH) und einer Resistenz der distalen Tubuli auf Vasopressin. Trotz Anwesenheit des Hormons ADH kann die Niere keinen normal konzentrierten Harn bilden, da die Rückresorption des Wassers aus dem Primärharn gestört ist. Der NDI ist definiert durch eine Polyurie > 31 /Tag sowie einem *hypotonen* Urin ($U_{\max} < 300$ mOsm/kg; Urin-Plasma-Osmolaritäts-Ratio < 1). Unterschiedliche Schwellenwerte wie $U_{\max} < 600$ mOsm/kg sind in der Literatur zu finden.

Wenige pharmakokinetische Daten gibt es zum *Diabetes insipidus* bei Älteren. Die Daten schwanken je nach Schwellen-

wert ($U_{\max} < 300$ oder < 600 mOsm/kg) sehr stark. In einer populationsbasierten Querschnittsstudie bei 2480 über 70-jährigen Lithiumpatienten wurde die 6-Jahres-Prävalenz (2005–2011) einer sNDI untersucht. Diese betrug 3 %. Eine Prävalenz von 8,3 % wurden bei 80-jährigen in einer kleinen Studie gefunden. Es werden aber auch 73 % berichtet.

» Die Symptomatik des Diabetes insipidus ist bei älteren Patienten weniger ausgeprägt

Eine rezente Arbeit der McGill Universität in Montreal (McGLIDICS-Studie) untersuchte das Verhältnis zwischen NDI und der reduzierten Harnosmolarität unter Lithiumtherapie bei Erwachsenen im Vergleich zu geriatrischen Patienten mit ähnlich langer Lithiumeinnahme. Die beiden Gruppen zeigten eine ähnliche Reduktion der Harnosmolarität, aber die geriatrischen Patienten verspürten signifikant weniger Symptome wie z. B. Durst und Harndrang. Die Autoren schlussfolgern, dass bei Lithiumgabe bei Älteren eine erhöhte Aufmerksamkeit auf die Harnosmolarität gelegt werden sollte, da die klassischen klinischen Symptome eines NDI bei älteren Patienten in eingeschränktem Ausmaß auftreten. Dies könnte helfen Lithiumintoxikationen und das Entstehen von Tubulusschäden zu verhindern. Das gilt besonders für sehr alte Patienten mit langer Lithiumeinnahme in hohen Dosen.

Tab. 1 Stadien der Niereninsuffizienz. (Quelle: [1])

Die „American National Kidney Foundation“ definiert die chronische Nierenerkrankung als eine Nierenpathologie oder eine Reduktion der GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ für ≥ 3 Monate. Die Nierenpathologie schlägt sich entweder als Abnormalität von Blut- oder Urinwerten oder einer pathologischen Bildgebung nieder

Die Stadien:

Stadium 1	Nierenschaden mit normaler oder erhöhter GFR (GFR ≥ 90)
Stadium 2	Nierenschaden mit leichter Reduktion der GFR (GFR = 60–89)
Stadium 3	Moderate Reduktion der GFR (GFR = 30–59)
Stadium 4	Schwere Reduktion der GFR (GFR = 15–29)
Stadium 5	Nierenversagen (GFR < 15)
Stadium 5 wird auch als Endstadium der Nierenerkrankung (ESRD) bezeichnet. In diesem Stadium ist der Patient auf eine Nierentransplantation angewiesen	

Tab. 2 Klinisches Management der Lithiumtherapie im Alter

- Erheben der Lithium-Serum-Spiegel sowie der eGFR alle 2 bis 3 Monate
- Adäquates Lithium-Monitoring kann eine Lithiumintoxikation verhindern, da die Dosen die zu einem therapeutischen Lithium-Serum-Spiegel im Alter notwendig sind, sich um 30 bis 50 % oder mehr reduziert werden müssen
- Das Monitoring ist besonders wichtig bei Patienten mit präorbider Nierenfunktion (eGFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- Ein Nephrologe ist hinzuzuziehen, wenn:
  - 1) der eGFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ liegt oder
  - 2) die Reduktion der eGFR schneller als $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in einem Jahr oder $10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ in 5 Jahren beträgt
- Wenn klinisch möglich, Serumkonzentrationen $<0,8 \text{ mmol/l}$ anwenden
- Kardiovaskuläre und metabolische Risikofaktoren verhindern, diagnostizieren (wenn vorhanden) und schließlich therapieren. Dazu gehören Hypertension, Diabetes mellitus, KHK, Dyslipidämien und Adipositas
- Minutiös zusätzliche Medikation auf evtl. Interaktionen mit Lithium screenen. Dies gilt besonders für Schleifendiuretika, Hydrochlorazide, ACE-Hemmer sowie NSA
- Verhindern von akuten Intoxikationen sowie Verhindern eines NDI, da diese das CKD-Risiko erhöhen
- Das Lithiumrisiko gegen das Risiko einer affektiven Destabilisierung abwägen, bevor Lithium ausgeschlichen wird. Leider hilft die Literatur nicht dabei, den richtigen Zeitpunkt zu wählen

Risikofaktoren

Mehrere Risikofaktoren zur Entwicklung eines NDI bei älteren Patienten konnten identifiziert werden. Dies sind *erhöhte Lithiumkonzentrationen* und die *Dauer der Einnahme*.

Induziert Lithium chronische Nierenerkrankungen?

In vielen klinischen Arbeiten unterschiedlicher Designs und wissenschaftlicher Qualität sind die negativen Langzeiteffekte einer lithiuminduzierten sukzessiven GFR-Reduktion über Jahrzehnte hinweg dokumentiert. Die Entwicklung

einer CKD ist mit schlechter Lebensqualität und erhöhter Mortalität assoziiert.

Heute ist gesichert, dass lithiumbedingte chronische Nierenveränderungen durch die Atrophie der proximalen Tubuli und eine interstitielle Fibrose charakterisiert sind. Einige mit Lithium behandelte Patienten entwickeln auch eine Glomerulosklerose, wobei präklinische Daten eine tubuläre Atrophie sowie eine interstitielle Fibrose als der Sklerose der Glomeruli zeitlich vorausgehend beschreiben. Farres et al. [2] fanden, dass Patienten, die Lithium im Schnitt für über 23,7 Jahre einnahmen und eine reduzierte GFR von $49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ aufwiesen, im MRT viele 1 bis 2 mm große Zysten zeigten. Die Anzahl der Zysten korre-

liert mit der Dauer der Einnahme. Die Entwicklung dieser Zysten scheint in direktem Zusammenhang mit der Aufnahme von Lithium in den Tubuluszellen zu stehen, denn sie entstehen aus den distalen Tubuli und Sammelrohren. Insgesamt sind diese mithilfe des Ultraschalls verifizierten Veränderungen aber rar und treten erst nach einer Therapiedauer von mindestens 20 Jahren auf.

Entstehung von chronischen Nierenerkrankungen bei älteren Populationen

Epidemiologie

In der *Allgemeinbevölkerung* der USA betrug der Anteil älterer Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz 30–40 % (■ Tab. 1).

In den letzten Jahren waren es besonders nationale groß angelegte krankenregistergestützte *Kohortenstudien*, die ein 2- bis 3-fach erhöhtes CKD-Risiko bei Lithiumbenutzern belegten. Die rezenteste Kohortenstudie mit einer gemischtaltrigen Population bipolarer Patienten fand eine erhöhte Rate an CKD bei Lithiumpatienten im Vergleich zu Patienten mit anderen Phasenprophylaktika wie Valproat, Olanzapin oder Quetiapin. Die Literatur bei *geriatrischen Lithiumpatienten* ist nicht besonders ausgeprägt. Bei 2480 über 70-jährigen Lithiumpatienten wurden in einer populationsbasierten Querschnittsstudie die 6-Jahres-Prävalenz (2005–2011) chronischer Nierenerkrankungen untersucht. Sie liegt bei 13,9 %. Diese Daten sind auch im Licht der Prävalenz chronischer Nephropathie (moderat bis schwer) der Allgemeinbevölkerung zu sehen. Diese beträgt bei >70 -jährigen Amerikanern 37,8 %. Das Problem von Querschnittsstudien besteht darin, dass solche Studien nur einen Augenblick der Entwicklung wiedergeben, respektive eine Punktprävalenz und nicht, wie bei einer langjährigen Erkrankung wie der bipolaren affektiven Störung notwendig, eine kumulative Inzidenz. Die Evidenz einzig auf Punktprävalenzen aufzubauen, beinhaltet die Gefahr, das große Risiko einer langjährigen Lithiumtherapie zu unterschätzen (■ Tab. 2). Eine systematische Evaluation

von Prävalenzraten in besonders empfindlichen Gruppen älterer Patienten ist noch ausständig.

Risikofaktoren

Das größte allgemeine Risiko im Alter eine chronische Niereninsuffizienz zu erleiden besteht im Vorhandensein einer *Hypertension*, einer *Adipositas* sowie eines *Diabetes mellitus*. Ein *metabolisches Syndrom* im Alter besteht bei geschätzten 17–25 %. Die Prävalenz ist sogar noch größer bei Patienten mit einer bipolaren Erkrankung. Ebenso stellen ein *nephrogener Diabetes insipidus*, eine akute Niereninsuffizienz bei Lithiumintoxikation, Schleifendiuretika und Hydrochlorothiazide Risikofaktoren dar.

Die Langzeitgabe von Lithium war assoziiert mit einem kontinuierlichen Rückgang der GFR, der etwa 30 % über dem zu erwartendem altersbedingtem Wert lag. Zusätzliche Risikofaktoren waren eine prämorbid GFR-Reduktion, höheres Alter und weibliches Geschlecht.

Ältere Patienten mit nicht pathologischer prämorbid GFR (eGFR >60 ml/min/1,73 m²) zeigten weder bei „baseline“ noch in der Folge eine Verschlechterung der renalen Ausscheidung. Andererseits zeigten Arbeiten derselben Altersgruppe diesmal mit *prämorbid Reduktion der GFR* (<60 ml/min/1,73 m²) eine eGFR-Reduktion >10 ml/min/1,73 m² über einen Beobachtungszeitraum von 4 bis 5 Jahren, obschon die Lithiumkonzentrationen mit <0,8 mmol/l relativ niedrig waren.

Geschlechtsunterschiede sind erfasst worden. Eine retrospektive über 20 Jahre sich erstreckende Untersuchung verglich die Nierenfunktion bei Patienten und Patientinnen mit Lithiumtherapie im Vergleich zu einer Gruppe ohne eine solche Therapie. Dabei fanden die Autoren in der Subgruppe der ≥60-jährigen Männer und Frauen eine signifikante Reduktion der Nierenfunktion zuungunsten des weiblichen Geschlechts.

Welche Rolle spielt die Höhe des Lithiumspiegels im Alter?

Eine randomisierte kontrollierte 4-Jahres-Studie mit 59 älteren Patienten

psychopraxis. neuropraxis 2018 · 21:168–171
© Der/die Autor(en) 2018.

<https://doi.org/10.1007/s00739-018-0459-1>

A. Hausmann · J. Dehning

Lithiumtherapie bei älteren Patienten mit bipolarer Erkrankung. Teil 2: Chronische Niereninsuffizienz

Zusammenfassung

Lithiuminduzierte chronische aber potenziell reversible Nierenveränderungen sind eine Polyurie und eine renale reduzierte Konzentrationsfähigkeit. Dauert die Symptomatik über 6 Jahre an, kann es zu einem irreversiblen nephrogenen Diabetes insipidus (NDI) kommen. Polyurie, Durst und Polydipsie scheinen bei Älteren symptomatisch weniger ausgeprägt zu sein als bei jüngeren Erwachsenen, wobei die reduzierte Harnosmolarität einen Hinweis auf einen vorhandenen Diabetes insipidus liefert. Die Lithiumtherapie ist auch mit anderen chronischen aber potenziell nicht reversiblen chronischen Nephropathien (CKD) assoziiert. Risikofaktoren zur Progression zu einer renalen Insuffizienz stellen eine bereits vorgeschädigte Niere, weibliches Geschlecht, hohe Lithiumdosen, die Dauer der Therapie,

Lithiumintoxikationen oder die Entwicklung eines NDI dar. Eine niedrig dosierte Lithiumlangzeitgabe bei älteren Patienten hat keine Beeinträchtigung der renalen Funktion zur Folge. So kann man zusammenfassen, dass die Dosis das Gift macht. Lithium kann in einigen seltenen Fällen zum Endstadium einer Niereninsuffizienz (ESRD) führen. Dies macht ein kontinuierliches Monitoring umso wichtiger. Bei der Lithiumtherapie älterer Patienten gilt es, das individuelle Risiko einer Nierenschädigung mit dem Benefit einer affektiven Stabilität über Jahre hinweg gut abzuwägen.

Schlüsselwörter

Lithium · Chronische Niereninsuffizienz · Lithiumintoxikation · Chronische Niereninsuffizienz · Ältere Patienten

Lithium therapy in older patients with bipolar disorder. Part 2: Chronic kidney failure

Abstract

Lithium-induced chronic but potentially reversible changes to the kidney are polyuria and reduced urine concentrating ability. If symptoms persist for more than 6 years, irreversible nephrogenic diabetes insipidus (NDI) may occur. Polyuria, thirst, and polydipsia appear to be less pronounced in older adults than in younger adults, whereby reduced urine osmolarity is an indication for diabetes insipidus. Lithium therapy is also associated with other chronic but potentially irreversible chronic kidney diseases (CKD). Risk factors for progression to renal insufficiency include a kidney that is already impaired, female gender, high doses of lithium, duration of therapy, lithium

poisoning or the development of NDI. Low-dose, long-term administration of lithium in elderly patients does not result in impairment of renal function. Thus, one can summarize that the dose makes the poison. In rare cases, lithium may lead to end-stage renal disease (ESRD). This makes continuous monitoring even more important. In elderly patients on lithium therapy, the individual risk of kidney damage must be weighed against the benefit of affective stability for years to come.

Keywords

Lithium · Chronic kidney failure · Lithium poisoning · Chronic renal insufficiency · Elderly

(„baseline“ eGFR 79,3 ml/min/1,73 m²) fand, dass Lithium-Plasma-Spiegel zwischen 0,25–0,5 mmol/l keine Reduktion der eGFR zur Folge hatten. Auch andere Studien teilen diesen Befund. *Höhere mediane Lithiumspiegel* beinhalten ein höheres Risiko, später eine chronische Nephropathie zu entwickeln.

Die *Dauer der Einnahme* scheint neben dem Alter ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung einer CKD zu

sein. Eine Subgruppe von Patienten mit >60 Jahren hatte im Vergleich zu einer jüngeren Patientengruppe ein erhöhtes Risiko, eine CKD zu entwickeln, wenn sie Lithium über 30 Jahre einnahmen.

» Die Dosis macht das Gift

In einer anderen Querschnittsstudie mit 953 gemischtaltrigen Patienten einer

Lithium-Klinik wurde eine reduzierte GFR bei älteren Patienten (Reduktion um 3,47 ml/min/1,73 m²) sowie bei denjenigen Patienten mit *langjähriger Lithiumeinnahme* gefunden (Reduktion um 0,73 ml/min/1,73 m² pro Jahr). Dieselben Patienten wurden anschließend in eine prospektive 4-Jahres-Studie aufgenommen. Die Zeit bis zum Erreichen einer als G3a-Stadium definierten eGFR-Reduktion (45–59 ml/min/1,73 m²) war bei ≥60-Jährigen mit 23 Jahren im Vergleich zur Gruppe der 40–59-jährigen (26 Jahre) verkürzt.

Chronische potenziell irreversible Nebenwirkungen

Führt eine CKD zur Entwicklung einer ESRD?

Das Endstadium einer Niereninsuffizienz (Stadium 5=ESRD) stellt die schwerwiegendste Nebenwirkung einer Lithiumtherapie dar. Morphologisch stellt die Glomerulosklerose einen essenziellen Schritt in der Entwicklung der Niereninsuffizienz zur ESRD dar.

» Lithium kann in sehr seltenen Fällen zu einer ESRD führen

Epidemiologie. Bis zum Jahr 2000 waren in der Literatur nur 3 Fälle des Endstadiums einer Niereninsuffizienz unter Lithiumtherapie bekannt. Das Problem der epidemiologischen Erhebung in diesem Fall besteht darin, dass die meisten Studien unterpower sind, um sehr seltene Nebenwirkungen abbilden zu können. Bei >55-jährigen Patienten mit Lithiumtherapie wird die Prävalenz der renalen Ersatztherapie auf 1,5 % geschätzt. Dies ist eine, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 2,5 bis 8-fach erhöhte Rate. Eine Studie erhob die Rate der lithiumassoziierten Nierenersatztherapien bei im Durchschnitt 66 Jahre alten Patienten (46–82 Jahre), welche Lithium über 27 Jahre (12–39 Jahre) einnahmen, im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten ohne Lithium. Die Autoren fanden signifikant mehr Patienten mit dem Endstadium einer Niereninsuffizienz mit

Ersatztherapie bei den Patienten mit Lithium als in der Vergleichsgruppe, wobei das relative Risiko 7,8 betrug.

In Zusammenfassung der vorliegenden Literatur kann gefolgert werden, dass Lithium in einigen Fällen zum Endstadium einer Niereninsuffizienz führen kann. Die Prävalenzraten von Endstadien renaler Insuffizienz sind klein, und dies sogar bei Patienten unter jahrelanger chronischer Lithiumeinnahme. So ist die Mortalität in dieser Gruppe von Patienten auch nicht erhöht.

Können adäquate Therapie-strategien die Entwicklung von CKD und ESRD verhindern?

Management Standards wie die NICE-Richtlinien waren bei UK-Patienten ($n=2962$) nur zu 30 % respektive 55 % erfüllt.

Erfreulicherweise war, im Vergleich zu Jüngeren das Monitoring bei Patienten >65 Jahren adäquater. Lithium kann also bei komplianten älteren Patienten sicher angewendet werden, wenn ein adäquates Monitoring mit Erfassen der Lithiumspiegel und Nierenwerte alle 2–3 Monate durchgeführt wird und Spiegel <0,8 mmol/l verwendet werden.

Fazit für die Praxis

- Medikamenteninteraktionen stellen im Alter ein Risiko zur Entwicklung einer akuten Lithiumintoxikation dar.
- Risikofaktoren zur Progression einer renalen Insuffizienz sind eine bereits vorgeschädigte Niere, erhöhter Blutdruck, metabolisches Syndrom, Alter, Dauer der Lithiumeinnahme und Höhe der Serumspiegel sowie das weibliche Geschlecht.
- Lithium kann in einigen wenigen Fällen zum Endstadium einer Niereninsuffizienz führen.
- Kontinuierliches Monitoring ist von großer Bedeutung.
- Bei der Lithiumtherapie älterer Patienten kommt es darauf an, das individuelle Risiko einer Nierenschädigung mit dem Vorteil einer jahrelangen affektiven Stabilität gut abzuwägen.

Korrespondenzadresse

© Privat

Univ.-Prof. Dr. A. Hausmann
Department für Psychiatrie,
Psychotherapie und
Psychosomatik, Medizinische
Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Inns-
bruck, Österreich
armand.hausmann@
i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Hausmann und J. Dehning geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. American National Kidney Foundation: Am J Kidney Dis 2002
2. Farres MT, Ronco P, Saadoun D, Remy P, Vincent F, Khalil A, Blanche AF le (2003) Chronic lithium nephropathy: MR imaging for diagnosis. Radiology 229(2):570–574