

Lithiumintoxikation: kleines Kation, grosse Wirkung – gerade im Alter

Irene Scholz^a, dipl. Ärztin; Sarah Banholzer^a, eidg. dipl. Apothekerin; Dr. med. Hugo Kupferschmidt^b; Prof. Dr. med. Manuel Haschke^a

^a Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Bern, Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin, Inselspital Bern;

^b Tox Info Suisse, assoziiertes Institut der Universität Zürich

Folgen der UAW ¹ :	Hospitalisation
Verlauf:	Ohne Schaden erholt
Kausalität:	Wahrscheinlich

Der klinische Fall

Eine 85-jährige Patientin stellte sich notfallmässig mit allgemeiner Schwäche, wässriger Diarrhoe und Inappetenz vor. Diese Symptome bestanden seit zirka einer Woche. Etwa zehn Tage zuvor waren erstmals ein Tremor der rechten Hand sowie Sprachstörungen aufgefallen. Drei Medikamente waren in den letzten Wochen bei der Patientin neu verordnet worden: Amlorid/Hydrochlorothiazid (Comilorid-Mepha[®]) zur Behandlung passagerer Beinödeme, Etoricoxib (Arcoxia[®]) als Schmerztherapie bei Kniearthrose und Propranolol (Inderal[®]) zur Behandlung des Tremors. Zusätzlich zur neuen Medikation wies die Patientin eine Dauermedikation mit Irbesartan (Aprovel[®]), Isosorbit Dinitrat (Isoket[®] ret.), Phenprocoumon (Marcoumar[®]) und Pravastatin (Pravastatin Helvepharm) auf. Seit ungefähr zehn Jahren wurde die Patientin zudem im Rahmen einer Depression mit Lithiumsulfat (Lithiofor[®]) 660 mg einmal täglich behandelt.

Klinisch präsentierte sich die Patientin in leicht reduziertem Allgemeinzustand mit Zeichen einer Exsikkose (trockene Schleimhäute, trockene Lippen). Die Patientin war bei Eintritt kardiopulmonal stabil sowie neurologisch unauffällig ohne Tremor oder Dysarthriezeichen. Laborchemisch konnten eine mittelgradige Niereninsuffizienz (eGFR 35 ml/min), ein INR von 3,8 und ein Lithiumspiegel von 2,10 mmol/l nachgewiesen werden. Das EKG zeigte keinen auffälligen Befund.

Die zur Hospitalisation führende Symptomatik wurde als beginnende mittelschwere Lithiumintoxikation bei eingeschränkter Nierenfunktion interpretiert und die Patientin zur weiteren Überwachung und Therapie stationär aufgenommen. Alle Medikamente wurden bei Aufnahme vorerst pausiert. Nach Hydrierung und bei pausiertem Lithium zeigte sich am zweiten Hospitalisationstag ein normwertiger Lithiumspiegel. Unter

abgesetzter diuretischer Therapie sowie hydrierenden Massnahmen kam es zu einer Erholung der Nierenfunktion. Bei kompletter Regredienz der Symptomatik wurde die Medikation mit Lithium am dritten Hospitalisationstag wieder begonnen, wobei im Verlauf ein normwertiger Lithiumspiegel (0,88 mmol/l) dokumentiert werden konnte. Die Patientin konnte in gebesserem Allgemeinzustand am sechsten Hospitalisationstag aus dem Spital nach Hause entlassen werden.

Klinisch-pharmakologische Beurteilung

Lithium wird eingesetzt zur Behandlung akuter Phasen oder zur langfristigen Prophylaxe der bipolaren Krankheit. Bei schweren, therapieresistenten Depressionen können Antidepressiva mit Lithium kombiniert werden (sogenannte Lithiumaugmentation) [1]. Lithium besitzt nur eine geringe therapeutische Breite (0,5–1,2 mmol/l). Die ersten Symptome einer Intoxikation treten meist schon bei Serumkonzentrationen von über 1,5 mmol/l auf. Toxische Symptome umfassen unter anderem gastrointestinale (z.B. Diarrhoe, Erbrechen) und neurologische Beschwerden (z.B. Tremor, Sprachstörungen) (Tab. 1).

Tabelle 1: Symptome einer Lithiumintoxikation.

Gastrointestinale Beschwerden: z.B. Diarrhoe, Erbrechen und Dehydratation

Kardiovaskuläre Befunde: z.B. Arrhythmien, QT-Verlängerung, ST-Abflachung, T-Inversion

Neurologische Beschwerden: z.B. Ataxie, Tremor, Hypertonie, unfreiwillige muskuläre Kontraktionen, Hyperreflexie, Dysarthrie, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Schwäche und Nystagmus

Akutes Nierenversagen (selten)

In schweren Fällen Krämpfe, Koma oder Tod

Verschiedene Faktoren haben bei der beschriebenen Patientin die chronische Lithiumintoxikation begünstigt. Der Faktor Alter muss bei Einsatz von Lithium unbedingt beachtet werden. Einerseits werden bei älteren Patienten therapeutische Effekte oft bereits ab 0,4 mmol/l beobachtet [2]. Andererseits können bei älteren Patienten Lithiumplasmakonzentrationen im

¹ Unerwünschte Arzneimittelwirkung



Irene Scholz

oberen therapeutischen Bereich bereits toxische Auswirkungen haben. Schon bei Plasmaspiegeln von 0,4–1,0 mmol/l wurde bei älteren Patienten eine Lithiuminduzierte Neurotoxizität beobachtet [3]. Weiter erreichen ältere Patienten bei gleicher Dosis höhere Spiegel als jüngere Patienten [4]. Dies liegt am verminderten Verteilungsvolumen (weniger Körperwasser) und einer verminderten Clearance aufgrund der altersbedingt eingeschränkten Nierenfunktion. Deshalb sollte bei älteren Patienten die Lithiumtagesdosis reduziert werden (je nach Alter um 25–50%) [3, 5].

Als weiterer Risikofaktor für eine chronische Lithiumintoxikation gilt der Einsatz von Medikamenten, welche die Lithiumelimination reduzieren können. Zeitnah wurden bei der Patientin zwei neue Medikamente eingeführt: der COX-2-Hemmer Etoricoxib (Arcoxia®) und ein Hydrochlorothiazid/Amilorid-Kombipräparat (Comilorid-Mepha®). Beide Präparate können die Elimination von Lithium vermindern. In der schweizerischen Fachinformation von Arcoxia® sowie in der Fachliteratur ist die Interaktion von COX-2 Hemmern mit Lithium gut dokumentiert [6, 7]. COX-2 wird in der Niere exprimiert [8] und spielt eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Nierenfunktion. Unspezifische COX-Hemmer (nichtsteroidale Antirheumatika) und COX-2-Hemmer reduzieren die renale Perfusion und somit die Elimination von Lithium. In der schweizerischen Fachinformation von Comilorid-Mepha® ist in der Rubrik der Interaktionen ebenfalls erwähnt, dass Lithium generell nicht zusammen mit Diuretika angewendet werden sollte, da die Clearance von Lithium reduziert wird. Des Weiteren bestand bereits bei Beginn der Therapie mit dem COX-2-Hemmer bei der Patientin eine Diarrhoe mit Flüssigkeitsverlust, was sich über die prärenale Komponente ebenfalls negativ auf die renale Ausscheidung von Lithium auswirkte (Tab. 2).

Tabelle 2: Faktoren, welche die Elimination von Lithium reduzieren können.

Erbrechen, Diarrhoe

Gleichzeitig auftretende Infektionen

Flüssigkeitsverlust

Andere Medikamente (u.a. nichtsteroidale Entzündungshemmer; ACE-Hemmer; Diuretika: kaliumsparende Mittel, Schleifendiuretika, Thiazide können paradoxerweise eine Wasserretention und Lithiumtoxikation bewirken)

Bei einem zeitlichen Zusammenhang und bekannter Interaktion zwischen Lithium, COX-2-Hemmer und Diuretika ist von einem Zusammenspiel der involvierten Medikamente als Ursache für das Auftreten der Lithiumintoxikation auszugehen. Die Lithiumintoxikation und deren neurologische Symptome (Tremor, Sprach-

störung) sind als eine Folge der pharmakodynamischen Interaktion einzustufen. Unklar bleibt, ob die gastrointestinalen Beschwerden und die allgemeine Schwäche andere Ursachen hatten oder bereits Manifestationen einer sich über längere Zeit entwickelnden Lithiumintoxikation darstellten. Der Fall wurde in anonymisierter Form dem Pharmacovigilance-Zentrum des Schweizerischen Heilmittelinstituts Swissmedic gemeldet.

Massnahmen zur Vermeidung und Behandlungsstrategie

Die Indikation einer Lithiumtherapie sollte gerade bei älteren Patienten mit multiplen Medikamenten sorgfältig geprüft werden. Ältere Patienten brauchen geringere Lithiumdosierungen als jüngere Patienten, um eine ähnliche Serumkonzentration und ähnliche Wirkungen zu erreichen. Die altersassoziierten Änderungen der Pharmakokinetik, insbesondere die verlangsamte renale Ausscheidung, müssen berücksichtigt werden. Um eine Lithiumintoxikation zu vermeiden, sollten regelmässige Kontrollen der Nierenfunktion und des Lithiumspiegels durchgeführt werden. Weiter sollten Situationen vermieden werden, welche die Nierenfunktion beeinträchtigen (Dehydratation, nephrotoxische Arzneistoffe etc.).

In Anbetracht des Alters der Patientin und bereits stattgehabter Lithiumintoxikation wurde die Umstellung der antidepressiven Therapie auf einen niedrigdosierten selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer empfohlen. Bei der Umstellung muss man beachten, dass in der Übergangsphase Lithium – durch einen nicht bekannten Mechanismus – die serotonerge Übertragung verstärkt, sodass die beiden Stoffe vorübergehend additiv oder synergistisch wirken können [9, 10]. Vor der Hospitalisation wurden bei der Patientin neu aufgetretene Sprachstörungen und ein Tremor der rechten Hand beobachtet, die beide als Folge der Lithiumintoxikation angesehen werden können. Der Tremor hat zur Verordnung eines weiteren Medikamentes (Propranolol) geführt: eine klassische Verschreibungskaskade. Der Begriff Verschreibungskaskade bezeichnet die Behandlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit einem weiteren Medikament und ist gerade bei älteren Patienten eine bekannte Ursache einer Polypharmazie.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter www.medicalforum.ch.

Korrespondenz:
Irene Scholz, dipl. Ärztin
Regionales Pharmacovigilance-Zentrum Bern
Klinische Pharmakologie und Toxikologie,
Universitätsklinik für
Allgemeine Innere Medizin,
Inselspital,
Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 8
CH-3010 Bern
[irene.scholz\[at\]insel.ch](mailto:irene.scholz[at]insel.ch)